

Aus der Nuklearmedizinischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Wilhelm Müller

**Myokard-SPECT und -PET bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien -
Perfusions- und Stoffwechsellmuster im chronischen Postinfarktstadium**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Thorsten Dirk Pöppel

2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch, M.A.,
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Perings

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	3
1.1. Überblick - Pathophysiologie der ventrikulären Arrhythmien	3
1.2. Überblick - Nuklearmedizin und ventrikuläre Arrhythmien	6
1.3. Fragestellung	14
2. Material und Methoden	15
2.1. Patienten	15
2.1.1. Einteilung des Patientenkollektivs	18
2.1.1.1. Kontrollgruppe	18
2.1.1.2. Arrhythmiegruppe	20
2.1.2. Einschlußkriterien der Studie	25
2.1.3. Ausschlußkriterien der Studie	25
2.2. Methoden	26
2.2.1. Bildgebung	26
2.2.1.1. Tc-99m-Sestamibi- und Tc-99m-Tetrofosmin-SPECT	26
2.2.1.2. F-18-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie	26
2.2.2. Bildverarbeitung	28
2.2.2.1. Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie	28
2.2.2.2. Positronen-Emissions-Tomographie	29
2.2.2.3. Gemeinsame Bildverarbeitung	31
2.2.3. Bildauswertung	33
2.2.3.1. Aufteilung des Herzens	33
2.2.3.2. Normierung der Daten	36
2.2.3.3. Klassifikation der regionalen Vitalität	37
2.2.4. Statistische Testverfahren	41
2.2.4.1. Fischers exakter Test	42
2.2.4.2. Binär logistische Regression	43
3. Ergebnis	44
3.1. Deskriptive Statistik	44
3.1.1. Ergebnis der Klassifikation der regionalen Vitalität	44
3.1.2. Kontingenztafel MISMATCH und ARRHYTHMIE	49
3.1.3. Kontingenztafeln MISMATCH und Begleiterkrankungen	51
3.2. Statistische Testverfahren	55
3.2.1. Fischers exakter Test	55
3.2.2. Binär logistische Regression	55
3.2.2.1. Kovariate MISMATCH	55
3.2.2.2. Zusätzliche Kovariaten	56

4. Diskussion und Methodenevaluation	59
4.1. Diskussion	59
4.1.1. Hauptaussage	59
4.1.2. Pathophysiologie der ventrikulären Arrhythmien und "hibernating myocardium"	60
4.1.3. Nuklearkardiologie und "hibernating myocardium"	64
4.1.3.1. PET- und SPECT-Tracer in der "hibernating myocardium"-Detektion.....	64
4.1.3.2. PET- und SPECT-Protokolle in der "hibernating myocardium"-Detektion	67
4.1.4. Ergänzende Studienaussagen	69
4.2. Methodenevaluation	70
5. Zusammenfassung	73
6. Anhang.....	74
7. Literaturverzeichnis	79
8. Lebenslauf.....	104
9. Danksagung	105

1. EINLEITUNG

1.1. Überblick - Pathophysiologie der ventrikulären Arrhythmien

Der plötzliche Herztod (PHT) ist für ca. 50 Prozent aller kardiovaskulären Todesfälle verantwortlich¹²⁶. Innerhalb dieser Gruppe ist er dreimal häufiger als der akute Myokardinfarkt¹⁹⁰. In etwa 80 Prozent der Fälle eines plötzlichen Herztodes sind eine ventrikuläre Tachyarrhythmie oder ein Kammerflimmern⁸, vorwiegend auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit, ursächlich^{8,78,141,184}. Die häufigsten Todesursachen innerhalb eines Jahres nach Myokardinfarkt sind plötzliche ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern¹⁴⁵. Die Myokardischämie bei koronarer Herzkrankheit ist als Faktor der Arrhythmieentstehung bekannt^{138,139}. Der Zusammenhang zwischen Myokardischämie, ventrikulärer Tachyarrhythmie und plötzlichem Herztod ist somit offensichtlich^{29,139,184}. Bei den im Gefolge von Myokardinfarkten auftretenden Rhythmusstörungen läßt sich zwischen Arrhythmien der akuten als auch subakuten Phase des Infarktes und denen der chronischen Phase unterscheiden⁹¹. Die akute bzw. chronische Myokardischämie ist dabei als Verursacher einer Vielzahl struktureller und funktioneller Faktoren der Arrhythmogenese zu betrachten^{18,192}. Je nach Phase des Infarktverlaufes haben diese Faktoren eine unterschiedliche Wertigkeit^{18,192}. Der plötzliche Herztod kann als erste Manifestation einer bisher unbeachteten Koronargefäßerkrankung auftreten⁷⁸. In anderen Fällen verstirbt ein Patient plötzlich nach einem zurückliegenden Infarkt^{145,146}, der diverse regionale Veränderungen in den elektrophysiologischen Eigenschaften des Herzens hinterlassen hat, welche den Boden für das Auftreten späterer Arrhythmien bereiten. Bei vielen Formen klinisch bedeutsamer ventrikulärer Rhythmusstörungen stellt man sich diese Veränderungen als umschriebene, in ihrer Erregungsbildung und -übertragung abnorme Areale myokardialen Gewebes vor¹⁸, welche im Verbund mit weiteren Auslösemechanismen für die Entstehung und Aufrechterhaltung der myokardinfarktassoziierten Arrhythmien verantwortlich sind¹⁸. Um den regionalen Charakter ihrer histologischen, als auch elektrophysiologischen Besonderheiten zu betonen, werden diese Areale auch als "arrhythmogene Substrat" der Rhythmusstörung bezeichnet¹⁸.

Die akute Myokardischämie trägt im wesentlichen durch temporäre Störungen zur Arrhythmieentstehung bei. Im einzelnen handelt es sich um Veränderungen des Ruhemembran- und des Aktionspotentials, Störungen von Refraktärität und Repolarisation, sowie biochemischen bzw. metabolischen Störungen oder Elektrolytverschiebungen^{29,91}.

Auch eine abnorme Automatie der Myozyten kann eine Rolle spielen⁹⁷. Diese Veränderungen normalisieren sich im Laufe der Infarktheilung zumindest partiell¹⁹³.

Im Rahmen der Rhythmusstörungen des späten Infarktstadiums ist die Quelle der Arrhythmien als eher beständig zu betrachten^{18,192}. Dabei spielt ein heterogenes myokardiales Gewebe mit einem Wechsel von vernarbten und vitalen Bereichen und entsprechender Inhomogenität von Erregungsleitung und Refraktärität eine entscheidende pathophysiologische Rolle³³. Dieser Gewebeaufbau ist ein Charakteristikum der Grenzbereiche abgelaufener Myokardinfarkte³³. Vernarbtes Myokard ist definiert als avitales Gewebe, welches folglich auch keine elektrophysiologische Aktivität mehr aufweist. Im Flickwerk der Narbenrandzone aus Bereichen überlebender Muskelfasern, umgeben von Kollagenzügen und bindegewebigen Narbensträngen, sind hingegen aufgrund unterschiedlicher Leitfähigkeiten verschiedene Wege der Reizweiterleitung möglich⁴⁹. In diesen Feldern findet sich außer diesen histologischen Veränderungen eine Umordnung der an der elektrischen Leitfähigkeit der Zellen beteiligten interzellulären Verbindungen auf ultrastruktureller Ebene¹³⁶; diese betrifft insbesondere das Verbindungsprotein Connexin43¹³⁶. In dergestalt veränderten Bezirken kann elektrische Aktivität entstehen und durch langsame Erregungsleitung, unidirektionale Leitungsblöcke und Reentrymechanismen zum Ausgangspunkt ventrikulärer Tachyarrhythmien werden¹⁴⁹. Besonders für die Entstehung und Weiterleitung von Reentrytachykardien ist die Narbenrandzone von entscheidender Bedeutung^{33,38}. Über das, einem Kammerflimmern zugrundeliegende arrhythmogene Substrat ist dagegen wenig bekannt. Oftmals degeneriert jedoch eine primär ventrikuläre Tachykardie in ein Kammerflimmern¹²³.

Die durch Ischämie und Infarkt bewirkten beschriebenen histologischen und ultrastrukturellen Veränderungen betreffen jedoch nicht nur die Herzmuskelzellen allein, auch die Fasern der autonomen Herznervation werden davon vorübergehend bis anhaltend geschädigt oder sogar zerstört²⁰³. Dabei erstreckt sich der sympathisch und bzw. oder parasympathisch denervierte Bereich über das eigentliche Infarktareal hinaus in die angrenzenden Herzwandbereiche⁷. Derart veränderte Bezirke zeigen das Phänomen der sogenannten "Denervations-Überempfindlichkeit" gegenüber Katecholaminen⁷⁷ und besitzen eine hohe Bereitschaft, auf Stimulation mit der Bildung ventrikulärer Arrhythmien zu reagieren⁶⁸. Dies gilt insbesondere für die sympathisch denervierte Infarkttrandzone¹⁴⁸.

Die genannten Mechanismen verdeutlichen die ursächliche Rolle von Myokardischämie und Myokardinfarkt bei der Entstehung ventrikulärer Arrhythmien. Das Ausmaß der koronaren Herzkrankheit, gemessen am Grad der durch die Anzahl der stenosierten Gefäße bestimmten kardialen Minderperfusion, beeinflusst dementsprechend das Arrhythmierisiko, z.B. bei belastungsinduzierten Arrhythmien¹¹⁰ oder bei Arrhythmien nach Koronargefäßchirurgie⁴⁰. Insbesondere scheinen mehrere Myokardinfarkte einen zusätzlichen Einfluß auf das Arrhythmiegeschehen auszuüben⁴⁴. Entsprechend der Arrhythmiebeeinflussbarkeit durch kardiale Minderperfusion spielt die Verbesserung der Myokarddurchblutung durch Revaskularisation (PTCA)¹³⁰ oder Bypass-Operation¹⁰⁴ ebenfalls eine wichtige Rolle.

Darüber hinaus wird zwischen verschiedenen weiteren Eigenschaften oder Begleiterkrankungen eines Patienten und dessen Arrhythmierisiko ein Zusammenhang hergestellt. Dies gilt vorwiegend für Erkrankungen die das Myokard stark belasten bzw. schädigen oder durch ein vorgeschädigtes Myokard bedingt sind, wie eine Herzinsuffizienz⁶¹, eine Herzwandaneurysma⁷³ oder eine arterielle Hypertonie^{67,167}. Ferner wird zwischen den Geschlechtern eine unterschiedliche Arrhythmieverteilung beobachtet, so wird für Frauen ein höheres Arrhythmierisiko angegeben¹⁰⁹.

1.2. Überblick - Nuklearmedizin und ventrikuläre Arrhythmien

Die vorangegangene Darstellung der pathophysiologischen Grundlagen der ischämiebedingten ventrikulären Arrhythmien zeigt die Bedeutung der Narbenrandzone für die Prognose eines Koronarpatienten. Das Arrhythmierisiko eines Patienten im chronischen Postinfarktstadium scheint direkt mit dieser Zone zusammenzuhängen. Ein Informationsgewinn über das Ausmaß dieses Areal könnte somit entscheidend für die Planung der weiteren Therapiestrategie sein. Gesucht ist folglich ein nicht-invasives Verfahren zum Nachweis einer ausgedehnten Narbenrandzone, mit dessen Hilfe sich innerhalb einer Gruppe von Infarktpatienten eine Arrhythmierisikogruppe definieren läßt. Dafür bieten sich bildgebende Verfahren an. Diese müssen eine sichere Unterscheidung von normal perfundiertem vitalem Myokard, nicht perfundierter avitaler Infarkt Narbe und in seiner Vitalität (in der englischsprachigen Literatur: viability) dazwischenliegender minderperfundierter Narbenrandzone ermöglichen. Die bildliche Darstellung von Organfunktionen ist eine Domäne der Nuklearmedizin (siehe weiter unten).

Die kardiologische Nuklearmedizin bietet hierzu zwei hinsichtlich ihrer Aussagekraft, den verwendeten Radioisotopen und ihres Auflösungsvermögens verschiedene Verfahren an:

- die im nuklearmedizinischen Bereich allgemein verbreitete Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT)
- die technisch aufwendigere Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Es handelt sich in beiden Fällen um emissionstomographische Verfahren, bei denen im Gegensatz zu den transmissionstomographischen Verfahren der Röntgendiagnostik eine aus dem Körper austretende Strahlung zur Bildgebung genutzt wird. Dem Patienten wird vorab ein radioaktives Isotop eines stabilen, im normalen Stoffwechsel vorhandenen, Atoms oder ein diesem ähnliches radioaktives Isotop verabreicht. Eine weitere Möglichkeit besteht in der radioaktiven Markierung natürlicher oder künstlicher Verbindungen und der Beobachtung ihrer Verteilung im Körper. Da bestimmte Stoffwechselprozesse nur in zugeordneten Organen erfolgen, stellt die nuklearmedizinische Diagnostik (in der Regel) in erster Linie einen physiologischen Vorgang innerhalb eines Organs dar und in zweiter Linie, da der Prozeß auf die Organgrenzen beschränkt ist, die Organ-Morphologie.

Bei SPECT-Untersuchungen wird häufig das, aufgrund seiner Gammaquantenenergie und seiner kurzen Halbwertszeit von sechs Stunden, für Patient und Bildgebung günstige Technetium-99m verwandt. Es ist zudem als Tochtersubstanz des langlebigen Molybdän-99

(Halbwertszeit 66 Stunden) durch einen Radionuklidgenerator jederzeit einfach verfügbar. Weitere zu diagnostischen Zwecken häufig genutzte Nuklide sind z.B. Thallium-201 (Halbwertszeit 73,1 Stunden) oder Jod-123 (Halbwertszeit 13,2 Stunden).

SPECT-Systeme bestehen aus einem oder mehreren Gammakameraköpfen, die an einem Ringstativ befestigt in definierten Winkelschritten auf einem Kreisbogen um den Patienten rotieren, während dieser auf einer Liege schrittweise hindurchgeführt wird. Die Meßköpfe enthalten einen Natriumjodid-Szintillationskristall, der über Radiolumineszenz und deren nachgeschaltete elektronische Verstärkung und Messung eine Detektion einfallender Gammastrahlung ermöglicht. Bei einer 360 Grad Umlaufbahn um den Patienten können Intensitätsprofile der von den Anreicherungsstellen des Radioisotops im Patienten ausgehenden Strahlung unter verschiedenen Blickwinkeln gemessen werden. Die Richtungsinformation der Photonen wird durch einen der Kamera aufliegenden sogenannten Kollimator aus Bleisepten erhalten. Dieser ermöglicht nur die Registrierung von Photonen, die (annähernd) parallel der Septen senkrecht auf die Detektorfläche treffen. Die Tiefe ihres Ursprungs innerhalb des Objektes bleibt dabei unberücksichtigt. Auf diese Weise überlagern sich zwangsläufig die inneren Strukturen auf der Detektorfläche. Dem Projektionsbild kann nicht mehr entnommen werden, von welcher Stelle innerhalb des Objektes die Strahlung ausging. Ist der Meßumlauf allerdings vollständig, so ist die Projektionsansicht des Objektes aus (fast) jedem Umlaufwinkel bekannt. Diese Informationen bieten den Ansatz für verschiedene computergestützte mathematische Rekonstruktionsverfahren zur Berechnung und Darstellung eines Schichtbildes der Aktivitätsverteilung im Patienten aus den Projektionsdaten. Es handelt sich dabei um die sogenannte gefilterte Rückprojektion^{92,200} und um iterative Rekonstruktionsverfahren^{181,200}.

Bei der gefilterten Rückprojektion wird jeder Punkt des Projektionsbildes gemäß der an dieser Stelle gemessenen Gammaquantenmenge und dem Winkel, unter dem diese gemessen wurden, als Strahl gleichmäßig über die gesamte beobachtete Fläche zurückprojiziert. Die Strahlen kreuzen sich am Ursprungsort des Punktes des Projektionsbildes und heben diesen hervor. Jede Aktivitätsquelle wird somit von einem Strahlenkranz umgeben, der mit zunehmender Menge an Rückprojektionswinkeln verschmiert. Dabei bleiben die relativen Helligkeitsunterschiede erhalten, dem Bild wird jedoch eine gewisse "Grundhelligkeit" hinzugefügt. Diese "Grundhelligkeit" wird mit einem auflösungsverbessernden Rekonstruktionsfilter beseitigt. Es handelt sich dabei um den sogenannten "Ramp"-Filter. Bekannte Modifikationen dieses Filters sind Hanning-, Butterworth- und Hammingfilter⁹².

Iterative Rekonstruktionsverfahren berechnen die Aktivitätsverteilung nicht auf unmittelbarem Weg aus den Projektionsdaten. Es wird vielmehr in schrittweiser iterativer Annäherung eine Aktivitätsverteilung ermittelt, deren simulierte Projektionen mit den gemessenen Projektionen hinreichend übereinstimmen. Eine Iteration läuft beginnend mit einem einmaligen Ausgangsschritt in drei Schritten ab, die bis zu einem definierten Endpunkt wiederkehrend durchlaufen werden. Im Ausgangsschritt wird für das zu rekonstruierende Bild eine Aktivitätsverteilung geschätzt. Dabei kann eine zuvor berechnete gefilterte Rückprojektion oder eine homogene Aktivitätsverteilung als Grundlage dienen. Der erste Schritt des Zyklus besteht in der mathematischen Simulation des szintigraphischen Abbildungsvorganges dieser Aktivitätsverteilung. Im nächsten Schritt werden die berechneten Projektionsdaten mit den tatsächlich gemessenen Werten verglichen. Im dritten Schritt, dem Optimierungsschritt, dienen die sich für jede Projektionsrichtung ergebenden Abweichungen speziellen Korrekturtermen zur Anpassung der aktuellen Schätzung. Der Zyklus beginnt erneut und behandelt die korrigierte Aktivitätsverteilung in gleicher Weise. Dabei wird die Bildqualität nach einer bestimmten Anzahl von Iterationsschritten optimal, um sich mit zunehmender Schrittzahl durch Verstärkung des statistischen Rauschens wieder zu verschlechtern. Es existieren verschiedene Wege diesem Problem z.B. durch Begrenzung der Iterationsschritte gemäß einer definierten "Stopp-Regel" oder durch nachträgliche Filterung zu begegnen. Die iterativ erreichbare Bildauflösung und Bildhomogenität sind höher als bei der gefilterten Rückprojektion. Je nach Art und Anwendung der Korrekturterme können verschiedene iterative Verfahren unterschieden werden, z.B. die "Maximum-Likelihood-Expectation-Maximization"-Methode oder die "Iterative Least-Squares Technique"¹⁸¹.

Für eine PET-Untersuchung werden zumeist kurzlebige Positronenstrahler benutzt, deren Herstellung eine auf schnelle Syntheseverfahren ausgelegte Radiochemie und ein Zyklotron in näherer Umgebung voraussetzen¹⁵. Eine häufig genutzte Substanz ist die F-18-Fluorodeoxyglukose, welche in den meisten stoffwechselaktiven Geweben ähnlich der unveränderten Glukose in die Zellen aufgenommen wird, ohne jedoch weiter verstoffwechselt werden zu können. Aufgrund der für einen Positronenstrahler relativ langen Halbwertszeit von 110 Minuten ist die Anwendung auch in weiterer Entfernung ihres Produktionsortes möglich¹⁸⁸. Die von dem Radioisotop ausgehenden Positronen treffen nach Abbremsung in der Materie der umliegenden Gewebe auf ihr jeweiliges Antiteilchen - ein körpereigenes Elektron - und beide Teilchen zerstrahlen unter Konversion ihrer Massen in Energie zu zwei antiparallel auseinanderstrebenden Gammaquanten von je 511 Kiloelektronenvolt. Die Wegstrecke, um die sich das Positron vom zerfallenden Isotop entfernen kann, bevor es auf

ein Elektron trifft, liegt abhängig von seiner Bewegungsenergie im Millimeterbereich¹⁵. Jedes im Gewebe ausgesandte Positron führt also zu zwei registrierbaren Ereignissen an gegenüberliegenden Orten. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß der Winkel zwischen beiden Gammaquanten nicht exakt 180 Grad beträgt, da sich Elektron und Positron während des Vernichtungsereignisses nicht in völliger Ruhe befinden. PET-Systeme bestehen im allgemeinen aus mehreren hintereinanderliegenden Ringen einzelner Gammastrahlungsdetektoren durch die der Patient auf einer Liege schrittweise hindurchgeführt wird. Um eine Richtungsinformation zu gewinnen, wird die oben beschriebene Abstrahlungsart ausgewertet. Dazu sind - mit einer gewissen Toleranzbreite - gegenüberliegende Detektoren paarweise elektronisch in Koinzidenz geschaltet; d.h. ein von einem Detektor registriertes Ereignis wird nur dann für die Bildberechnung gezählt, wenn innerhalb eines definierten Zeitfensters sein Partnerdetektor ebenfalls ein Ereignis registriert. Man spricht dabei in Analogie zur Kollimation mittels Bleisepten von elektronischer Kollimation. Im Gegensatz zur SPECT kann durch eine zusätzliche Transmissionsmessung, die einer konventionellen Computertomographie vergleichbar ist, mit einer den Patienten umlaufenden Positronenstrahlenquelle die Schwächung der Gammaquanten durch das Körpergewebe ermittelt und das emissionstomographisch gewonnene Bild entsprechend korrigiert werden. Die PET-Meßmethode ist dadurch ungefähr einhundertmal empfindlicher als eine SPECT-Messung. Die sich aus der Summe der von einem Detektor gezählten Gammaquanten und dessen Position im Ringsystem ergebende Projektionsinformation dient durch Anwendung eines der in der SPECT-Beschreibung erwähnten Rekonstruktionsverfahrens gleichfalls zur Darstellung von Schichtbildern der Aktivitätsverteilung im Patienten.

Unterschiedliche Radioisotope mit verschiedenem Verteilungsverhalten in menschlichen Geweben (Tracer) erlauben mit diesen Meßmethoden die Darstellung bestimmter metabolischer Funktionen ausgewählter Organe bzw. Gewebe.

Für die Beurteilung der myokardialen Blutversorgung werden folgende SPECT- oder PET-Tracer genutzt:

- Tl-201-Chlorid (SPECT)^{16,98}, eine kationische, metallische Substanz mit langer Halbwertszeit (73,1 Stunden), die ähnlich Kalium initial, über weite Bereiche proportional zum Blutfluß (ausgenommen hohe Durchflußraten) aktiv in die Myokardzellen aufgenommen wird¹²⁸ und einer späteren Umverteilung (Redistribution) unterliegt¹⁶. Der aktive Aufnahmemechanismus des Thallium-201 setzt einen effektiven Metabolismus und damit Zellvitalität voraus³⁹. Ein Teil der Aufnahme beruht auch auf passiver Diffusion¹⁶.

- Tc-99m-MIBI (SPECT)¹⁸⁹ enthält Technetium-99m in Form einer kationischen lipophilen Verbindung komplex gebunden. Die Substanz diffundiert über weite Bereiche proportional zum myokardialen Blutfluß (ausgenommen hohe Durchflußraten) in die Myozyten¹²⁴, insbesondere deren Mitochondrien³⁰. Die folgende Retention im Mitochondrium setzt in mancher Hinsicht einen Vitalität anzeigenden suffizienten Metabolismus voraus³⁰. Tc-99m-MIBI unterliegt keiner nennenswerten Umverteilung¹²⁴.
- Tc-99m-Tetrofosmin (SPECT), eine dem Tc-99m-MIBI ähnliche Verbindung, enthält Technetium-99m ebenfalls in Form einer kationischen lipophilen Verbindung komplex gebunden⁶. Die Aufnahmekinetik und deren Mechanismen sind dem Tc-99m-MIBI ähnlich⁶. Auch Tetrofosmin unterliegt keiner wesentlichen Umverteilung⁶.
- Rubidium-82 (PET) ist eine kationische, metallische Substanz mit sehr kurzer Halbwertszeit (1,3 Minuten), die ähnlich Kalium über weite Bereiche proportional zum Blutfluß (ausgenommen hohe Durchflußraten) in unbeschädigte Myozyten aufgenommen wird^{56-58,69,154,164,198,202}. Bei nekrotischen oder ischämischen Zellen zeigt sich eine herabgesetzte Aufnahme bzw. eine schnelle Auswaschung des Tracers^{69,154,164,166,202}.
- O-15-Wasser (PET) als kurzlebiger (2,1 Minuten Halbwertszeit), frei diffusibler und von anderen Metaboliten unbeeinflusst ins Myokard aufgenommener Tracer wird entweder über spezielle kinetische Modelle^{13,86} zur Perfusionsmessung^{50,135} oder über die Bestimmung eines sogenannten "perfusable tissue index" (PTI)^{34,196} auch zur direkten Vitalitätsbestimmung herangezogen. O-15-Wasser wird als einziger Tracer nahezu hundertprozentig und stetig linear zum myokardialen Blutfluß aus dem Blut extrahiert¹³.
- N-13-Ammoniak (PET) wird als kurzlebiger Tracer (10 Minuten Halbwertszeit) über weite Bereiche proportional zum Blutfluß (ausgenommen hohe Durchflußraten) ins Gewebe aufgenommen^{94,155,156,165} und nach enzymatischer Umwandlung (im wesentlichen) in N-13-Glutamin im Stickstoff-Stoffwechsel der Zellen zurückgehalten^{94,80,165}.

Verminderte Myokarddurchblutung ist als eine unterschiedlich stark ausgeprägte Aktivitätsminderanreicherung im Vergleich zu normal perfundierten Myokardarealen sichtbar. Narben vorausgegangener (transmuraler) Myokardinfarkte sind als vollständige Defekte zu erkennen.

Bei der nuklearmedizinischen Untersuchung des Herzstoffwechsels wird in erster Linie der Glukosemetabolismus betrachtet. Im Nüchternzustand verwendet das Herz vor allem freie Fettsäuren zur Deckung seines Energiestoffwechsels¹³²⁻¹³⁴. In Anpassung an die

physiologischen Erfordernisse und das Substratangebot kann es seinen Stoffwechsel auf eine Reihe anderer Metabolite umstellen, um seinen Energiebedarf zu decken¹³²⁻¹³⁴. Myokardischämie und Hypoxie führen zu einer Umstellung von der hoch sauerstoffverbrauchenden β -Oxidation der Fettsäuren auf die Energieversorgung durch Glukose mittels anaerober Glykolyse¹⁶³. Eine Erhöhung des Blutglukosespiegels und die folgende Insulinspiegelerhöhung führen ebenso zu einer vermehrten Glukoseaufnahme in das Myokard⁹⁰. Zur Untersuchung des Glukosemetabolismus hat sich F-18-Fluordeoxy-D-glukose (F-18-FDG) etabliert¹⁸⁵:

- F-18-Fluordeoxy-D-glukose (PET) wird mit gewissen Unterschieden ähnlich unveränderter Glukose in die Zellen eingeschleust und phosphoryliert^{48,144}, ohne jedoch Substrat in der weiteren Stoffwechsellkaskade zu sein⁷⁵. Durch eine schlechte Membranpermeabilität verstärkt akkumuliert FDG in den Zellen, um diese erst nach (gewebeabhängig) langsamer Dephosphorylierung wieder verlassen zu können^{75,142}. Durch eine Glukose- oder Insulinbelastung²⁶ kommt es analog der gesteigerten Aufnahme unveränderter Glukose zur vermehrten Aufnahme von FDG in den Herzmuskel¹⁵². Einer Herz-PET-Untersuchung geht deshalb üblicherweise eine orale¹⁵² oder intravenöse Glukosezufuhr voraus, eventuell unter den standardisierten Bedingungen eines "euglykämisch-hyperinsulinämischen-clamp"^{88,152} (siehe unter Methoden). Wie schon für natürliche Glukose beschrieben, ist auch die FDG-Aufnahme in ischämischen Myokardbereichen gesteigert¹⁶³.

Der eingangs erwähnte Fettsäurestoffwechsel des Herzen ist durch folgende Tracer darstellbar:

- C-11- oder I-123-markierte Fettsäuren, von denen eine Vielzahl unterschiedlich markierter Varianten^{12,174,185} zur Metabolismus-Bildgebung in der PET (C-11-Palmitat¹⁰³) oder SPECT (I-123-markierte Fettsäuren^{96,121,197}) existieren. Besonders I-123- β -methyl-p-iodophenyl-pentadecan-Säure (BMIPP) wird bei der "hibernating myocardium"-Suche verwendet^{45,64,87,129}.
- C-11-Azetat dient durch seine direkte Einschleusung in die β -Oxidation der Fettsäuren zur Untersuchung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs^{20,84,191} und liefert in Kombination mit Perfusions-Tracern Perfusions-O₂-Verbrauchs-"mismatch"-Befunde zur Identifikation von minderperfundiertem, jedoch vitalem Myokards^{31,182,195}.

Eine herabgesetzte Stoffwechselaktivität zeigt sich als eine unterschiedlich stark ausgeprägte Aktivitätsminderanreicherung im Vergleich zu normal stoffwechselaktiven

Zellen. Narben vorausgegangener (transmuraler) Myokardinfarkte sind, bei noch verbleibender geringfügiger Stoffwechselaktivität des Narbengewebes, als mehr oder minder vollständige Defekte zu erkennen.

Aufgrund der in den pathophysiologischen Grundlagen beschriebenen Denervation im und um das Infarktgebiet ist zur Darstellung der Infarkttrandzone eine Substanz von Vorteil, die sich im Herznervensystem anreichert und dessen Ausfälle als Defekte kennzeichnet.

Dazu bietet sich I-123-Metaiodobenzylguanidin (MIBG) zur Darstellung der sympathischen Innervation des Herzens an^{85,93}. Es handelt sich dabei um eine dem Guanethidin ähnliche Substanz, die analog dem Noradrenalin in die postganglionäre präsynaptische Nervenfasern aufgenommen und vesikulär gespeichert wird¹⁹⁴. Die intraneuronale Metaiodobenzylguanidin-Akkumulation repräsentiert den myokardialen Katecholamingehalt und läßt somit Rückschlüsse auf die Intaktheit des sympathischen Nervensystems zu¹⁶⁸. Transiente¹¹⁹ als auch chronische Ischämie⁶⁶ oder Myokardinfarkt³² führen zu einer Minderung oder gänzlichem Fehlen der Metaiodobenzylguanidin-Speicherung⁶⁰. Die in der Metaiodobenzylguanidin-Szintigraphie nachweisbaren Defekte gehen oftmals über die in der Tl-201-Myokardszintigraphie nachweisbaren Defekte hinaus^{32,119}. Die sympathische Denervierung erstreckt sich also nicht nur auf das nekrotische Areal, sondern reicht auch in den ischämischen Randbereich hinein^{32,119}. Von primär arrhythmogenen ventrikulären Erkrankungen ohne vorausgegangene strukturelle Schädigung des Herzmuskels ist eine regionale Störung der adrenergen Innervation bzw. I-123-MIBG-Akkumulation bekannt¹⁰². Dies trifft z.B. auf die idiopathische ventrikuläre Tachykardie^{52,122} oder das idiopathische Kammerflimmern^{100,151}, sowie das zu ventrikulären Tachykardien vom Torsade de pointes-Typ disponierende Long-QT-Syndrom zu¹²⁵.

Die I-123-MIBG-Szintigraphie ist jedoch speziellen Fragestellungen vorbehalten und wird in der kardiologischen Diagnostik nicht regulär angewandt.

Regelmäßig wird hingegen die SPECT-Technik zur Beurteilung der myokardialen Perfusion eingesetzt. In einem bedeutend geringeren Prozentsatz der Fälle kommt auch die Positronen-Emissions-Tomographie zum Einsatz, hier dient sie allein oder in Kombination mit einer Perfusionstracer-SPECT zur präoperativen Vitalitätsdiagnostik des Myokards nach Infarkten^{153,162}. Es gilt, chronisch ischämische, jedoch noch vitale Herzbereiche ausfindig zu machen, die z.B. von der koronaren Bypass-Chirurgie profitieren könnten¹⁶². Für diese Myokardvitalitätsdiagnostik ist die F-18-FDG-Herz-PET-Untersuchung (FDG-PET) der Goldstandard^{179,187}. Diese noch vitalen, als "hibernating myocardium" bezeichneten Herzbereiche liegen häufig in den Randzonen der Infarkte²². Durch PET und Perfusionstracer-

SPECT ist folglich die Darstellung der Randbereiche von Infarktzone möglich. Ein "hibernating myocardium"-Areal ist dementsprechend als ein Bereich mit reduzierter Perfusion und erhaltenem Glukosestoffwechsel^{39,111,153,161} zu identifizieren. Dieser Befund wird im allgemeinen als "Perfusions-Stoffwechsel-mismatch" oder nur als "mismatch" bezeichnet. Der Ausdruck "hibernation" ist der Zoologie entnommen und bezeichnet einen verminderten Energieverbrauch durch eingeschränkte Aktivität in Anpassung an Zeiten geringen Energieangebotes. Die Verwendung dieses Ausdruckes in bezug auf das menschliche Herz geschah erstmals 1978 durch Diamond et al. in der Einleitung ihres Artikels "Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation"³⁷, um chronische Wandbewegungsstörungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne vorherigen Myokardinfarkt zu beschreiben, die sich nach Revaskularisation besserten. In den folgenden Jahren entwickelten im wesentlichen Shahbudin H. Rahimtoola¹⁴⁰, sowie Braunwald und Rutherford¹⁷ daraus das Konzept des "hibernating myocardium" als endogenen protektiven Kompensationsmechanismus des Herzens, um eine verminderte Blut- und Sauerstoffversorgung zu überleben¹⁴⁰. Es beschreibt eine chronische regionale myokardiale Dysfunktion unter Ruhebedingungen, welche mit einer reduzierten Perfusion assoziiert ist^{51,70,71,101,140,153,183}. Dabei ist die energieaufwendige myokardiale Kontraktion herabgesetzt, um die metabolische Balance zu erhalten, welche die Myozyten vor dem Untergang bewahrt^{51,70,71,101,140,153,183}. Die regional reduzierte linksventrikuläre Kontraktion ist nach Wiederherstellung einer suffizienten Perfusion durch Revaskularisation potentiell reversibel¹⁷. Als "hibernating myocardium" identifizierte Bereiche lassen sich histologisch trotz chronischer Ischämie eindeutig von Narben- oder degeneriertem bzw. nekrotischem Gewebe abgrenzen¹⁰⁸. Darüber hinaus finden sich darin ähnliche histologische und ultrastrukturelle Veränderungen wie in den arrhythmiebegünstigend veränderten Infarkttrandzonen⁷⁹. Ergebnisse retrospektiver Studien zeigen ferner eine erhöhte kardiale Morbidität und Mortalität von Patienten mit Perfusions-Stoffwechsel-"mismatch" im Vergleich zu solchen ohne ein Perfusions-Stoffwechsel-"mismatch"⁴¹. Insbesondere tritt bei Patienten mit "hibernating myocardium" häufig der plötzliche Herztod auf³⁶.

1.3. Fragestellung

Aufgrund der geschilderten Zusammenhänge ergibt sich nun die Vermutung, daß es sich beim "hibernating myocardium" um einen wesentlichen - am Arrhythmiegeschehen unmittelbar beteiligten - Faktor handeln kann. Möglicherweise stellt es selbst ein "arrhythmogenes Substrat" dar. Damit stellt sich die Frage, ob Patienten mit ventrikulären Arrhythmien häufiger als Patienten ohne Arrhythmien "mismatch"-Zonen im Myokard aufweisen, und ob sich durch Methoden zur Identifikation dieser Bereiche eine Risikogruppe innerhalb der Infarktpatienten definieren läßt, die für anhaltende bzw. lebensbedrohliche Arrhythmien im Postinfarktstadium prädisponiert ist. Es gilt die nachstehende Hypothese in dieser Arbeit zu bestätigen oder zu widerlegen:

- Bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien im chronischen Postinfarktstadium treten signifikant häufiger Bereiche eines "hibernating myocardium" auf als bei Patienten im chronischen Postinfarktstadium ohne ventrikuläre Arrhythmien.

Zur Bestimmung der Anzahl der "mismatch"-Bereiche, bietet sich die in mehreren Studien validierte Methode der Kombination aus FDG-PET und Perfusionstracer-SPECT an. Dazu müssen die unterschiedlichen Bildmodalitäten beider Emissionstomographieverfahren in vergleichbarer Form zusammengeführt werden. Im nächsten Schritt muß eine verlässliche Auswertungsmethode gefunden werden, um die SPECT- und PET-Befunde ortsbezogen zu bewerten und anhand definierter Grenzwerte "mismatch"-Zonen zu quantifizieren.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Patienten

In die Auswertung einbezogen wurden 65 Patienten mit abgelaufenem Herzinfarkt, die sich von August 1994 bis Januar 1998 zur invasiven kardiologischen Diagnostik in stationärer Behandlung in den Abteilungen für Innere Medizin des Universitätsklinikums Düsseldorf befanden und bei denen Myokardperfusions-SPECT- und F-18-FDG-PET-Aufnahmen durchgeführt worden waren. 18 Patienten mußten aufgrund unzureichender Aktenlage oder mangelhafter Bildqualität (überwiegend der PET-Bilder aufgrund unzureichender F-18-FDG-Aufnahme in den Herzmuskel) ausgeschlossen werden. Es verblieben für die weitere Auswertung 47 Patienten. Der Abstand zwischen den nuklearmedizinischen Untersuchungen reichte von einem Tag bis zu 25 Tagen (in einem Fall), im Mittel lagen 4,2 Tage (Standardabweichung: 4,6 Tage, Median: 2 Tage) zwischen den Untersuchungen. Das am häufigsten vorkommende Intervall betrug in 31,9 Prozent der Fälle zwei Tage.

Das Kollektiv bestand aus 38 Männern (80,9 %) und neun Frauen im Alter von 42 bis 76 Jahren (Mittelwert: 62,7, Standardabweichung: 8,8 Jahre, Median: 64 Jahre).

Zwölf Patienten hatten bisher zwei Infarkte erlitten, vier Patienten drei. Patienten mit mehr als drei Infarkten nahmen nicht teil. Bei 42,6 Prozent der Untersuchten lag eine Drei-Gefäß-KHK vor, bei 34 Prozent eine Zwei-Gefäß-KHK und bei den restlichen 23,4 Prozent eine Ein-Gefäß-KHK. Bei 33 Patienten waren ventrikuläre Rhythmusstörungen bekannt.

Die Patienten waren in 76,6 Prozent der Fälle zur Koronarangiographie bzw. im Falle von Arrhythmien zur zusätzlichen elektrophysiologischen Untersuchung aus nichtuniversitären Krankenhäusern überwiesen worden. Bei einigen wenigen Patienten war die Indikationsstellung zur Implantation eines Internen-Cardioverter-Defibrilators (ICD) Überweisungsgrund. Ursächlich für die stationäre Aufnahme außerhalb des Universitätsklinikums waren ein akuter Myokardinfarkt oder eine im Verlauf zunehmende Angina pectoris bei bekanntem altem Infarkt. Weitere Aufnahmegründe waren derzeit ambulant nicht mehr beherrschbare bekannte oder neu aufgetretene schwere Rhythmusstörungen. In sieben Fällen führten akut aufgetretene Rhythmusstörungen direkt zur stationären Übernahme durch die Notaufnahme der Universitätsklinik, in einem Fall eine schwere Angina pectoris.

Komorbidität und weitere Merkmale

Im Patientenkollektiv wurden außer den im direkten Studieninteresse stehenden Eigenschaften "Myokardinfarkt" und "Arrhythmie" weitere studienrelevante Merkmale erhoben, welche sich auf das Arrhythmiegeschehen ausgewirkt haben könnten. Die Charakterisierung des Kollektivs nach diesen Eigenschaften zeigt Tabelle 1. Größtenteils handelt es sich dabei um mit der koronaren Herzkrankheit assoziierte Begleiterkrankungen oder Therapiemethoden.

Merkmale, die sich in der weiteren Auswertung als relevant erwiesen, werden einzeln aufgeführt:

Bei 26 Patienten (55 %) bestand (vermutlich aufgrund der koronaren Herzkrankheit bzw. der vorausgegangenen Myokardinfarkte) eine echokardiographisch nachgewiesene Herzinsuffizienz. Bei 13 dieser Patienten lag auch ein (echokardiographisch oder angiographisch gesichertes) Herzwandaneurysma vor.

Zehn Patienten besaßen Aneurysmen ohne begleitende Herzinsuffizienz. Insgesamt lagen bei 23 Patienten Herzwandaneurysmen vor (49 %). Bei elf Patienten (23 %) war bereits mindestens eine Revaskularisation in Form einer Katheterdilatation (PTCA) durchgeführt worden.

Tabelle 1: Eigenschaften und Begleiterkrankungen des Studienkollektivs (47 Personen)

Kollektivanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft an allen Studienpatienten

Eigenschaft oder Begleiterkrankung	Anzahl	Kollektivanteil [%]
Weiblich	9	19,1
Männlich	38	80,9
Vorliegen eines Herzwandaneurysmas	23	48,9
Durchgeführte Bypassoperation	12	25,5
Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ II	6	12,8
Vorliegen einer Herzinsuffizienz	26	55,3
Vorliegen einer arteriellen Hypertonie	26	55,3
Durchgeführte Katheterdilatation (PTCA)	11	23,4
Re-Infarkt = zweiter oder dritter Herzinfarkt	12	25,5
Re-Infarkt an gleicher Lokalisation wie ein Vorinfarkt	7	14,9
Vorliegen eines Herzklappenfehlers	13	27,7

Medikation

Die Tabellen 2 bis 6 zeigen die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme von den Patienten eingenommene, in direktem Zusammenhang mit der koronaren Herzkrankheit oder der Arrhythmie stehende, Medikation. Bei allen Patienten bestand eine Mehrfachmedikation.

Tabelle 2: Antianginosa

Kollektivanteil: Patientenanteil mit antianginöser Medikation an allen Studienpatienten

Medikation	Anzahl	Kollektivanteil [%]
β-Rezeptorenblocker	26	55,3
Kalziumantagonisten (nicht antiarrhythmisch)	9	19,1
Nitrate	38	80,9

Tabelle 3: Antiarrhythmika

Kollektivanteil: Patientenanteil mit antiarrhythmischer Medikation an allen Studienpatienten

Medikation	Anzahl	Kollektivanteil [%]
Klasse I	3	6,4
Klasse II	15	31,9
Klasse III	15	31,9
Klasse IV	6	12,8

Tabelle 4: Antihypertensiva

Kollektivanteil: Patientenanteil mit antihypertensiver Medikation an allen Studienpatienten

Medikation	Anzahl	Kollektivanteil [%]
Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer	35	74,5
α-Rezeptorenblocker	1	2,1
Diuretika	24	51,1

Tabelle 5: Antikoagulativa

Kollektivanteil: Patientenanteil mit antikoagulativer Medikation an allen Studienpatienten

Medikation	Anzahl	Kollektivanteil [%]
Acetylsalicylsäure	19	40,4
Phenprocoumon	15	31,9

Tabelle 6: Sonstige

Kollektivanteil: Patientenanteil mit dieser Medikation an allen Studienpatienten

Medikation	Anzahl	Kollektivanteil [%]
Digitalis	25	53,2

2.1.1. Einteilung des Patientenkollektivs

Anhand der EKG-Befunde bis zum Zeitpunkt der nuklearmedizinischen Untersuchungen erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Hauptgruppen: eine Arrhythmiegruppe (33 Personen), in der bei den Patienten im Infarktverlauf eine ventrikuläre Arrhythmie auftrat und eine vierzehnköpfige Kontrollgruppe, in der es bisher nicht zu Rhythmusstörungen kam. Die Arrhythmiegruppe setzte sich aus zwei Untergruppen zusammen; eine Untergruppe bestand aus 20 Personen mit episodischen ventrikulären Tachykardien, die andere aus 13 Personen mit temporärem Kammerflimmern.

Der Abstand zwischen erstmalig dokumentiertem Auftreten der Rhythmusstörungen und dem letzten Myokardinfarkt betrug mindestens zwei Monate, maximal 260 Monate (Mittelwert: 83,9, Standardabweichung: 61,8 Monate, Median: 70 Monate).

Bei einigen Arrhythmiepatienten lag das Arrhythmieereignis unter einem Monat vor der nuklearmedizinischen Untersuchung. Zur statistischen Vereinfachung wurde in diesen Fällen mit einem halben Monat gerechnet.

2.1.1.1. Kontrollgruppe

Die arrhythmiefreie Kontrollgruppe bestand aus 14 Patienten (29,8 % aller Studienteilnehmer). Darin fanden sich Patienten im Alter von 42 bis 72 Jahren (Mittelwert: 58,7, Standardabweichung: 10,1 Jahre, Median: 60,5 Jahre). Vier Personen (28,6 %) der Kontrollgruppe waren weiblichen Geschlechts. Bezogen auf alle weiblichen (neun) bzw. alle männlichen Patienten (39) der gesamten Studie ergab sich ein Anteil von 44,4 Prozent bzw. 25,6 Prozent. Zwischen Infarkt und Untersuchung lagen minimal ein Monat, maximal 156 Monate (Mittelwert: 69,3, Standardabweichung: 48,9 Monate, Median: 78 Monate).

Eine Herzinsuffizienz lag bei fünf Patienten (35,7 %) der Kontrollgruppe vor. Von 26 Patienten mit Herzinsuffizienz in der gesamten Studie befanden sich 19,2 Prozent in der Kontrollgruppe. Aneurysmata fanden sich bei vier Patienten (28,6 Prozent), entsprechend 17,4 Prozent der 23 Patienten mit Aneurysmata im gesamten Studienkollektiv. Bei sechs Patienten war im Rahmen der bisherigen Therapie eine PTCA erfolgt, d.h. bei 42,9 Prozent der Kontrollpersonen. Damit befanden sich in der Kontrollgruppe 54,5 Prozent aller Patienten mit Zustand nach Koronardilatation.

Nähere Details und eine vollständige Zusammenstellung der erhobenen arrhythmiebeeinflussenden Eigenschaften (siehe Abschnitt 3.1.3. und 3.2.2.2.) der Patienten zeigen die Tabellen 7 und 8:

Tabelle 7: Eigenschaften der Kontrollgruppe (14 Personen)

Eigenschaft	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Alter	42 Jahre	72 Jahre	58,7 Jahre	10,1 Jahre	60,5 Jahre
Anzahl Infarkte	1	3	1,4	0,9	1
Abstand Infarkt → Studie	1 Monat	156 Monate	69,3 Monate	48,9 Monate	78 Monate

Tabelle 8: Eigenschaften und Begleiterkrankungen der Kontrollgruppe (14 Personen)

Gruppenanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft an den Kontrollpatienten
 Eigenschaftsanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der Kontrollgruppe an allen Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der gesamten Studie

Eigenschaft oder Begleiterkrankung	Anzahl	Gruppenanteil [%]	Eigenschaftsanteil [%]
Weiblich	4	28,6	44,4
Männlich	10	71,4	26,3
Vorliegen eines Herzwandaneurysmas	4	28,6	17,4
Durchgeführte Bypassoperation	5	35,7	41,7
Vorliegen einer Herzinsuffizienz	5	35,7	19,2
Vorliegen einer arteriellen Hypertonie	8	57,1	30,8
Durchgeführte Katheterdilatation (PTCA)	6	42,9	54,5
Re-Infarkt = zweiter oder dritter Herzinfarkt	3	21,4	25,0
Re-Infarkt an gleicher Lokalisation wie ein Vorinfarkt	2	14,3	28,6
Vorliegen eines Herzklappenfehlers	2	14,3	15,4

2.1.1.2. Arrhythmiegruppe

Die Arrhythmiegruppe bestand aus 33 Patienten (70,2 % der Studienteilnehmer) im Alter von 46 bis 76 Jahren (Mittelwert: 64,3, Standardabweichung: 7,7 Jahre, Median: 66 Jahre). Es handelte sich um 28 Männer (84,8 %) und fünf Frauen. Bei 38 männlichen Personen in der gesamten Studie betrug der Anteil in der Arrhythmiegruppe 73,7 Prozent, respektive 55,6 Prozent bei neun weiblichen Personen.

Bei drei Patienten bestand ferner eine Tachyarrhythmia absoluta und bei zwei weiteren Patienten ein Wolff-Parkinson-White-Syndrom bzw. eine AV-Knoten-Reentry Tachykardie.

Zwischen dem Auftreten des letzten Infarktes und der nuklearmedizinischen Untersuchung lagen minimal drei und maximal 264 Monate (Mittelwert: 88,6, Standardabweichung: 63 Monate, Median: 72 Monate). Frühestens zwei Monate bis maximal 260 Monate post infarctionem (Mittelwert: 83,9, Standardabweichung: 61,8 Monate, Median: 70 Monate) traten erstmals dokumentiert Arrhythmien auf. Bei 50 Prozent der Patienten mit Rhythmusstörungen traten diese bis einschließlich zwei Monate vor Untersuchung auf.

Von einer Herzinsuffizienz waren 21 Patienten der Arrhythmiegruppe betroffen (63,6 %), entsprechend 80,8 Prozent aller herzinsuffizienten Patienten in der gesamten Studie. Bei 19 Personen (57,6 % der Patienten) hatte sich ein Aneurysma entwickelt. Damit befanden sich 82,6 Prozent aller Aneurysmaträger der Studie in der Arrhythmiegruppe. Eine Katheterdilatation war bei fünf Patienten (15,2 %) durchgeführt worden, entsprechend 45,5 Prozent aller dieser Patienten in der Studie.

Nähere Details und eine vollständige Zusammenstellung der erhobenen arrhythmiebeeinflussenden Eigenschaften (siehe Abschnitt 3.1.3. und 3.2.2.2.) der Patienten zeigen die Tabellen 9 und 10:

Tabelle 9: Arrhythmiegruppe (33 Personen)

Eigenschaft	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Alter	46 Jahre	76 Jahre	64,3 Jahre	7,7 Jahre	66 Jahre
Anzahl Infarkte	1	3	1,3	0,5	1
Abstand Infarkt → Studie	3 Monate	264 Monate	88,6 Monate	63 Monate	72 Monate
Abstand Infarkt → Arrhythmie	2 Monate	260 Monate	83,9 Monate	61,8 Monate	70 Monate
Abstand Arrhythmie → Studie	0,5 Monate	36 Monate	4,7 Monate	7,6 Monate	2 Monate

Tabelle 10: Eigenschaften und Begleiterkrankungen der Arrhythmiegruppe (33 Personen)

Gruppenanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft an den Arrhythmiepatienten
 Eigenschaftsanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der Arrhythmiegruppe an allen Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der gesamten Studie

Eigenschaft	Anzahl	Gruppenanteil [%]	Eigenschaftsanteil [%]
Weiblich	5	15,2	55,6
Männlich	28	84,8	73,7
Vorliegen eines Herzwandaneurysmas	19	57,6	82,6
Durchgeführte Bypassoperation	7	21,2	58,3
Vorliegen einer Herzinsuffizienz	21	63,6	80,8
Vorliegen einer arteriellen Hypertonie	18	54,5	69,2
Durchgeführte Katheterdilatation (PTCA)	5	15,2	45,5
Re-Infarkt = zweiter oder dritter Herzinfarkt	9	27,3	75,0
Re-Infarkt an gleicher Lokalisation wie ein Vorinfarkt	5	15,2	71,4
Vorliegen eines Herzklappenfehlers	11	33,3	84,6

Arrhythmieuntergruppe

- Ventrikuläre Tachykardie (VT)

Die Arrhythmieuntergruppe von Patienten mit episodischen ventrikulären Tachykardien bestand aus 20 Personen (42,6 % aller Patienten der Studie; 60,6 % aller Arrhythmiepatienten) im Alter von 46 bis 76 Jahren (Mittelwert: 62,1, Standardabweichung: 8 Jahre, Median: 62 Jahre). Darunter waren vier Frauen (20 %) und 16 Männer. Von neun Frauen in der gesamten Studie fanden sich 44,4 Prozent in der VT-Gruppe, bei 38 Männern fanden sich entsprechend insgesamt 42,1 Prozent in der VT-Gruppe.

Bei zwei Patienten dieser Untergruppe bestand zusätzlich eine Tachyarrhythmia absoluta, bei einem Patienten ein Wolff-Parkinson-White-Syndrom und bei einem weiteren Patienten eine AV-Knoten-Reentry Tachykardie.

Der zeitliche Abstand zwischen Infarkt ereignis und Untersuchung betrug minimal fünf und maximal 264 Monate (Mittelwert: 94,5, Standardabweichung: 68,8 Monate, Median: 78 Monate). Die Spanne zwischen erstmaligem dokumentiertem Auftreten der Arrhythmie und nuklearmedizinischer Untersuchung reichte von einem halben Monat bis zu 36 Monaten (Mittelwert: 6,7, Standardabweichung: acht Monate, Median: zwei Monate).

Von den 20 Patienten der VT-Gruppe zeigten 13 echokardiographisch Zeichen einer Herzinsuffizienz (65 %), entsprechend 50 Prozent der 26 Patienten mit Herzinsuffizienz in der gesamten Studie. Die Anzahl an Patienten mit Aneurysmata betrug zwölf Personen (60 %) in der VT-Gruppe und belief sich auf 52,2 Prozent aller Patienten mit Aneurysma der Studie.

Bei vier Personen (20 % der Patienten) war bereits eine Katherdilatation durchgeführt worden. Somit befanden sich 36,4 Prozent aller revaskularisierten Patienten der Studie in dieser Untergruppe.

Nähere Details und eine vollständige Zusammenstellung der erhobenen arrhythmiebeeinflussenden Eigenschaften (siehe Abschnitt 3.1.3. und 3.2.2.2.) der Patienten zeigen die Tabellen 11 und 12:

Tabelle 11: Arrhythmieuntergruppe - VT (20 Personen)

Eigenschaft	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Alter	46 Jahre	76 Jahre	62,1 Jahre	8 Jahre	62 Jahre
Anzahl Infarkte	1	2	1,3	0,4	1
Abstand Infarkt → Studie	5 Monate	264 Monate	94,5 Monate	68,8 Monate	78 Monate
Abstand Infarkt → Arrhythmie	4,5 Monate	260 Monate	87,8 Monate	66,9 Monate	76,5 Monate
Abstand Arrhythmie → Studie	0,5 Monate	36 Monate	6,7 Monate	9,3 Monate	2 Monate

Tabelle 12:

Eigenschaften und Begleiterkrankungen der Arrhythmieuntergruppe - VT (20 Personen)

Gruppenanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft an den VT-Patienten
 Eigenschaftsanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der VT-Gruppe an allen Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der gesamten Studie

Eigenschaft	Anzahl	Gruppenanteil [%]	Eigenschaftsanteil [%]
Weiblich	4	20	44,4
Männlich	16	80	42,1
Vorliegen eines Herzwandaneurysmas	12	60	52,2
Durchgeführte Bypassoperation	6	30	50,0
Vorliegen einer Herzinsuffizienz	13	65	50,0
Vorliegen einer arteriellen Hypertonie	10	50	38,5
Durchgeführte Katherdilatation (PTCA)	4	20	36,4
Re-Infarkt = zweiter oder dritter Herzinfarkt	5	25	41,7
Re-Infarkt an gleicher Lokalisation wie ein Vorinfarkt	3	15	42,9
Vorliegen eines Herzklappenfehlers	9	45	69,2

Arrhythmieuntergruppe

- Kammerflimmern (VF)

Die Untergruppe der Patienten mit temporärem Kammerflimmern bestand aus 13 Personen (27,7 % aller Patienten der Studie; 39,4 % aller Arrhythmiepatienten) im Alter von 59 bis 76 Jahren (Mittelwert: 67,8, Standardabweichung: 5,8 Jahre, Median: 67 Jahre). Der Frauenanteil lag mit einer Person bei 7,7 Prozent. Von den neun Frauen der gesamten Studie fanden sich 11,1 Prozent in der Arrhythmieuntergruppe Kammerflimmern. Bei zwölf von 38 Männern handelte es sich dementsprechend um 31,6 Prozent.

Bei einem Patienten dieser Untergruppe bestand zusätzlich eine Tachyarrhythmia absoluta.

Das Infarktereignis fand minimal drei und maximal 156 Monate vor Untersuchung statt (Mittelwert: 79,6, Standardabweichung: 54,3 Monate, Median: 72 Monate). Eine dokumentierte Arrhythmie trat minimal einen halben Monat und maximal vier Monate vor Untersuchung auf (Mittelwert: 1,7, Standardabweichung: 1,3 Monate, Median: ein Monat).

Acht Patienten (61,5 %) litten an einer Herzinsuffizienz. Von den 26 herzinsuffizienten Patienten in der gesamten Studie befanden sich 30,8 Prozent in der VF-Gruppe. Insgesamt sieben Patienten wiesen ein Herzwandaneurysma auf (53,8 %); von den 23 Patienten mit Aneurysma in der gesamten Studie befanden sich 30,4 Prozent in der VF-Gruppe. Ein Zustand nach PTCA lag bei einem Patienten (7,7 %) vor. Bei elf Patienten mit Zustand nach PTCA in der gesamten Studie ergab sich ein Anteil von 9,1 Prozent in der VF-Gruppe.

Nähere Details und eine vollständige Zusammenstellung der erhobenen arrhythmiebeeinflussenden Eigenschaften (siehe Abschnitt 3.1.3. und 3.2.2.2.) der Patienten zeigen die Tabellen 13 und 14:

Tabelle 13: Arrhythmieuntergruppe - VF (13 Personen)

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Alter	59 Jahre	76 Jahre	67,8 Jahre	5,8 Jahre	67 Jahre
Anzahl Infarkte	1	3	1,4	0,7	1
Abstand Infarkt → Studie	3 Monate	156 Monate	79,6 Monate	54,3 Monate	72 Monate
Abstand Infarkt → Arrhythmie	2 Monate	155,5 Monate	78 Monate	55,1 Monate	69 Monate
Abstand ARR → Studie	0,5 Monate	4 Monate	1,7 Monate	1,3 Monate	1 Monat

Tabelle 14:

Eigenschaften und Begleiterkrankungen der Arrhythmieuntergruppe - VF (13 Personen)

Gruppenanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft an den VF-Patienten
Eigenschaftsanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der VF-Gruppe an allen Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in in der gesamten Studie

Eigenschaft	Anzahl	Gruppenanteil [%]	Eigenschaftsanteil [%]
Weiblich	1	7,7	11,1
Männlich	12	92,3	31,6
Vorliegen eines Herzwandaneurysmas	7	53,8	30,4
Durchgeführte Bypassoperation	1	7,7	8,3
Vorliegen einer Herzinsuffizienz	8	61,5	30,8
Vorliegen einer arteriellen Hypertonie	8	61,5	30,8
Durchgeführte Katheterdilatation (PTCA)	1	7,7	9,1
Re-Infarkt = zweiter oder dritter Herzinfarkt	4	30,8	33,3
Re-Infarkt an gleicher Lokalisation wie ein Vorinfarkt	2	15,4	28,6
Vorliegen eines Herzklappenfehlers	2	15,4	15,4

2.1.2. Einschlußkriterien der Studie

- Myokardinfarkt auf dem Boden einer angiographisch gesicherten koronaren Herzkrankheit (KHK).
- dokumentierte ventrikuläre Arrhythmie mit elektrophysiologisch gesicherter erhöhter ventrikulärer Vulnerabilität bzw. ventrikulärer Auslösbarkeit der Rhythmusstörungen im chronischen Postinfarkt-Stadium (frühestens einen Monat nach Myokardinfarkt)
- Ruhe-Perfusions-SPECT in geeignetem Datenformat
- F-18-FDG-PET in geeignetem Datenformat
- zeitlicher Abstand zwischen den nuklearmedizinischen Untersuchungen unter einem Monat bzw. 30 Tagen.

2.1.3. Ausschlußkriterien der Studie

Nicht aufgenommen wurden Patienten mit offensichtlich nicht durch Infarkt bzw. Ischämie ausgelösten Arrhythmien und Patienten mit Kardiomyopathie.

2.2. Methoden

2.2.1. Bildgebung

2.2.1.1. Tc-99m-Sestamibi- und Tc-99m-Tetrofosmin-SPECT

Die Untersuchungen fanden als Ruheuntersuchung unter fortgeführter Medikation (siehe Abschnitt 2.1. Tabellen 2 bis 6) statt. Beginn der Messungen war ca. 45 Minuten post injectionem von 470 bis 1117 Megabecquerel (Mittelwert: 816,5 MBq, Standardabweichung: 153,5 MBq, Median: 840 MBq) Tc-99m-Tetrofosmin bzw. 672 bis 925 MBq (Mittelwert: 794,1 MBq, Standardabweichung: 95 MBq, Median: 758 MBq) Tc-99m-Sestamibi (sieben Fälle). Zwischenzeitlich war eine Mahlzeit zur Beschleunigung der biliären Elimination eingenommen worden. Verwendet wurde die Picker-Prism 2000 XP Doppelkopfkamera (Marconi plc, London, England) mit einem Picker-"Low-Energy-High-Resolution"-Parallelloch-Kollimator. Die Dauer einer Aufnahmezeit betrug 30 Sekunden, dann erfolgte ein Winkelschritt der Köpfe von sechs Grad. Es ergaben sich daraus 60 Projektionsbilder bei einer 180 Grad-Drehung in 30 Schritten. Der Vergrößerungsfaktor lag je nach Herzgröße zwischen eins und 1,88 (mehrheitlich bei 1,6). Über die Hälfte der Myokardszintigraphien (61,7 %) bestand aus einer dynamischen Sequenz von 16 Szintigrammen, welche aus einer EKG-abhängigen herzphasengerechten Akquisition und Summation der phasengleichen Aufnahmen resultierten. Eine in dieser Technik durchgeführte Untersuchung dauerte ungefähr eine Stunde, eine EKG-unabhängige Untersuchung ungefähr 30 Minuten. Die Akquisitionsmatrix lag in 25 Fällen bei 128 mal 128 Feldern, für die restlichen 22 Fälle betrug sie 64 mal 64 Felder.

2.2.1.2. F-18-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie

Die Untersuchungen fanden nach Blutzuckerbestimmung am nüchternen Patienten unter fortlaufender Medikation statt. Gemessen wurde auf einem Scanditronix PC4096-15WB-PET-Scanner (Scanditronix, Uppsala, Schweden).

Meßablauf: Nach oraler Glukosegabe von 50 bis 100 Gramm (vorwiegend 50 Gramm) zur Stimulation der Glukoseaufnahme in den Herzmuskel durch vermehrte Insulinsekretion erfolgte die Messung nach durchschnittlich einer Stunde. Bei vier Diabetikern wurden aufgrund hoher Blutzuckerspiegel vor Untersuchungsbeginn in Abhängigkeit vom

Blutzuckerspiegel einige Einheiten Altinsulin als Bolus verabreicht. Kurz vor Meßbeginn wurden 225 bis 530 Megabecquerel (Mittelwert: 330,4, Standardabweichung: 61,3 MBq, Median: 318 MBq) F-18-Fluordeoxyglukose injiziert (Institut für Nuklearchemie, Forschungszentrum Jülich GmbH).

Der Meßablauf gliederte sich in zwei Phasen, erstens die Transmissionsmessungen mit einer Germanium-68-Stiftquelle zur Bestimmung der Photonenabschwächung durch umliegendes Körpergewebe und zweitens die Emissionsmessungen der Gammastrahlung. Gemessen wurde an drei 4,6-Zentimeter-breiten definierten Positionen mit jeweils fünf Minuten Dauer mit einem Gesichtsfeld von 55 Zentimetern. Jede Position bestand aus sieben Schichten. Für die Transmissionsmessungen wurden alle Positionen nur einmal gemessen. Nach Entfernung der Germanium-Stiftquelle wurden zehn Emissionsmessungen durchgeführt. Vier davon lagen in der mittleren Position (erste, vierte, siebte und zehnte Messung), drei in der oberen (zweite, fünfte und neunte Messung) und drei in der unteren Position (dritte, sechste und achte Messung). Der zwischen den einzelnen Positionen wechselnde Meßvorgang diente der möglichst gleichmäßigen Verteilung der sich durch die abklingende Aktivität der F-18-Fluordeoxyglukose vermindernenden Signalintensität. Inklusive Wechsel der Transmissionsquelle nahm eine Untersuchung damit etwas über 65 Minuten in Anspruch.

Euglykämisch-hyperinsulinämischer-Glukose-"Clamp"

Elf der FDG-PET-Messungen wurden unter den Bedingungen eines euglykämisch-hyperinsulinämischen-Glukose-"clamp"⁸⁸ gemessen¹⁴³. Bei zwei der Patienten handelte es sich um Typ-II-Diabetiker. Für die Messungen wurde das bereits beschriebene Meßprotokoll mit sechs bis zehn Emissionsmessungen verwendet. Insulin wurde mit einer konstanten Rate von 0,1 internationalen Einheiten Insulin pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde infundiert. Eine parallel laufende Glukoseinfusion mit 20-prozentiger Glukose wurde in Abhängigkeit von in fünfminütigen Abständen stattfindenden Blutzuckerbestimmungen gesteuert, um den Blutzuckerspiegel auf etwa 80 Milligramm pro Deziliter einzustellen. Das Fließgleichgewicht von Insulin- und Glukoseinfusion war in Abhängigkeit vom Ausgangsblutzuckerspiegel des Probanden nach ungefähr 60 bis 90 Minuten erreicht. Die Messungen starteten nach Erreichen des Gleichgewichtes.

2.2.2. Bildverarbeitung

Die Bilddatenverarbeitung bestand zunächst in der Erzeugung transversaler zweidimensionaler Schichtbilder der Aktivitätsverteilung durch Rekonstruktion mittels gefilterter Rückprojektion oder im Fall der PET-Daten auch iterativer Rekonstruktion aus den vorgefilterten Rohdaten. Die weitere Bearbeitung erfolgte mit dem Ziel, einander in Größe, Schichtdicke, Auflösung und Ausrichtung äquivalente Kurzachsenschnitte zu erzeugen. Die Anpassung der drei erstgenannten Eigenschaften erfolgte mit Programmen der Rechnersysteme der jeweiligen Kameras. Im Fall der Picker-Prism 2000 XP-SPECT-Kamera handelte es sich um Software des Odyssey VP-Systems von Picker (Marconi plc, London, England), beim Scanditronix PC4096-15WB-PET-Scanner um Scanditronix-Software (Scanditronix, Uppsala, Schweden) auf einem der beiden mit ihr im Netzwerk eines VAX-Clusters (bestehend aus einer MicroVAX II und einer VAXstation 4000 VLC) verbundenen Rechner. Zur Korrektur der Bildausrichtung und der späteren vergleichenden Auswertung wurden die Bilddatensätze auf eine SUN-SPARCstation 5-Workstation übertragen und mit dem Programm "MPITool" Version 2.39 (ATV GmbH, Erfstadt) weiterbearbeitet.

2.2.2.1. Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie

Die aufgenommenen Rohdaten durchliefen drei Verarbeitungsschritte:

1. eine Vorfilterung
2. die transversale Rekonstruktion
3. die Erzeugung von Kurzachsenschnitten aus den zuvor transversal rekonstruierten Bildern

Bei mittels EKG herphasengerecht akquirierten Daten wurden die 16 Szintigramme vor dem ersten Schritt durch das Programm "Image Algebra" zu einem Einzelbild aufsummiert.

Jeder Verarbeitungsschritt erfolgte durch die auf der Picker Odyssey VP implementierte Software (Marconi plc, London, England).

Zur Vorfilterung diente das Programm "Prefiltering", welches Hochfrequenzrauschen aus den Studienrohdaten beseitigte. Als Standard für alle Studiendaten war ein Butterworth-Low Pass Filter (order 7,96; cutoff 0,3025) eingestellt.

Die transversale Rekonstruktion wurde mittels des Programms "Transverse Reconstruction" vorgenommen. Als Rekonstruktionsalgorithmus wurde eine gefilterte

Rückprojektion mit 360° Umlaufbahn benutzt. Der Rekonstruktionsdurchmesser betrug 256 Millimeter, die Größe der Rekonstruktionsmatrix lag bei 128 mal 128 Pixel; es ergab sich eine Pixelgröße von zwei mal zwei Millimetern. Gefiltert wurde nur mit einem Ramp-Filter, um eine Überfilterung aufgrund der Vorfilterung zu vermeiden. Es wurde keine Schwächungskorrektur verwendet. Die Schnittbilder besaßen eine transversale Auflösung von ungefähr 15 Millimetern Halbwertsbreite.

Mit Hilfe des Programmes "Cardiac Oblique" konnten Schnittbilder entlang der drei Herzhauptachsen aus den transversal rekonstruierten Bildern erzeugt werden. Daraus wurden für die weitere Betrachtung Kurzachsenschnitte ausgewählt. Die Schichtdicke wurde auf vier Pixel festgelegt und betrug damit acht Millimeter.

Fand sich die höchste Bildaktivität außerhalb des Herzens in den umliegenden Organen, wie der Leber oder Darmanteilen, so wurden durch das Programm "Image Algebra" höhere Aktivitäten als das Herzmaximum "abgeschnitten".

2.2.2.2. Positronen-Emissions-Tomographie

Zur Verbesserung der Zählstatistik wurden die Mehrfachmessungen in den drei oben beschriebenen Positionen aufsummiert. Anschließend wurden die Rohdaten bei guter Zählstatistik auf einem der im VAX-Cluster eingebundenen Rechner durch das Scanditronix-Programm "rec" (Scanditronix, Uppsala, Schweden) mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruiert. Dazu wurden die Daten vorgefiltert, Streustrahlung und zufällige Koinzidenzen betreffend korrigiert und mit einem Hanning-Filter mit einer Halbwertsbreite von fünf Millimetern rekonstruiert. Die Transmissionsdaten wurden durch einen Filter mit zehn Millimetern Halbwertsbreite gefiltert und zur Berechnung der Schwächungskorrektur genutzt. Bei ungenügender Zählstatistik, oder offensichtlich rekonstruktionsbedingten Artefakten kam das iterative Rekonstruktionsprogramm "recit"¹⁰⁵ zum Einsatz (drei Fälle), das einen "Expectation-Maximization"-Algorithmus benutzt. Dabei wurde der gleiche Vorfilter mit einer Filterhalbwertsbreite von 4,5 Millimetern verwandt.

Für alle Bilder wurde eine 128 mal 128 Pixel-Matrix mit einer Pixelgröße von zwei mal zwei Millimetern gewählt.

Die erzeugten Bilddaten hatten je nach verwendetem Rekonstruktionsverfahren eine transversale Auflösung von etwa fünf Millimetern (iterative Rekonstruktion) oder etwa sieben Millimetern (gefilterte Rückprojektion).

Die erreichte Auflösung lag also deutlich über der Auflösung der SPECT-Aufnahmen. Mit Hilfe eines Fourier-Filters wurden die PET-Bilder deshalb so geglättet, daß eine den SPECT-Bildern vergleichbare Auflösung von etwa 15 Millimetern erreicht wurde.

Im Unterprogramm "3DREC" des Programmes "SEEX" wurden die transversal rekonstruierten Schnittbilder durch Interpolation der Daten zwischen den Schichten zu einem Bildvolumen transformiert. Innerhalb dieses Volumens ließen sich nun beliebige Schnittebenen legen. Gemäß der SPECT-Bilder wurde die Schnittebene entlang der kurzen Herzachse gelegt und Voxel mit einer Kantenlänge von zwei mal zwei mal zwei Millimetern definiert.

2.2.2.3. Gemeinsame Bildverarbeitung

Das Programm "MPITool" (SUN-Workstation) ist für die Verarbeitung und Auswertung tomographischer Bilddaten entwickelt worden. Es können Bilddaten verschiedener Formate eingelesen, vergleichend bearbeitet und ausgewertet werden.

Die PET- und SPECT-Daten wurden entsprechend der in Abschnitt 2.2.2.1. und 2.2.2.2. genannten Angaben in das "MPITool" eingelesen. Damit erfolgte eine Darstellung vollständiger Schnittserien von Kurzachsen- und horizontalen sowie vertikalen Langachsenschnitten von der Herzspitze bis zur -basis. Die Abstände zwischen den Schnitten sind durch Interpolation zwischen den gemessenen Bildpunkten beliebig wählbar. Für die vergleichende Wertung identischer Herzregionen wurde die Ausrichtung ausgewählter Perfusions-Schnittbilder durch Rotation und Translation in drei Ebenen an die Ausrichtung des Stoffwechselbildes angepaßt. Zur laufenden Kontrolle diente eine Bildfusion aus Perfusions- und Stoffwechselbild. Das Ergebnis wurde durch die Übereinstimmung der Bildkonturen, welche die dreißiger Perzentile der PET- und SPECT-Bildwerte verbinden, in allen drei Schnittebenen bestätigt (siehe Abbildung 1 folgende Seite). Korrespondierende Herzregionen zeigten in allen Schnitten dieselbe (allgemein übliche) Orientierung, bei der im Kurzachsenschnitt die Herzvorderwand nach oben, die Herzhinterwand nach unten, Septum nach links und Herzseitenwand nach rechts zeigen (siehe Abbildung 2).

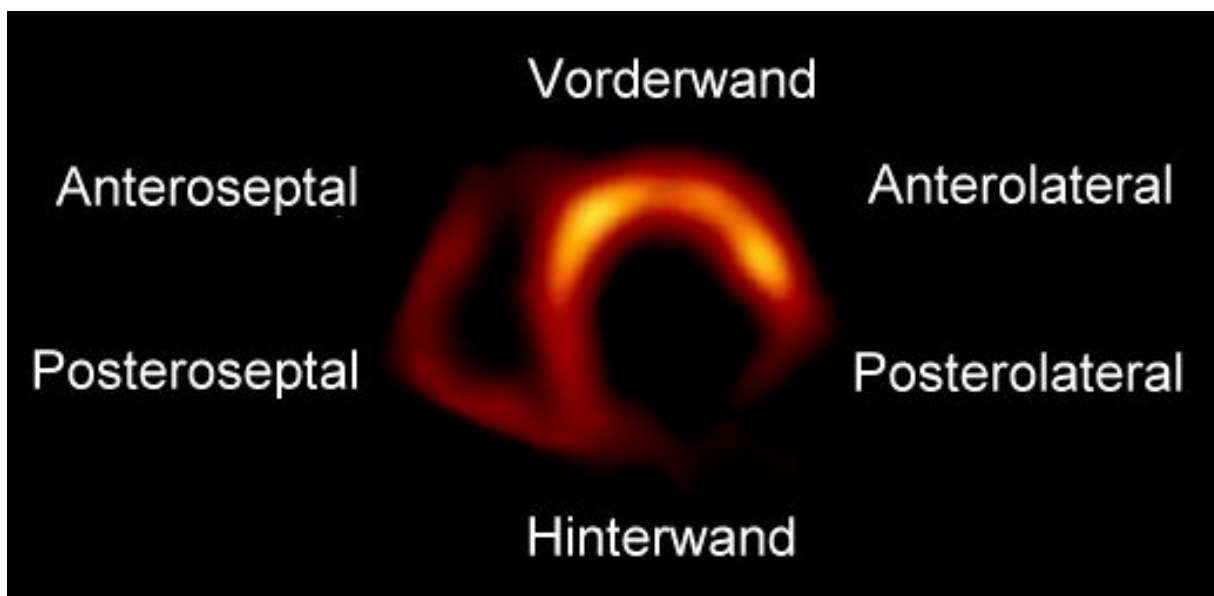


Abbildung 2: Ausrichtung der Kurzachsenschnitte

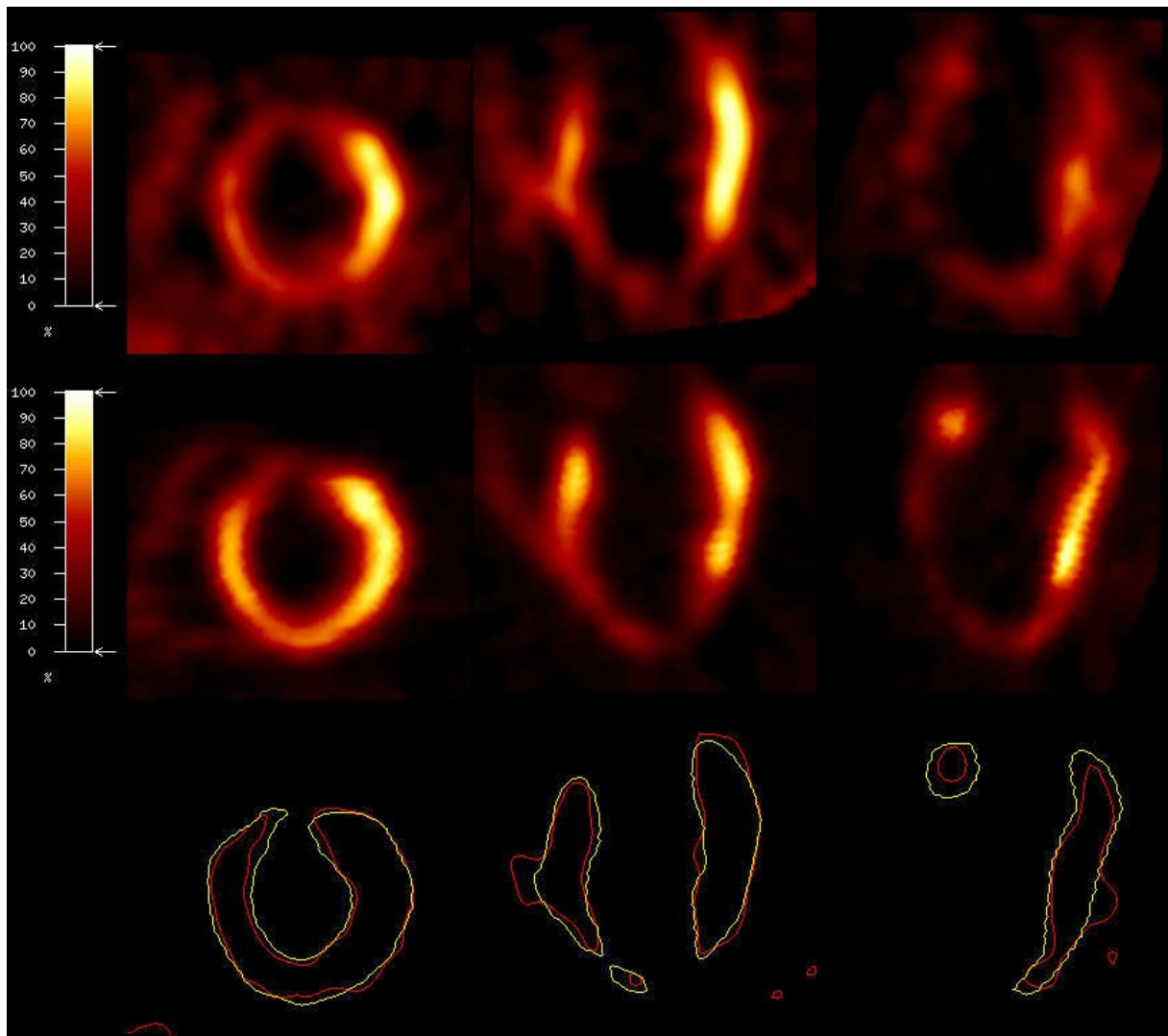


Abbildung 1: Koregistrierung der PET- und SPECT-Bilder

Obere Reihe: SPECT-Bild

Mittlere Reihe: PET-Bild

Untere Reihe: Überlagerung der Konturen, welche die dreißiger Perzentile der PET- (gelb) bzw. SPECT-Bildwerte (rot) verbinden

2.2.3. Bildauswertung

2.2.3.1. Aufteilung des Herzens

Zur Bewertung wurden die Schnittserien wie folgt abschnittsweise gegliedert: Ein komplettes Herz wurde als Serie von zehn linksventrikulären Kurzachsenschnitten dargestellt; dabei entfiel ein Bild auf die Herzspitze und jeweils drei entfielen auf einen spitzennahen, einen mittleren und einen basisnahen Bereich (siehe Abbildung 3).

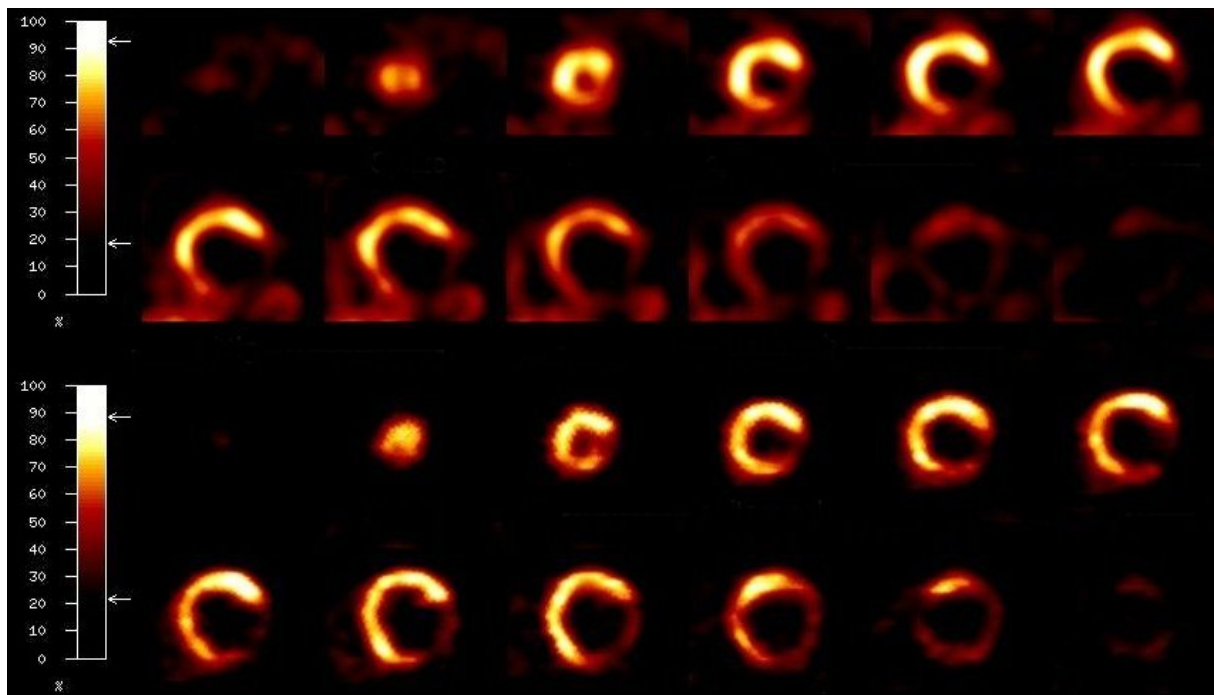


Abbildung 3: Herzaufteilung in zehn Kurzachsenschnitte

Obere Reihe: SPECT-Bild

Untere Reihe: PET-Bild

Die Spitze und (unter Berücksichtigung der Vergleichbarkeit mit den jeweils angrenzenden Schichten) ein repräsentatives Schnittbild aus jedem der drei einen Bereich abdeckenden Schnittbilder wurden zur nachstehenden Auswertung herangezogen. Jedes Herz wurde damit durch vier Kurzachsenschnitte repräsentiert (siehe Abbildung 4).

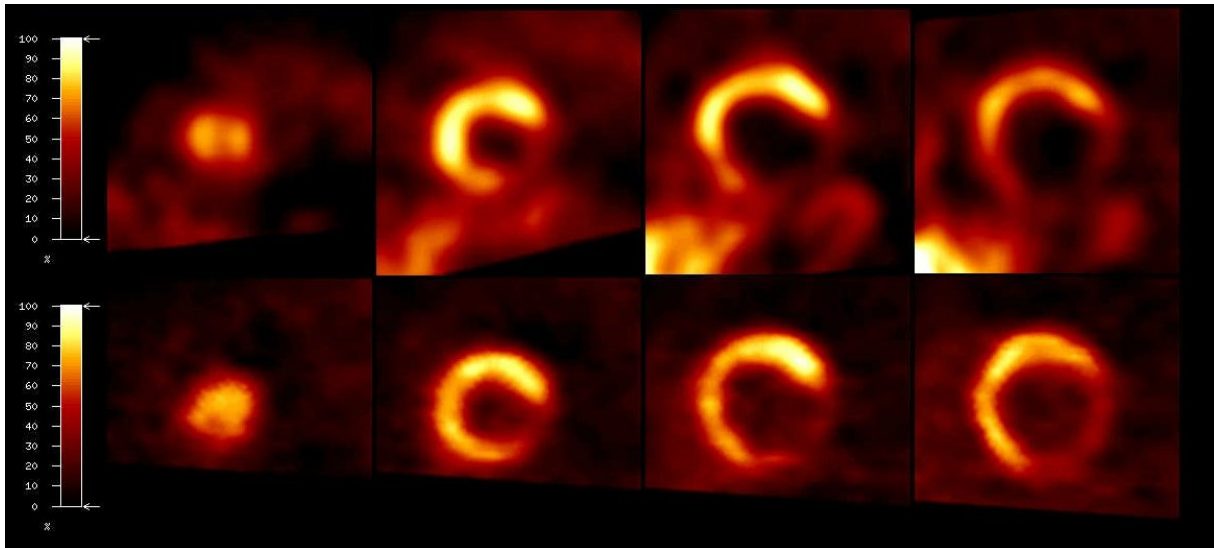


Abbildung 4: Herzaufteilung in vier repräsentative Kurzachsenschnitte

Obere Reihe: SPECT-Bild

Untere Reihe: PET-Bild

Bis auf den Spitzenbereich, der aus einem Kreissegment bestand, wurden alle drei Bereiche in jeweils sechs identische, annähernd gefäßbezogene Ringsegmente eingeteilt^{14,177} (siehe Abbildung 5).

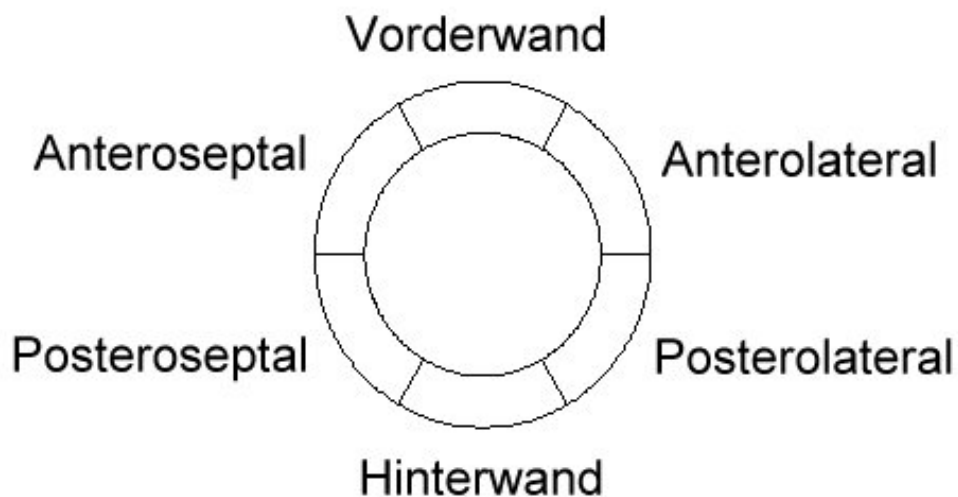


Abbildung 5: Segmenteinteilung eines Kurzachsenschnittes

Pro Patient ergaben sich somit 19 zu betrachtende Segmente (siehe Abbildung 6).

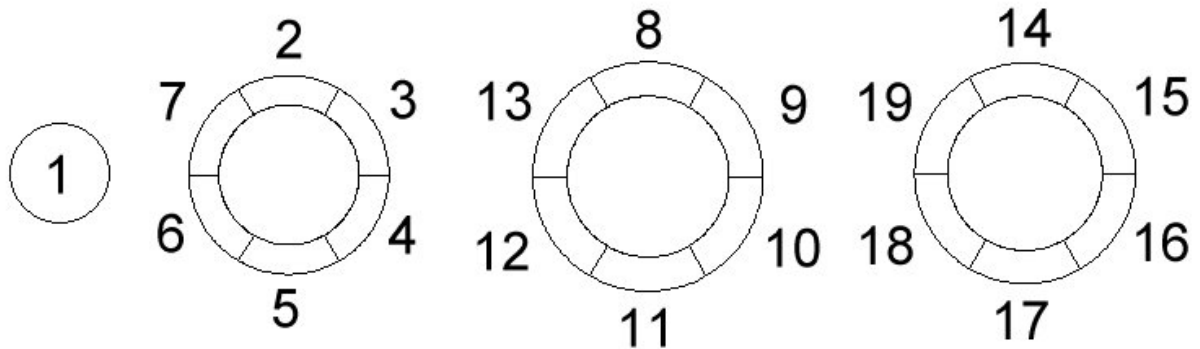


Abbildung 6: Segmenteinteilung aller Kurzachsenschnitte

Zur Bestimmung der Aktivitätswerte in den Segmenten wurde in die Spitzenregion eine kreisförmige "region of interest" (ROI) gelegt. In jedes Segment der drei übrigen Regionen wurde mittels eines Schemas, das eine Kreisfläche in sechs identische Sektoren aufteilt, je eine elliptische ROI positioniert (siehe Abbildung 7).

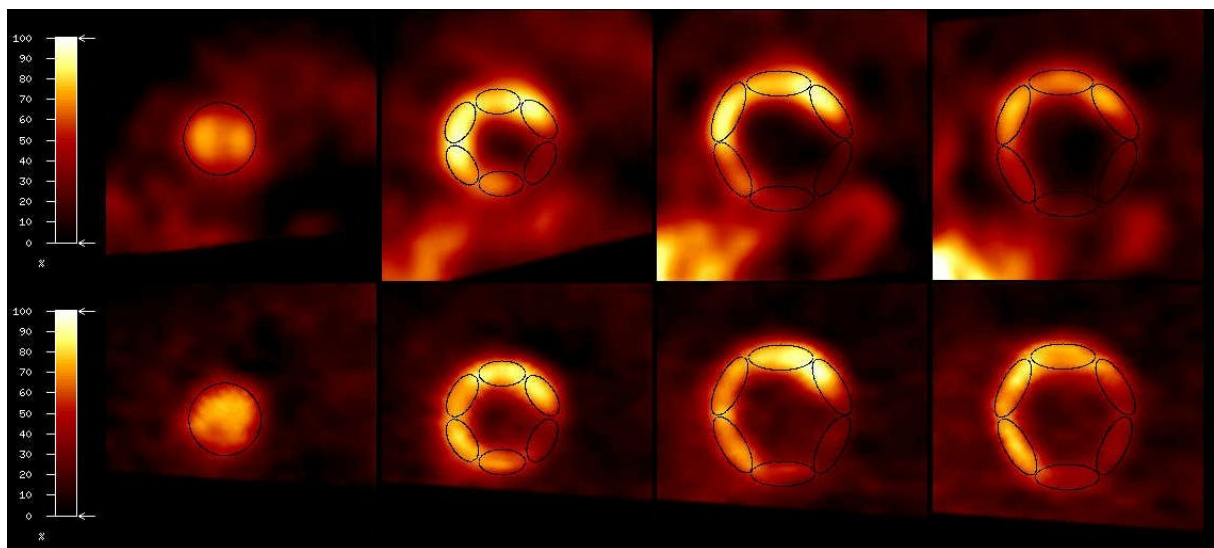


Abbildung 7: ROI-Positionen innerhalb der Segmente

Obere Reihe: SPECT-Bild

Untere Reihe: PET-Bild

Wich die Herzform im Querschnitt in einigen Fällen von der idealisierten Ringform ab, so wurde auch abweichend von den Sektorengrenzen eine möglichst gleiche Segmentaufteilung angestrebt. Die ROIs waren in jedem Segment der PET- und SPECT-Bilder von ein- und derselben Herzregion von gleicher Abmessung. Größe und Ellipsenform variierten jedoch zwischen den drei Abschnitten aufgrund der unterschiedlichen Herzquerschnitte und der damit verbundenen wechselnden Segmentgrößen.

2.2.3.2. Normierung der Daten

Die weitere Auswertung wurde in Anlehnung an ein durch Büll et al. publiziertes Verfahren vorgenommen^{4,186}. Dazu wurden die arithmetischen Mittelwerte aller ROIs in die Tabellenkalkulation Microsoft Excel 97 übertragen und dann für jedes Herz das am besten perfundierte Segment ausgewählt. Dieses Segment diente als Referenzsegment. Sein Aktivitäts-Mittelwert wurde gleich 100 Prozent gesetzt und die Werte der anderen Segmente prozentual zu diesem Maximum ausgedrückt. Ebenso wurde das im FDG-PET-Bild dem Perfusionsreferenzsegment korrespondierende Segment als Referenz betrachtet und zu 100 Prozent gesetzt. Die anderen Stoffwechsel-Segmente wurden gleichfalls in Prozentwerte umgerechnet. Dies führte in Regionen mit höherer Stoffwechselaktivität als dem FDG-PET-Referenzsegment zu Werten über 100 Prozent.

Zeigte sich in der Spitzenregion sowohl des FDG-PET- als auch des Perfusionstracer-SPECT-Bildes keinerlei verwertbare Anreicherung, so wurden keine ROIs festgelegt und statt dessen ein Nullwert angenommen.

Zur Beurteilung des Unterschiedes zwischen Perfusion und Stoffwechsel wurde für jede Region die Differenz des Prozentwertes des Stoffwechsel- und des Perfusionsbildes gebildet.

2.2.3.3. Klassifikation der regionalen Vitalität

Die Vitalitätsklassifikation erfolgte ebenfalls in Anlehnung an das von Büll et al. publizierte Verfahren^{4,186}. Ein Segment mit einer Perfusion über 70 Prozent des Maximums wurde als normal perfundiert bewertet und nicht weiter betrachtet. Segmente mit Werten kleiner oder gleich 70 Prozent galten als perfusionsgemindert, bei ihnen wurde zusätzlich der regionale Stoffwechsel zur Bewertung herangezogen. Daraus wurden vier hierarchisch geordnete Kategorien gebildet:

Kategorie 1: MISMATCH (siehe Abbildung 8)

Perfusion \leq 70 Prozent, Stoffwechsel $>$ 70 %,
Differenz von Stoffwechsel minus Perfusion $>$ 20 %

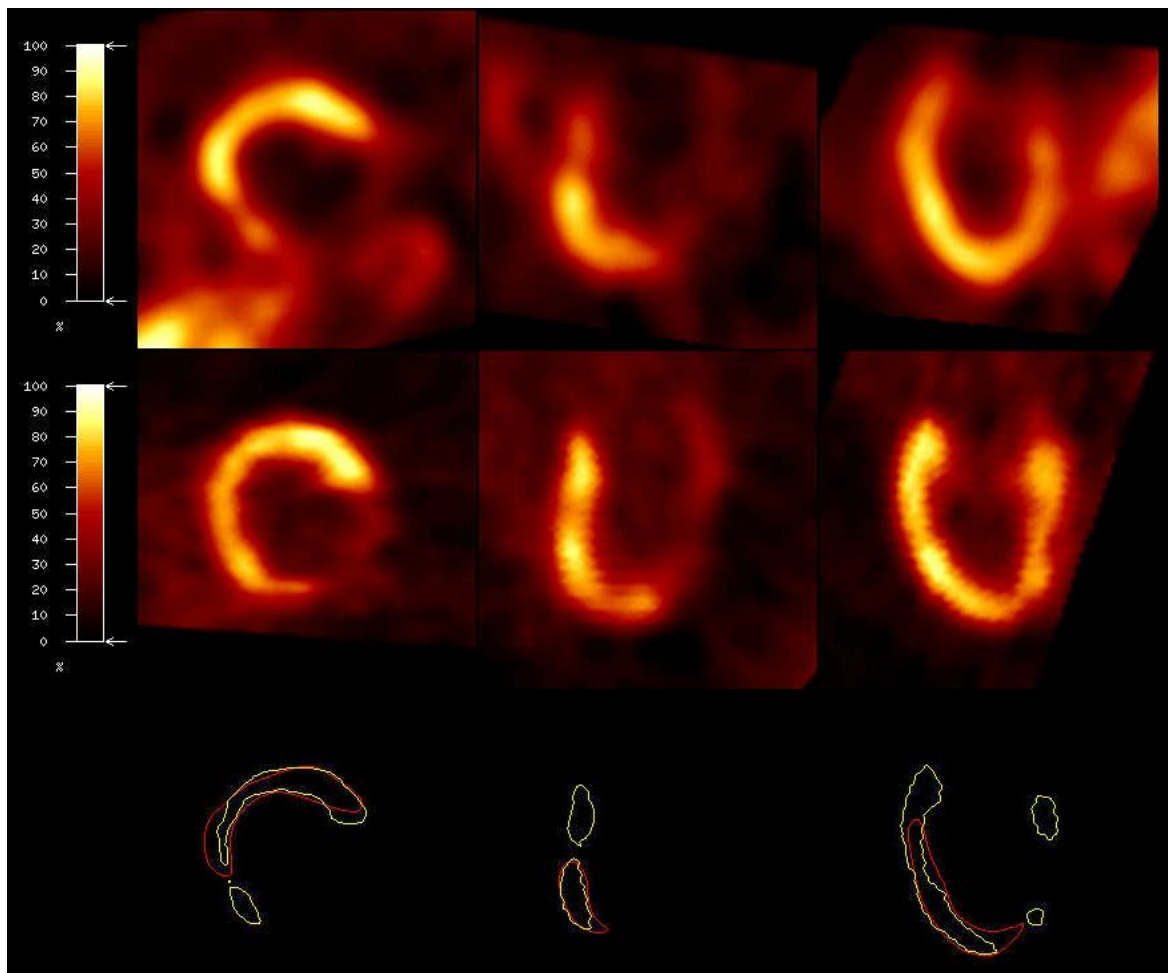


Abbildung 8: MISMATCH-Befund

Obere Reihe: SPECT-Bild

Mittlere Reihe: PET-Bild

Untere Reihe: Überlagerung der Konturen, welche die siebziger Perzentile (Norm-Grenze) der PET- (gelb) bzw. SPECT-Bildwerte (rot) verbinden

Kategorie 2: INTERMEDIÄRTYP

Perfusion ≤ 70 %, Stoffwechsel ≤ 70 %,

Differenz von Stoffwechsel minus Perfusion ≤ 20 %

Kategorie 3: MATCH (Siehe Abbildung 9)

Perfusion ≤ 70 %, Stoffwechsel ≤ 50 %,

Differenz von Stoffwechsel minus Perfusion ≤ 20 %

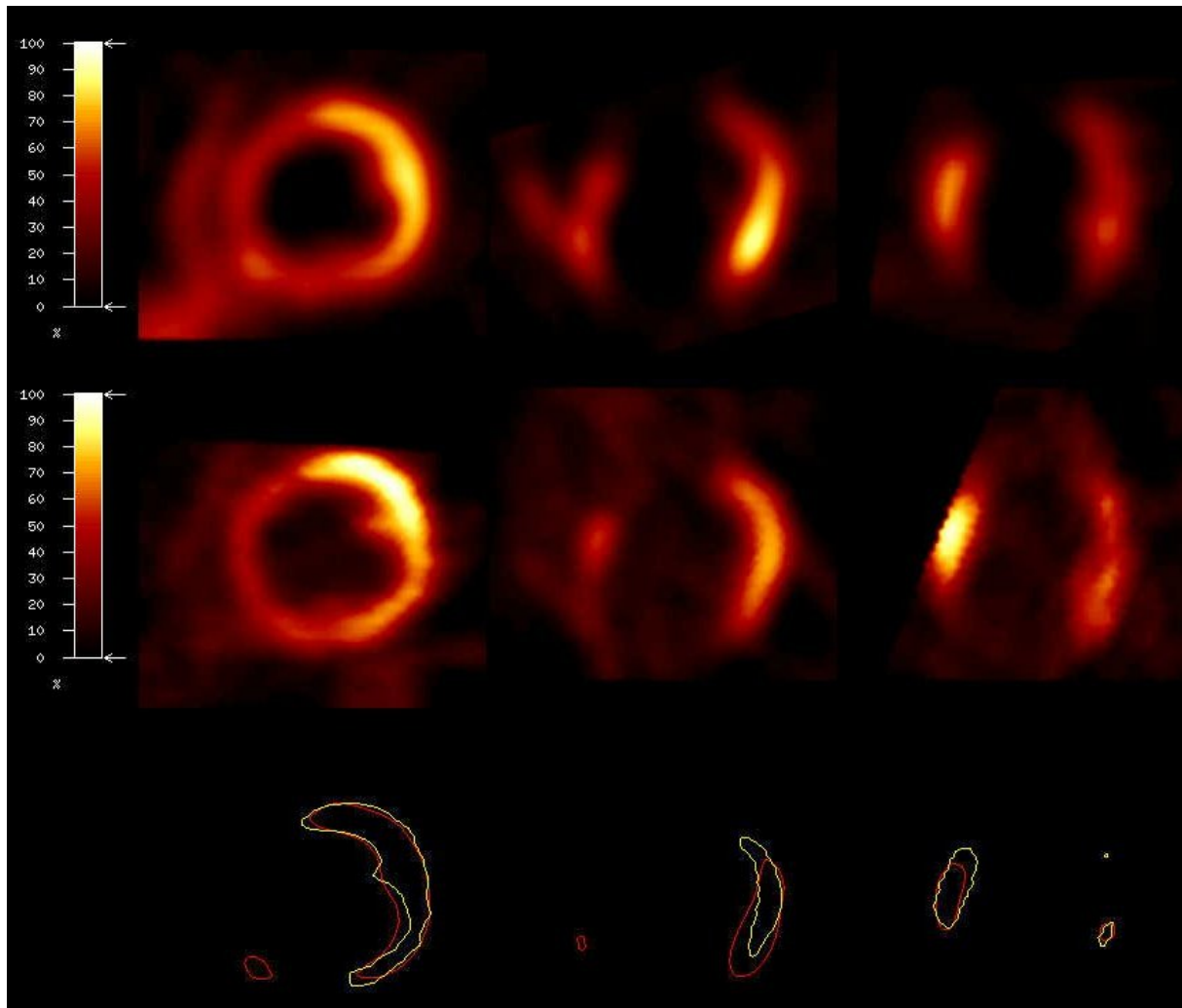


Abbildung 9: MATCH-Befund

Obere Reihe: SPECT-Bild

Mittlere Reihe: PET-Bild

Untere Reihe: Überlagerung der Konturen, welche die siebziger Perzentile (Norm-Grenze) der PET- (gelb) bzw. SPECT-Bildwerte (rot) verbinden

Kategorie 4: NARBE (siehe Abbildung 10)

Perfusion ≤ 50 %, Stoffwechsel ≤ 50 %,

Differenz von Stoffwechsel minus Perfusion ≤ 20 %

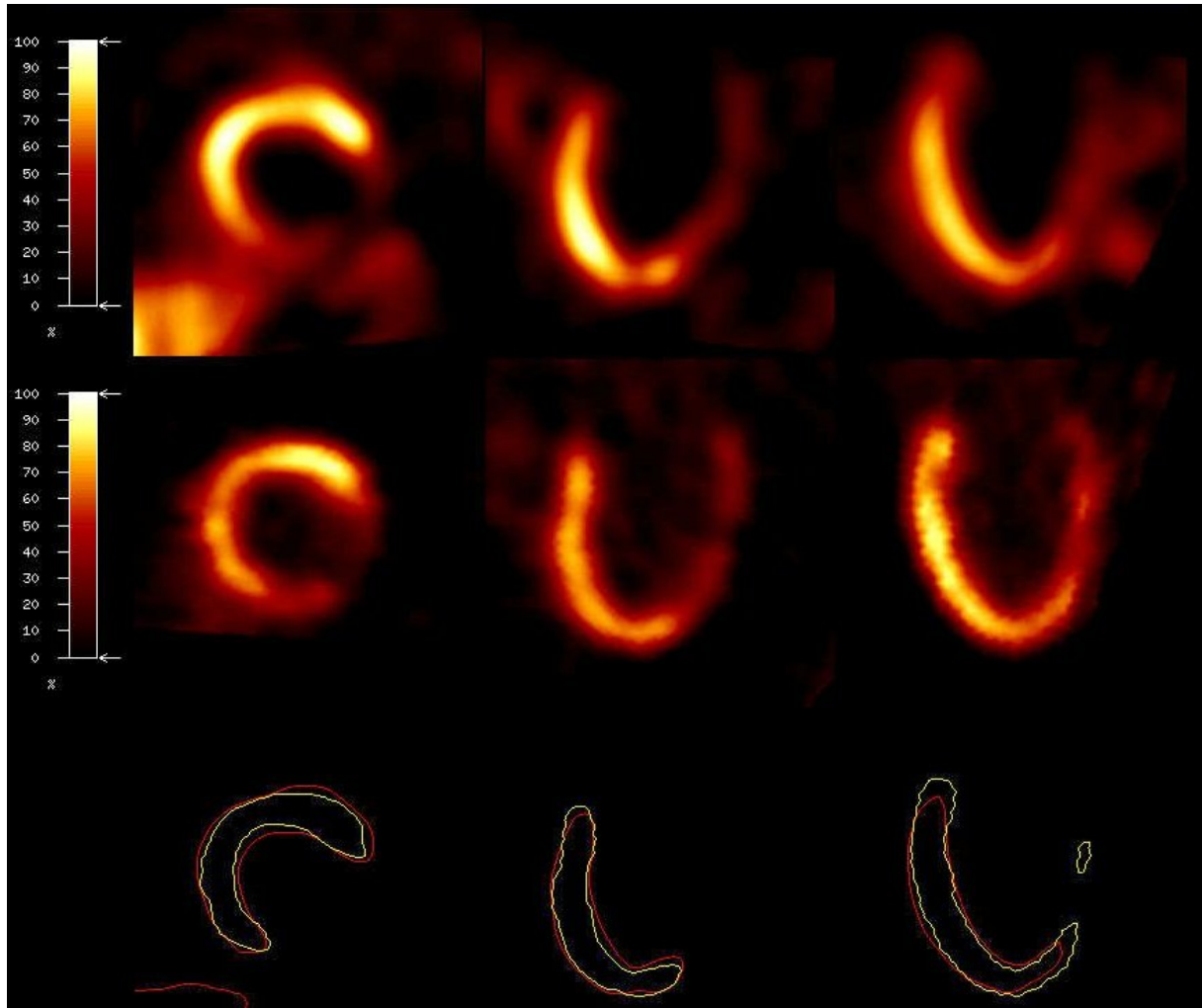


Abbildung 10: NARBE(n)-Befund

Obere Reihe: SPECT-Bild

Mittlere Reihe: PET-Bild

Untere Reihe: Überlagerung der Konturen, welche die fünfziger Perzentile (Narben-Grenze) der PET- (gelb) bzw. SPECT-Bildwerte (rot) verbinden

Die Segmentzugehörigkeit zu einer Kategorie wurde durch eine Bedingungsüberprüfung in MS Excel 97 festgelegt. Die Zuordnung ist für die Kategorien zwei bis vier nicht eindeutig, z.B. erfüllen Segmente der Kategorie drei ebenso die Voraussetzungen der Kategorie zwei. Jedes Segment wurde jedoch nur einfach klassifiziert, dazu wurde die jeweils hierarchisch niedrigere Kategorie ausgewählt. Die zugeordnete Vitalitätskategorie wurde ungeachtet der Anzahl der in diese Kategorie fallenden Segmente auf den gesamten Patienten bezogen und ihm als Eigenschaft zugeordnet. Jeder Patient besaß damit entweder die Eigenschaft MISMATCH, MATCH, INTERMEDIÄRTYP oder NARBE, oder sie fehlte ihm. Jeder Patient, der unterschiedlich klassifizierte Segmente besaß, trug dementsprechend mehrere dieser Eigenschaften. Die Anzahl der Herzsegmente eines Patienten, die einer der oben angegebenen Kategorien zugeordnet worden waren, ging nicht in diese Betrachtung ein. Für jeden Patienten ergab sich damit ein Vitalitätsstatus seines Herzens.

Aus diesem Vitalitätsstatus wurde für die statistischen Testverfahren im Rahmen der Hypothesenprüfung die Eigenschaft MISMATCH herausgegriffen.

2.2.4. Statistische Testverfahren

Die folgenden statistischen Testverfahren dienen der Überprüfung der sich aus den pathophysiologischen Überlegungen ergebenden Hypothese, daß ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von "mismatch"-Segmenten und dem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien besteht. Dadurch erfolgt indirekt die Überprüfung der Hypothese, daß "mismatch"-Bezirke im Postinfarktstadium mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Arrhythmien verbunden sind. Als Null- und Alternativhypothese formuliert stellt es sich wie folgt dar:

Null-Hypothese:

- Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines "mismatch" ist in der Arrhythmiegruppe kleiner oder gleich der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines "mismatch" in der Kontrollgruppe; die Merkmale "mismatch" und "Gruppenzugehörigkeit" sind unabhängig voneinander

Alternativhypothese:

- Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines "mismatch" ist in der Arrhythmiegruppe erhöht; zwischen den Merkmalen "mismatch" und "Arrhythmie" besteht eine Abhängigkeit

Aus den zur Charakterisierung des Patientenkollektivs erhobenen Daten wurden solche ausgewählt, von denen ein Einfluß auf Herzrhythmusstörungen bekannt bzw. zu vermuten ist. Diese wurden zusammen mit den Ergebnissen der Klassifikation der regionalen Vitalität in Variablen umkodiert und in das Statistikprogramm "SPSS für Windows Version 9" (SPSS Inc., Chicago, USA) übertragen. Dabei wurden die Befunde ausschließlich als vorhanden bzw. nicht vorhanden kodiert. Lediglich der Grad der koronaren Herzkrankheit wurde nach der Anzahl der stenosierten Gefäße von eins bis drei angegeben, und die Anzahl der Bypässe wurde von eins bis vier kodiert. Zur Tabellendarstellung und für Teile der deskriptiven Statistik wurden ergänzend Microsoft Excel 97 und Microsoft Word 97 verwandt.

An statistischen Verfahren kamen der exakte Test nach Fisher und die binär logistische Regression zum Einsatz.

2.2.4.1. Fischers exakter Test

Der Fisher-Test wird bei Vier-Felder-Kontingenztafeln, bei denen die Stichprobe kleiner als 20 Personen ist, oder die erwartete Häufigkeit einer Zelle unter fünf liegt, anstelle des χ^2 -Testes verwandt. In diesen Fällen ist die Voraussetzung für die Approximation der Prüfverteilung durch eine χ^2 -Verteilung nicht erfüllt, so daß die genaue hypergeometrische Verteilung zur Testung herangezogen werden muß. Eine Vier-Feldertafel ist eine Tabelle, die das Auftreten zweier Merkmale bei einer bestimmten Anzahl von Personen in Abhängigkeit voneinander darstellt. Es ergeben sich vier Zellen und sogenannte Randspalten, welche die Summe jeder Zeile bzw. Spalte bilden (siehe Tabelle 15).

Der Fischer-Test berechnet die exakte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der gegebenen und extremerer Vier-Felder-Tafeln der Daten unter der Annahme der Unabhängigkeit beider Merkmale, also die Wahrscheinlichkeit, daß die gegebene Verteilung rein zufällig entstanden ist. Als extremere Tafeln werden dabei Tafeln bezeichnet, in denen sich die einzelnen Zellhäufigkeiten bei konstanten Randspalten weiter in Richtung einer "alle-oder-keiner"-Verteilung entwickeln. Als Ergebnis erhält man die Gesamtwahrscheinlichkeit P_{obs} für das Auftreten der gegebenen und extremerer Tafel(n) bei Zutreffen der Nullhypothese. Man wird die Unabhängigkeitshypothese sinnvollerweise dann verwerfen, wenn diese Wahrscheinlichkeit hinreichend klein ist.

Tabelle 15: Beispiel einer Vier-Felder-Tafel mit 10 Personen

	Merkmal A vorhanden	Merkmal A nicht vorhanden	Summe
Merkmal B vorhanden	1	2	3
Merkmal B nicht vorhanden	3	4	7
Summe	4	6	10

2.2.4.2. Binär logistische Regression

Um den Zusammenhang zwischen einer Einflußvariablen als Verursacher und z.B. einer Krankheit als Wirkung zu beschreiben, werden im Rahmen epidemiologischer Modellbildungen in der Regel sogenannte Regressionsmodelle verwendet. Diese stellen den Zusammenhang zwischen der Einfluß- und der Zielvariablen in Form einer mathematischen Gleichung dar, indem sie dem Streudiagramm der Daten eine geeignete Funktion anpassen. Im einfachsten Fall ist dies eine Regressionsgerade. Ist die Zielvariable jedoch dichotom, d.h. es liegen nur zwei mögliche Ausprägungen vor, sind solche linearen Modelle nicht mehr geeignet. In diesen Fällen wird die sogenannte binär logistische Regression verwendet. Diese modelliert nicht mehr die Zielvariable direkt, sondern eine Funktion der Wahrscheinlichkeit, daß die Zielvariable eine bestimmte Ausprägung annimmt. Bei dieser Funktion handelt es sich um die Chance oder "Odds" einer Variablen. Dazu wird aus dem vorliegenden Datenmaterial die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der jeweiligen Ausprägung bestimmt. Die Chance dieser Ausprägung einer Variablen ist der Quotient aus der Wahrscheinlichkeit, in dieser Form aufzutreten, und der Wahrscheinlichkeit, nicht in dieser Form aufzutreten. Aus Gründen der mathematischen Handhabung wird allerdings der natürliche Logarithmus der Chance, das sogenannte Logit oder Log-Odds der Variablen modelliert. Das Modell enthält dabei eine Regressionsgleichung, in welche die Einflußvariablen durch einen Koeffizienten gewichtet eingehen. Diese Koeffizienten werden mittels der "Maximum-Likelihood"-Methode ermittelt. Die Likelihood-Funktion gibt für eine bestimmte Konstellation der Kovariaten die gemeinsame bedingte Wahrscheinlichkeit dafür an, daß sich in der Stichprobe gerade diese Kombination von Erkrankten und Nicht-Erkrankten ergibt. Mittels bestimmter Verfahren der numerischen Mathematik kann diese Funktion iterativ maximiert werden. Eine weitere Anwendung der Likelihood-Funktion erlaubt die Bewertung der Güte des Modells anhand der Abschätzung seiner Gesamtsignifikanz, also inwiefern mit dem Gesamtmodell eine statistisch relevante Vorhersage über die Zielvariable getroffen werden kann. Das Modell kann dabei durchaus signifikant sein, ohne daß alle enthaltenen Koeffizienten signifikant sind. Die Signifikanz der einzelnen Koeffizienten wird mittels der sogenannten Wald-Statistik überprüft.

3. ERGEBNIS

Ausgewertet wurden die Daten von 47 Patienten. Aus diesem Kollektiv entfielen 33 Fälle auf die Arrhythmiegruppe (70,2 %); darin enthalten waren 20 Fälle von ventrikulären Tachykardien (60,6 % der Arrhythmiegruppe) und 13 Fälle von temporärem Kammerflimmern. Die verbleibenden 14 Fälle fielen der arrhythmiefreien Kontrollgruppe zu.

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Ergebnis der Klassifikation der regionalen Vitalität

Die für diese Studie entscheidende Eigenschaft MISMATCH fand sich im gegebenen Kollektiv bei 40 von 47 Patienten (85,1 %) und war damit die dritthäufigste Wertung. Die dominierende Eigenschaft, die Infarktnarbe, lag bei 93,6 Prozent aller Patienten vor. An zweiter Stelle folgte der INTERMEDIÄRTYP mit 87,2 Prozent aller Patienten. Übereinstimmend reduzierte Perfusion und reduzierter Stoffwechsel lagen noch bei 40,4 Prozent des Kollektivs vor.

Tabelle 16 zeigt die Verteilung der Herzvitalitätseigenschaften im Gesamtkollektiv.

Tabelle 16: Herzvitalitätseigenschaften im Studienkollektiv (47 Personen)

Kollektivanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft an allen Studienpatienten

Eigenschaft	Anzahl	Kollektivanteil [%]
MISMATCH	40	85,1
MATCH	19	40,4
INTERMEDIÄRTYP	41	87,2
NARBE	44	93,6

Die Klassifikation der regionalen Vitalität erbrachte im Kontext der Gruppenzugehörigkeit die folgenden Ergebnisse.

Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe fanden sich neun Patienten mit MISMATCH (64,3 %), das entspricht 22,5 Prozent aller MISMATCH-Patienten in der Studie. Die restlichen 35,7 Prozent der Kontrollgruppenpatienten fielen nicht in diese Kategorie. Der Anteil an allen MISMATCH-negativen Patienten der Studie betrug 71,4 Prozent. In die MATCH-Kategorie fielen acht Patienten (57,1 %) der Kontrollgruppe. Von allen MATCH-Patienten der Studie waren das 42,1 Prozent. Zum INTERMEDIÄRTYP gehörten zwölf Patienten (85,7 %). 29,3 Prozent aller INTERMEDIÄRTYP-Patienten der Studie befanden sich innerhalb der Kontrollgruppe. Eine NARBE fand sich bei zwölf Kontrollpatienten (85,7 %); dies entsprach einem Anteil von 27,3 Prozent aller Patienten derselben Kategorie.

Tabelle 17 zeigt die Verteilung der Herzvitalitätseigenschaften in der Kontrollgruppe.

Tabelle 17: Herzvitalitätseigenschaften der Kontrollgruppe (14 Personen)

Gruppenanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft an den Patienten der Kontrollgruppe
 Eigenschaftsanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der Kontrollgruppe an allen Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der gesamten Studie

Eigenschaft	Anzahl	Gruppenanteil [%]	Eigenschaftsanteil [%]
MISMATCH	9	64,3	22,5
MATCH	8	57,1	42,1
INTERMEDIÄRTYP	12	85,7	29,3
NARBE	12	85,7	27,3

Arrhythmiegruppe

Die Ergebnisse der 33 Patienten umfassenden Arrhythmiegruppe werden zunächst im ganzen, dann nach Untergruppen aufgeteilt präsentiert:

Ein MISMATCH ergab sich bei 31 Patienten (93,9 %). 77,5 Prozent aller MISMATCH-Patienten der Studie gehörten zur Arrhythmiegruppe. Ein MATCH lag bei elf Arrhythmiepatienten vor (33,3 %). Es fanden sich 57,9 Prozent aller MATCH-Patienten der Studie in der Arrhythmiegruppe. Der INTERMEDIÄRTYP fand sich bei 29 Personen der Patienten (87,9 %). Die Arrhythmiegruppe vereinnahmte 70,7 Prozent aller INTERMEDIÄRTYP-Befunde der Studie. Nach dem Infarkt vernarbte Segmente waren bei 32 Patienten der Arrhythmiegruppe (97 %) vorhanden. Bezogen auf alle in die NARBE-Kategorie fallenden Patienten ergaben sich 72,7 Prozent.

Tabelle 18 zeigt die Verteilung der Herzvitalitätseigenschaften in der Arrhythmiegruppe.

Tabelle 18: Herzvitalitätseigenschaften der Arrhythmiegruppe (33 Personen)

Gruppenanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft an den Patienten der Arrhythmiegruppe

Eigenschaftsanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der Arrhythmiegruppe an allen Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der gesamten Studie

Eigenschaft	Anzahl	Gruppenanteil [%]	Eigenschaftsanteil [%]
MISMATCH	31	93,9	77,5
MATCH	11	33,3	57,9
INTERMEDIÄRTYP	29	87,9	70,7
NARBE	32	97,0	72,7

Arrhythmieuntergruppe

- Ventrikuläre Tachykardie (VT)

Innerhalb der 20 Patienten mit ventrikulären Tachykardien zeigte sich folgende Verteilung (siehe Tabelle 19):

Als MISMATCH-Träger waren 18 Patienten klassifiziert (90 % der VT-Untergruppe, 54,5 % der Arrhythmiegruppe), 45 Prozent aller MISMATCH-Patienten der Studie befanden sich innerhalb dieser Untergruppe. Es fanden sich neun MATCH-Patienten (45 % der VT-Untergruppe, 27,3 % der Hauptgruppe). Bezogen auf alle MATCH-Patienten handelte es sich um 47,4 Prozent. Dem INTERMEDIÄRTYP fielen 18 VT-Patienten zu (90 % der VT-Untergruppe, 54,5 % der Arrhythmiegruppe). Dies entsprach 43,9 Prozent aller INTERMEDIÄRTYP-Patienten der Studie. Eine NARBE zeigte sich bei 19 Patienten (95 % der VT-Untergruppe, 54,6 % der Arrhythmiegruppe), entsprechend 43,2 Prozent dieser Eigenschaft in der Studie.

Tabelle 19 zeigt die Verteilung der Herzvitalitätseigenschaften in der VT-Gruppe.

Tabelle 19: Herzvitalitätseigenschaften der Arrhythmieuntergruppe - VT (20 Personen)

Gruppenanteil:	Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft an den Patienten der Arrhythmiegruppe
Untergruppenanteil:	Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft an den Patienten der VT-Gruppe
Eigenschaftsanteil:	Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der VT-Gruppe an allen Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der gesamten Studie

Eigenschaft	Anzahl	Gruppenanteil [%]	Untergruppenanteil [%]	Eigenschaftsanteil [%]
MISMATCH	18	54,5	90,0	45,0
MATCH	9	27,3	45,0	47,4
INTERMEDIÄRTYP	18	54,5	90,0	43,9
NARBE	19	57,6	95,0	43,2

Arrhythmieuntergruppe

- Kammerflimmern (VF)

Bei Patienten mit temporärem Kammerflimmern zeigte sich folgendes Klassifikationsergebnis (siehe Tabelle 20):

Alle 13 Patienten fielen in die MISMATCH-Kategorie (39,4 % aller Arrhythmiepatienten, 32,5 % der Patienten der Studie mit dieser Kategorie). Zwei Patienten (15,4 %) waren als MATCH klassifiziert (6,1 % aller Patienten der Arrhythmiegruppe). Insgesamt wurden 10,5 Prozent der MATCH-Kategorie der Studie von dieser Untergruppe vereinnahmt. Der INTERMEDIÄRTYP lag in elf Fällen vor (84,6 % der VF-Gruppe, 33,3 % der Arrhythmiegruppe). Dies machte 26,8 Prozent der INTERMEDIÄRTYP-Kategorie der Studie aus. Bei zwölf VF-Patienten (92,3 %) lag eine NARBE vor (36,4 % der Arrhythmiegruppe). Ihr Gesamtanteil an allen gleich klassifizierten Patienten der Studie betrug 27,3 Prozent.

Tabelle 20 zeigt die Verteilung der Herzvitalitätseigenschaften in der VF-Gruppe.

Tabelle 20: Herzvitalitätseigenschaften der Arrhythmieuntergruppe - VF (13 Personen)

Gruppenanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft an den Patienten der Arrhythmiegruppe
Untergruppenanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft an den Patienten der VF-Gruppe
Eigenschaftsanteil: Anteil der Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der VF-Gruppe an allen Patienten mit der betreffenden Eigenschaft in der gesamten Studie

Eigenschaft	Anzahl	Gruppenanteil [%]	Untergruppenanteil [%]	Eigenschaftsanteil [%]
MISMATCH	13	39,4	100,0	32,5
MATCH	2	6,1	15,4	10,5
INTERMEDIÄRTYP	11	33,3	84,6	26,8
NARBE	12	36,4	92,3	27,3

3.1.2. Kontingenztafel MISMATCH und ARRHYTHMIE

Tabelle 21 zeigt eine Gegenüberstellung der Eigenschaft MISMATCH (als primäres Auswertungsziel der Klassifikation der regionalen Vitalität) und der Eigenschaft ARRHYTHMIE in Form einer Kontingenztafel:

Tabelle 21: Kontingenztafel MISMATCH und ARRHYTHMIE

Erwartete Häufigkeit: Produkt der betreffenden Zeilen- und Spaltensumme, dividiert durch die Gesamtsumme der Häufigkeiten
 Standardisiertes Residuum: Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit dividiert durch die Quadratwurzel der erwarteten Häufigkeit

		MISMATCH		Gesamt	
		nein	ja		
ARRHYTHMIE	Kontrolle	Anzahl	5	9	14
		Erwartete Anzahl	2,1	11,9	14,0
		Anteil an KONTROLLE	35,7%	64,3%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	71,4%	22,5%	29,8%
		Standardisierte Residuen	2,0	-0,8	
	Arrhythm.	Anzahl	2	31	33
		Erwartete Anzahl	4,9	28,1	33,0
		Anteil an ARRHYTHMIE	6,1%	93,9%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	28,6%	77,5%	70,2%
		Standardisierte Residuen	-1,3	0,6	
Gesamt	Anzahl	7	40	47	
	Erwartete Anzahl	7,0	40,0	47,0	
	Anteil an ARRHYTHMIE	14,9%	85,1%	100,0%	
	Anteil an MISMATCH	100,0%	100,0%	100,0%	

Bei 40 der 47 Patienten (85 %) des Gesamtkollektivs lag ein MISMATCH vor. Es konnte bei 31 der 33 Arrhythmiepatienten (93,9 %) nachgewiesen werden. Von 40 MISMATCH-Befunden des Gesamtkollektivs fanden sich 31 in der Arrhythmiegruppe (77,5 %). Fünf der sieben MISMATCH-negativen Befunde (71,4 %) des Gesamtkollektivs traten bei Patienten ohne Arrhythmien auf. Es fanden sich zwei standardisierte Residuen bei den Kontrollpatienten, bei denen kein MISMATCH vorlag. Standardisierte Residuen sind ein Maß dafür, wie sehr die jeweilige Zellenhäufigkeit vom Modell statistischer Unabhängigkeit abweicht. Sie ergeben sich, indem man die Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit durch die Quadratwurzel der erwarteten Häufigkeit dividiert. Die erwartete Häufigkeit ist die bei statistischer Unabhängigkeit der Variablen zu erwartende Fallzahl und berechnet sich aus dem Produkt der betreffenden Zeilen- und Spaltensumme, dividiert durch die Gesamtsumme der Häufigkeiten. Als Faustregel gilt, daß ein standardisiertes Residuum von zwei oder größer eine signifikante Abweichung der beobachteten von der erwarteten Häufigkeit vorausblicken läßt.

Eine Veranschaulichung der vorausgehenden Ergebnisse zeigen die Abbildungen 11 und 12:

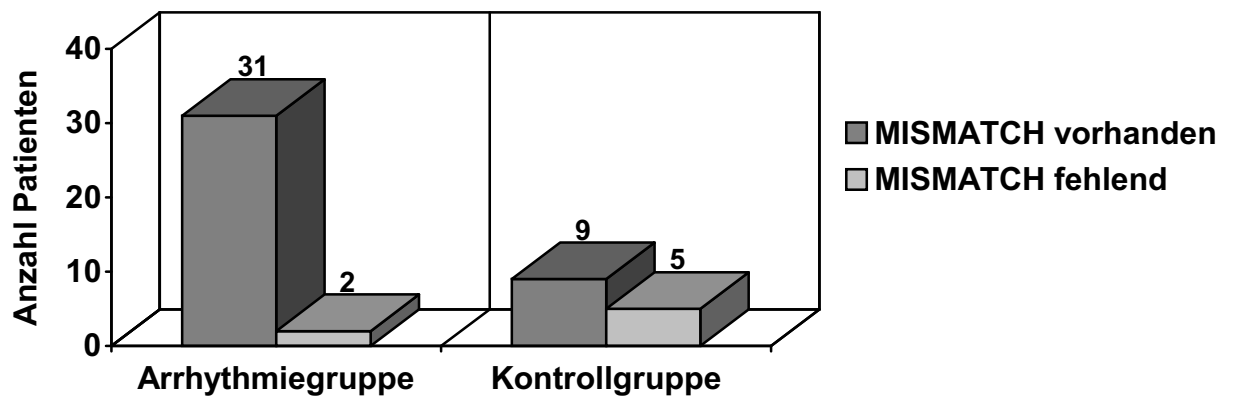


Abbildung 11: Diagramm MISMATCH-Anzahl in Arrhythmie- und Kontrollgruppe

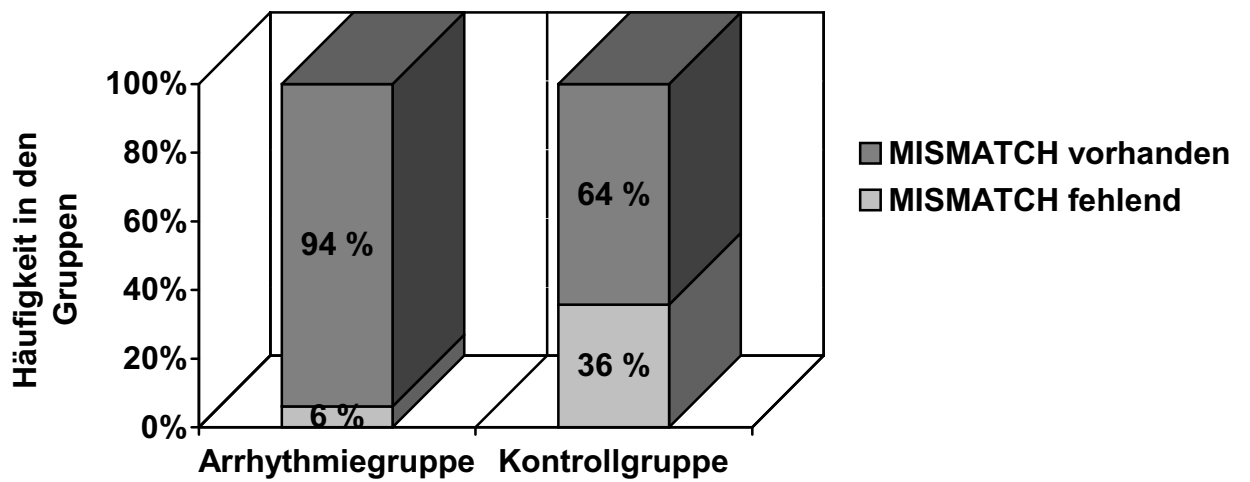


Abbildung 12: Diagramm MISMATCH-Häufigkeiten in Arrhythmie- und Kontrollgruppe

3.1.3. Kontingenztafeln MISMATCH und Begleiterkrankungen

Die folgende Betrachtung des Auftretens von "mismatch"-Segmenten im Kontext der als arrhythmiebeeinflussend angenommenen Begleiterkrankungen erfolgt hier nur für die drei (ANEURYSMA, HERZINSUFFIZIENZ; PTCA) der elf in Tabelle 22 aufgeführten Eigenschaften (siehe Tabelle 23 bis 25), die sich in der logistischen Regression als modellbildend erwiesen (siehe Abschnitt 3.2.2.2.).

Die Kontingenztafeln der restlichen acht Eigenschaften finden sich im Anhang (siehe Tabellen 31 bis 38).

Tabelle 22: Eigenschaften und Variablenname

Eigenschaft oder Begleiterkrankung	Variablenname
Vorliegen eines Herzwandaneurysmas	ANEURYSMA
Durchgeführte Bypassoperation	BYPASS
Anzahl der Bypässe	BYPASS#
Geschlecht des Patienten	GESCHLECHT
Vorliegen einer Herzinsuffizienz	HERZINSUFFIZIENZ
Vorliegen einer arteriellen Hypertonie	HYPERTONIE
Anzahl der arteriosklerotisch betroffenen Gefäße	KHK#
Durchgeführte Katheterdilatation (PTCA)	PTCA
Zweiter oder dritter Herzinfarkt	RE-INFARKT
Re-Infarkt an gleicher Lokalisation wie ein Vorinfarkt	RE-INFARKT2
Vorliegen eines Herzklappenfehlers	VITIIUM

Kontingenztafel MISMATCH und ANEURYSMA

Die Eigenschaft MISMATCH fand sich bei 20 der Patienten mit Aneurysma (87 %) und ebenso bei 20 der Patienten ohne Aneurysma (83,3 %). Drei Patienten mit (13 %) und vier Patienten ohne Aneurysma (16,7 %) wiesen kein MISMATCH auf. Die MISMATCH-Befunde verteilten sich damit gleichmäßig über die Eigenschaft ANEURYSMA, d.h. sie kamen zur Hälfte bei Patienten mit und zur Hälfte bei Patienten ohne Aneurysma vor.

Einzelheiten zeigt Tabelle 23.

Tabelle 23: Kontingenztabelle MISMATCH und ANEURYSMA

Erwartete Häufigkeit: Produkt der betreffenden Zeilen- und Spaltensumme, dividiert durch die Gesamtsumme der Häufigkeiten
 Standardisiertes Residuum: Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit dividiert durch die Quadratwurzel der erwarteten Häufigkeit

		MISMATCH		Gesamt	
		nein	ja		
ANEURYSMA	nein	Anzahl	4	20	24
		Erwartete Anzahl	3,6	20,4	24,0
		Anteil an ANEURYSMA nein	16,7%	83,3%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	57,1%	50,0%	51,1%
		Standardisierte Residuen	0,2	-0,1	
	ja	Anzahl	3	20	23
		Erwartete Anzahl	3,4	19,6	23,0
		Anteil an ANEURYSMA ja	13,0%	87,0%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	42,9%	50,0%	48,9%
		Standardisierte Residuen	-0,2	0,1	
Gesamt	Anzahl	7	40	47	
	Erwartete Anzahl	7,0	40,0	47,0	
	Anteil an ANEURYSMA	14,9%	85,1%	100,0%	
	Anteil an MISMATCH	100,0%	100,0%	100,0%	

Kontingenztabelle MISMATCH und HERZINSUFFIZIENZ

Von 26 Patienten mit Herzinsuffizienz lag bei 21 Personen (80,8 %) ein "mismatch"-Segment vor. Von den 21 Patienten ohne Herzinsuffizienz waren 19 als MISMATCH-Patienten klassifiziert (90,5 %). Die Eigenschaft MISMATCH war damit ungefähr gleich zwischen beiden Patiententypen aufgeteilt: 52,5 Prozent der MISMATCH-positiven Befunde fanden sich bei herzinsuffizienten Patienten, die restlichen 47,5 Prozent fanden sich bei den nicht betroffenen Patienten.

Einzelheiten zeigt Tabelle 24.

Tabelle 24: Kontingenztabelle MISMATCH und HERZINSUFFIZIENZ

Erwartete Häufigkeit: Produkt der betreffenden Zeilen- und Spaltensumme, dividiert durch die Gesamtsumme der Häufigkeiten
 Standardisiertes Residuum: Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit dividiert durch die Quadratwurzel der erwarteten Häufigkeit

		MISMATCH		Gesamt	
		nein	ja		
HERZINSUFFIZIENZ	nein	Anzahl	2	19	21
		Erwartete Anzahl	3,1	17,9	21,0
		Anteil an HERZINSUFFIZIENZ nein	9,5%	90,5%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	28,6%	47,5%	44,7%
		Standardisierte Residuen	-0,6	0,3	
	ja	Anzahl	5	21	26
		Erwartete Anzahl	3,9	22,1	26,0
		Anteil an HERZINSUFFIZIENZ ja	19,2%	80,8%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	71,4%	52,5%	55,3%
		Standardisierte Residuen	0,6	-0,2	
Gesamt	Anzahl	7	40	47	
	Erwartete Anzahl	7,0	40,0	47,0	
	Anteil an HERZINSUFFIZIENZ	14,9%	85,1%	100,0%	
	Anteil an MISMATCH	100,0%	100,0%	100,0%	

Kontingenztabelle MISMATCH und PTCA

Neun von elf Patienten (81,8 %), in deren Krankheitsverlauf eine Katheterdilatation durchgeführt worden war, besaßen ein MISMATCH. 31 von 36 Patienten (86,1 %) ohne vorausgegangene PTCA besaßen ebenfalls ein MISMATCH. Bei 40 MISMATCH-Befunden im gesamten Studienkollektiv verteilte sich der Nachweis eines MISMATCH zu 22,5 Prozent auf Patienten nach Katheterdilatation und zu 77,5 Prozent auf Patienten ohne diese Intervention. Ein MISMATCH fehlte bei zwei der dilatierten (28,6 % der MISMATCH-negativen Befunde) und fünf der nicht dilatierten Patienten (71,4 % der MISMATCH-negativen Befunde).

Einzelheiten zeigt Tabelle 25.

Tabelle 25: Kontingenztafel MISMATCH und PTCA

Erwartete Häufigkeit: Produkt der betreffenden Zeilen- und Spaltensumme, dividiert durch die Gesamtsumme der Häufigkeiten
 Standardisiertes Residuum: Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit dividiert durch die Quadratwurzel der erwarteten Häufigkeit

		MISMATCH		Gesamt	
		nein	ja		
PTCA	nein	Anzahl	5	31	36
		Erwartete Anzahl	5,4	30,6	36,0
		Anteil an PTCA nein	13,9%	86,1%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	71,4%	77,5%	76,6%
		Standardisierte Residuen	-0,2	0,1	
	ja	Anzahl	2	9	11
		Erwartete Anzahl	1,6	9,4	11,0
		Anteil an PTCA ja	18,2%	81,8%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	28,6%	22,5%	23,4%
		Standardisierte Residuen	0,3	-0,1	
Gesamt	Anzahl	7	40	47	
	Erwartete Anzahl	7,0	40,0	47,0	
	Anteil an PTCA	14,9%	85,1%	100,0%	
	Anteil an MISMATCH	100,0%	100,0%	100,0%	

3.2. Statistische Testverfahren

3.2.1. Fischers exakter Test

Mittels des exakten Testes nach Fisher wurde nun die Unabhängigkeit der beiden Variablen MISMATCH und ARRHYTHMIE und damit indirekt der Zusammenhang der beiden Merkmale überprüft (siehe Tabelle 26). Getestet wurde auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$. Die Wahrscheinlichkeit für ein rein zufälliges Auftreten dieser (und extremerer) Tafeln P_{obs} beträgt 0,018 und liegt damit deutlich unter dem gewählten Signifikanzniveau. Man kann also von einer statistisch deutlich signifikanten Abhängigkeit der Merkmale ARRHYTHMIE und MISMATCH ausgehen, wie bereits vorausgehend durch die standardisierten Residuen in der Kontingenztabelle angedeutet.

Tabelle 26: Ergebnis des exakten Fischer-Tests

Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
0,018	0,018

3.2.2. Binär logistische Regression

3.2.2.1. Kovariate MISMATCH

Zur genaueren Überprüfung dieses Zusammenhanges wurde eine binär logistische Regression durchgeführt. Es wurden als Abhängige bzw. Zielvariable das Auftreten bzw. Fehlen einer Arrhythmie und als Kovariate die Existenz bzw. das Fehlen von "mismatch"-Segmenten gewählt. Der Grenzwert der Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses betrug 0,5; d.h. es wurde dann eine bestimmte Ausprägung der Zielvariablen vom Modell vorhergesagt, wenn deren Auftretenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Kovariate mindestens 50 Prozent betrug.

Das Vorhersageergebnis des Regressionsmodelles zeigt Tabelle 27.

Tabelle 27: Logistische Regression ARRHYTHMIE und MISMATCH

Prozentzahlen geben den Anteil korrekt vorhergesagter Fälle an

		Vorhergesagt		
		Kontrolle	Arrhythmie	
Erfäßt	Kontrolle	5	9	35,7 %
	Arrhythmie	2	31	93,9 %
			Gesamt	76,6 %

Das Modell erreichte seine höchste Signifikanz (0,01) nach drei Iterationsschritten. Wie man der Tabelle entnehmen kann, wurden (innerhalb dieser Daten) von den 33 Patienten mit ventrikulären Herzrhythmusstörungen 31 durch das Modell richtig als Arrhythmiepatienten vorhergesagt (93,9 % der Fälle). Bei fünf von 14 Kontrollpatienten wurde ebenso richtig das Fehlen einer Arrhythmie vorhergesagt (35,7 %). Zwei Arrhythmiepatienten wurden irrtümlich durch das Modell als Kontrollpatienten eingestuft (6,1 %), neun Kontrollpatienten wurden unrichtig den Arrhythmiepatienten zugerechnet (64,3 %). Insgesamt wurden 36 von 47 Fällen korrekt beurteilt (76,6 %).

3.2.2.2. Zusätzliche Kovariaten

Zur Überprüfung, ob sich aus dem gegebenen Datenmaterial eine noch genauere Vorhersage treffen läßt, allerdings nicht zur Testung des Arrhythmie/"mismatch"-Modelles an sich, wurden die in Abschnitt 3.1.3. eingesetzten Faktoren zusätzlich in die logistische Regression eingebunden.

Die Bezeichnung der Kovariaten zeigt Tabelle 28.

Tabelle 28: Eigenschaften und Kovariatenname

Eigenschaft oder Begleiterkrankung	Kovariatenname
Vorliegen eines Herzwandaneurysmas	ANEURYSMA
Anzahl der Bypassoperationen	BYPASS#
Geschlecht des Patienten	GESCHLECHT
Vorliegen einer Herzinsuffizienz	HERZINSUFFIZIENZ
Vorliegen einer arteriellen Hypertonie	HYPERTONIE
Anzahl der arteriosklerotisch betroffenen Gefäße	KHK#
Durchgeführte Katherdilatation (PTCA)	PTCA
Zweiter oder dritter Herzinfarkt	RE-INFARKT
Re-Infarkt an gleicher Lokalisation wie ein Vorinfarkt	RE-INFARKT2
Vorliegen eines Herzklappenfehlers	VITIUM

Im Falle einer Modellbildung mit mehreren Kovariaten kann SPSS diese auf verschiedene Weise in seine Berechnungen einbeziehen. Eine Methode nimmt schrittweise neue Variablen auf ("forward stepwise") und ermittelt, inwieweit sich die Güte der Anpassung (siehe Abschnitt 2.2.4.2.) verbessert, die andere Methode startet mit allen Kovariaten und eliminiert Schritt für Schritt Variablen, bis eine maximale Vorhersagewahrscheinlichkeit erreicht ist ("backward stepwise"). Die Signifikanzen der einzelnen Kovariaten innerhalb des Modells können in Abhängigkeit der anderen eingeschlossenen Kovariaten variieren.

Beide Methoden wurden angewandt und führten zu geringfügig differierenden Ergebnissen (siehe Tabellen 29 und 30).

Methode "forward stepwise"

Tabelle 29: Logistische Regression ARRHYTHMIE und Kovariaten - Forward stepwise

Prozentzahlen geben den Anteil korrekt vorhergesagter Fälle an

		Vorhergesagt		
		Kontrolle	Arrhythmie	
Erfäßt	Kontrolle	5	9	35,7 %
	Arrhythmie	2	31	93,9 %
			Gesamt	76,6 %

Das Modell erreicht seine höchste Signifikanz (0,003) nach vier Iterationsschritten unter Aufnahme der beiden Variablen:

- MISMATCH (Signifikanz 0,008)
- HERZINSUFFIZIENZ (Signifikanz 0,032)

Neun Variablen führten zu keiner signifikanten Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit und wurden nicht aufgenommen.

Hiermit wurden 36 von 47 Fällen richtig vorhergesagt (76,6 %). Im einzelnen betrachtet wurde das Auftreten einer Arrhythmie in 31 von 33 Fällen (93,9 %) wahrheitsgemäß vorhergesagt. Das Fehlen einer Arrhythmie wurde in fünf von 14 Fällen (35,7 %) korrekt vorhergesagt.

In der Betrachtung der Signifikanz der einzelnen Koeffizienten fällt auf, daß sich für MISMATCH eine deutliche Signifikanz von unter 0,01 ergibt. Die Kovariate HERZINSUFFIZIENZ ist mit 0,03 ebenfalls signifikant.

Insgesamt führte jedoch die Aufnahme einer weiteren Variablen zu keiner Verbesserung des Modells, weder für Teilbereiche, noch für das Gesamtergebnis.

Methode "backward stepwise"

Tabelle 30: Logistische Regression ARRHYTHMIE und Kovariaten - Backward stepwise

Prozentzahlen geben den Anteil korrekt vorhergesagter Fälle an

		Vorhergesagt		
Erfasst		Kontrolle	Arrhythmie	
	Kontrolle	6	8	42,9 %
	Arrhythmie	2	31	93,9 %
		Gesamt	78,7 %	

Hierbei erreicht das Modell die höchste Signifikanz (unter 0,001) nach vier Iterationsschritten unter Aufnahme der bekannten zwei Variablen:

- MISMATCH (Signifikanz 0,012)
- HERZINSUFFIZIENZ (Signifikanz 0,043)

und zweier neu aufgenommenen Variablen:

- ANEURYSMA (Signifikanz 0,074)
- PTCA (Signifikanz 0,08)

Sieben Variablen führten zu keiner signifikanten Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit und gingen nicht in die endgültige Berechnung ein.

Durch dieses Modell wurden 37 von 47 Fällen richtig vorhergesagt (78,7 %), folglich ein Fall mehr, als durch das vorherige Modell. Damit wurde eine Verbesserung um 2,1 Prozentpunkte in der Gesamtvorhersage erreicht. Diese Verbesserung wird durch die exaktere Vorhersage von arrhythmiefreien Patienten erzielt. Hier werden sechs von 14 Patienten (42,9 %) wahrheitsgemäß vorhergesagt. Die Vorhersage der Arrhythmiepatienten verändert sich dabei nicht.

In der Einzelbetrachtung zeigt sich MISMATCH (0,01) als deutlich signifikant, jedoch HERZINSUFFIZIENZ nur als gerade noch signifikant (0,04). Als nicht signifikant erweisen sich die neu aufgenommenen Eigenschaften PTCA (0,08) und ANEURYSMA (0,07). In diesem Modell hat sich die Signifikanz von MISMATCH minimal verschlechtert, ebenso die von HERZINSUFFIZIENZ.

4. DISKUSSION UND METHODENEVALUATION

4.1. Diskussion

4.1.1. Hauptaussage

Diese Studie dient der Untersuchung eines potentiellen Zusammenhanges zwischen der Präsenz von Herzbereichen mit Perfusions-Stoffwechsel-"mismatch", dem Charakteristikum des sogenannten "hibernating myocardium", und dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien des chronischen Postinfarktstadiums auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorkommen ventrikulärer Arrhythmien post infarctionem und dem Auftreten eines Perfusions-Stoffwechsel-"mismatch": Es wird nachgewiesen, daß bei Patienten mit "mismatch"-Segmenten nahezu regelhaft Arrhythmien auftreten. Dies ist deutlich sichtbar an der Verteilung des Merkmals "mismatch" zwischen Patienten mit und ohne Arrhythmien: 31 von 33 Patienten mit Rhythmusstörungen (93,9 %) besitzen ein "mismatch"-Segment. Von 40 "mismatch"-Befunden finden sich 31 in der Arrhythmiegruppe (77,5 %). Patienten ohne Arrhythmien vereinen fünf der sieben "mismatch"-freien Befunde (71,7 %) auf sich.

Mit Hilfe der logistischen Regression ließen sich mit den Daten 31 von 33 Patienten mit Rhythmusstörungen richtig als Arrhythmiepatienten vorhersagen (93,9 %). Somit erweist sich ein "mismatch"-Befund als äußerst sensitiver Parameter zur Bestimmung einer Arrhythmie. Demgegenüber steht eine geringere Spezifität, da nur bei fünf von 14 Kontrollpatienten (35,7 %) zutreffend das Fehlen einer Arrhythmie vorhergesagt wurde, die restlichen neun Kontrollpatienten jedoch den Arrhythmiepatienten zugerechnet wurden (64,3 %).

Unter Zuhilfenahme von Informationen über das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, eines Aneurysmas und einer Revaskularisationstherapie (PTCA) konnte die Vorhersage der Kontrollpatienten auf 42,9 Prozent gesteigert werden. Die richtige Vorhersage der Arrhythmiepatienten veränderte sich hierbei nicht. Insgesamt stieg die korrekte Vorhersage des Modelles auf 78,7 Prozent aller Fälle an.

Mit dieser Methode lassen sich in über 90 Prozent der Fälle die Patienten im chronischen Postinfarktstadium identifizieren, die ein hohes Risiko für die Entwicklung potentiell lebensbedrohlicher Arrhythmien besitzen, um entsprechende präventive bzw. therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können.

4.1.2. Pathophysiologie der ventrikulären Arrhythmien und "hibernating myocardium"

Die Studienergebnisse werden von vielen Untersuchungsergebnissen über die pathophysiologischen Zusammenhänge von ventrikulären Arrhythmien gestützt.

Die häufigsten Todesursachen innerhalb eines Jahres nach Myokardinfarkt sind plötzliche ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern¹⁴⁵. Dabei finden ventrikuläre Tachyarrhythmien ihren Ausgangspunkt oft innerhalb der Narbenrandzone der vorausgegangenen Infarkte¹⁴⁹. Die Myokardischämie bei koronarer Herzkrankheit ist als Faktor der Arrhythmieentstehung bekannt^{139,180}. Besonders die Infarkttrandzone scheint anfällig für zusätzliche ischämische Episoden zu sein^{27,131}. Durch histologische und elektrophysiologische Untersuchungen ist von der Narbenrandzone ein Aufbau aus Zonen von überlebenden Muskelfasern, umgeben von Kollagenzügen und bindegewebigen Narbensträngen, bekannt, die aufgrund unterschiedlicher Leitfähigkeit verschiedene Wege der Reizweiterleitung ermöglichen⁴⁹. Diese Veränderungen begünstigen die Entstehung heterotoper elektrischer Aktivität und durch ihre langsame Erregungsweiterleitung, unidirektionale Leitungsblöcke, sowie Reentrymechanismen deren Entwicklung zu ventrikulären Arrhythmien¹⁴⁹. Besonders für die Entstehung und Weiterleitung von Reentrytachykardien ist die Narbenrandzone von entscheidender Bedeutung^{33,38}.

Die Technik des signalgemittelten Elektrokardiogrammes erlaubt die Darstellung einer zu Arrhythmien disponierenden Störung der ventrikulären Erregungsleitung, bei der die Erregungspotentiale in Form sogenannter ventrikulärer Spätpotentiale zersplittern¹⁸. Als Ausgangspunkt dieser Veränderungen wird der heterogen aufgebaute Randbereich abgelaufener Infarkte angesehen¹⁸. Bei Infarktpatienten mit ventrikulären Arrhythmien sind ventrikuläre Spätpotentiale ein häufiger Befund¹⁹ und eignen sich vice versa zur Vorhersage ventrikulärer Arrhythmien nach einem Myokardinfarkt⁸³.

An den im Infarkttrand gelegenen Zellverbänden ist mittels Immunhistochemie eine Störung des Musters der an der elektrischen Zelleitfähigkeit beteiligten interzellulären Verbindungen ("gap junctions") nachzuweisen^{120,136}. Dies betrifft insbesondere das Verbindungsprotein Connexin43¹³⁶. Diese Veränderungen führen richtungsabhängig zu unterschiedlich stark herabgesetzter inhomogener Erregungsausbreitung¹³⁶. Der Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen und ventrikulären Arrhythmien wurde nachgewiesen^{81,136,170}.

Die durch Ischämie und Infarkt bewirkten Beeinträchtigungen gehen über eine alleinige Schädigung der Herzmuskelzellen hinaus. Auch die Fasern der autonomen Herzinnervation werden davon vorübergehend bis anhaltend geschädigt oder sogar zerstört²⁰³. Der sympathisch und/oder parasympathisch denervierte Bereich erstreckt sich dabei über das eigentliche Infarktareal hinaus in die angrenzenden Herzwandbereiche⁷. Derart veränderte Bezirke zeigen das Phänomen der sogenannten "Denervations-Überempfindlichkeit" gegenüber Katecholaminen⁷⁷. Sie besitzen eine hohe Bereitschaft, auf Stimulation mit der Bildung ventrikulärer Arrhythmien zu reagieren⁶⁸. Dies gilt insbesondere für die sympathisch denervierte Infarkttrandzone¹⁴⁸. Die sympathische Innervation des Herzens läßt sich durch I-123-MIBG-Szintigraphie darstellen^{85,93}. Ein Myokardinfarkt führt zu Minderung oder ganzlichem Fehlen der I-123-MIBG-Speicherung in den denervierten Bereichen^{32,60,66,119}. Die I-123-MIBG-Speicher-Defekte gehen oftmals über die in der Tl-201-Myokardszintigraphie nachweisbaren Ausfälle hinaus^{32,119}. Die sympathische Denervierung ist nicht auf das nekrotische Areal begrenzt, sondern sie erstreckt sich in den ischämischen Randbereich hinein^{32,119}. Randbereiche von Infarktzone, in denen sich ein pathologisches I-123-MIBG-Szintigramm fand, sind mit ventrikulären Arrhythmien assoziiert^{172,203}.

Innerhalb der Infarkttrandzone wird ein ischämischer Zustand in Form einer Mittelstellung der Blutversorgung zwischen normaler Perfusion im infarktfernen Myokard und (nahezu) fehlender Perfusion im Bereich der Infarkttnarbe angenommen^{65,113,169}. In diesen Bereichen wird oftmals eine herabgesetzte Myokardkontraktion beobachtet¹¹³. Diese Befunde decken sich mit der Beschreibung einer Entität, die als "hibernating myocardium" bezeichnet wird und sich mit nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren in der Infarkttrandzone lokalisieren läßt²². Mit "hibernating myocardium" wird eine chronische, regionale myokardiale Dysfunktion unter Ruhebedingungen bezeichnet, welche mit einer reduzierten Perfusion assoziiert ist^{51,70,71,101,140,153,183}. Dabei ist die energieaufwendige myokardiale Kontraktion herabgesetzt, um die metabolische Balance zu erhalten, welche die Myozyten vor dem Untergang bewahrt^{51,70,71,101,140,153,183}. Die regional reduzierte linksventrikuläre Kontraktion ist nach Wiederherstellung einer suffizienten Perfusion durch Revaskularisation potentiell reversibel¹⁷. Ein "hibernating myocardium"-Areal ist folglich ein dysfunktioneller Bereich, dessen Vitalität trotz reduzierter Perfusion anhand eines verbliebenen Stoffwechsels mit nuklearmedizinischen Methoden erkennbar ist^{39,111,153,161}. Diese Areale lassen sich histologisch trotz chronischer Ischämie eindeutig von der Infarkttnarbe oder degeneriertem bzw. nekrotischem Gewebe abgrenzen¹⁰⁸. In ihnen finden sich die gleichen, schon im

Infarkttrand beobachteten, arrhythmiebegünstigenden Veränderungen des "gap junction"-Musters, insbesondere die des Verbindungsproteins Connexin43⁷⁹.

Von Patienten, bei denen Areale von "hibernating myocardium" nachgewiesen wurden, ist eine schlechtere Prognose im Hinblick auf ihre kardiale Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne diese Areale bekannt⁴¹. Sie sind häufig von kardialen Ereignissen wie dem plötzlichen Herztod betroffen³⁶. Zudem existiert ein besonderes Risiko für belastungsinduzierte Arrhythmien¹¹⁰. Eine zu Arrhythmien disponierende Störung der ventrikulären Erregungsleitung findet sich z.B. in Form der ventrikulären Spätpotentiale, die gehäuft gemeinsam mit Bereichen von "hibernating myocardium" auftreten^{114,115}. Es wird daher vermutet, daß die "hibernating myocardium"-Bereiche den Ursprungsort der Spätpotentiale repräsentieren^{114,115}. Eine andere Beeinträchtigung der ventrikulären Erregungsleitung läßt sich in Form der sogenannten QT-Dispersion sichtbar machen⁷². Die QT-Dispersion ergibt sich durch die Differenz zwischen dem längsten und dem kürzesten QT-Intervall in den verschiedenen Ableitungen eines 12-Kanal-Elektrokardiogrammes⁷². Sie reflektiert die Dauer der ventrikulären myokardialen De- und Repolarisation. Ihre Verlängerung soll deren räumliche Inhomogenitäten ausdrücken, welche als wichtiger Faktor der Arrhythmieentstehung angesehen werden¹⁹⁹. Die QT-Dispersion nach einem Herzinfarkt ist abhängig von der Menge an verbliebenem vitalem Myokard^{76,158}. Liegen Bereiche von "hibernating myocardium" vor, so läßt sich zwar unter Ruhebedingungen keine Veränderung³ oder aber eine Verkürzung¹⁵⁸, jedoch unter Belastungsbedingungen eine Verlängerung nachweisen⁷⁶. Damit sind Patienten mit "hibernating myocardium" bei Belastung mit höherer Wahrscheinlichkeit von Arrhythmien betroffen als solche ohne⁷⁶.

Zusammenfassend ergeben sich aufgrund folgender Punkte deutliche Hinweise auf die Richtigkeit der Hauptaussage dieser Studie:

- dem häufigen gemeinsamen Auftreten von "hibernating myocardium" und Risikofaktoren ventrikulärer Arrhythmien
- dem häufigen gemeinsamen Auftreten von "hibernating myocardium" und ventrikulären Arrhythmien selbst
- dem gemeinsamen Ursprungsort beider
- ähnlichen strukturellen und ultrastrukturellen Veränderungen in den Ursprungsorten von "hibernating myocardium" und ventrikulären Arrhythmien

Somit scheint das "hibernating myocardium" selbst ein arrhythmogenes Substrat zu repräsentieren. Es ist ein relevanter Risikofaktor ventrikulärer Arrhythmien und deshalb entscheidend für die Gesamtprognose nach einem Myokardinfarkt. Größer angelegte Studien zur Lokalisierung der Arrhythmiefoki durch elektrophysiologische Untersuchungen und Projektion der Positionen in (entsprechend der in dieser Arbeit präsentierten Form aufgearbeitete) nuklearmedizinische Bilddaten könnten die Studienaussagen weiter erhärten.

4.1.3. Nuklearkardiologie und "hibernating myocardium"

Die beschriebene Diskrepanz zwischen Myokardperfusion und Myokardstoffwechsel läßt sich mit nuklearmedizinischen Methoden anschaulich darstellen^{39,153,161,162,185}. Die Identifikation von "hibernating myocardium" gelingt dabei durch die vergleichende Bewertung der regionalen Perfusions- und Metabolismus-Muster in beiden Darstellungsarten^{39,153,161,162,185}.

Das in dieser Studie verwandte Hybrid-Protokoll aus F-18-FDG-PET und Tc-99m-Tetrofosmin- bzw. Tc-99m-MIBI-SPECT steht in einer Reihe alternativer Verfahren¹⁵³:

- Thallium-201-Redistribution oder -Reinjektion (siehe unter Perfusion)
- Perfusions-Metabolismus-"mismatch"-Nachweis nur durch PET
- Perfusions-Metabolismus-"mismatch"-Nachweis durch PET-SPECT-Hybrid-Protokolle

4.1.3.1. PET- und SPECT-Tracer in der "hibernating myocardium"-Detektion

Für die Beurteilung der myokardialen Perfusion und des Metabolismus im Kontext der "hibernating myocardium"-Identifikation werden im Rahmen von Studien oder klinischer Diagnostik verschiedene SPECT- oder PET-Tracer genutzt. Anhand der folgenden Bewertung ihrer Eigenschaften soll die klinische Relevanz und Umsetzbarkeit des in dieser Studie verwandten Protokolles zur Vorhersage einer Arrhythmierisikogruppe von Infarktpatienten deutlich werden.

- Tl-201-Chlorid (SPECT): Thallium-201 wird schon über zwei Jahrzehnte als Perfusionstracer genutzt¹⁰. Durch den aktiven Aufnahmemechanismus ins Myokard bedingt ist darüber hinaus eine Vitalitätsbestimmung möglich^{9,11,107,150}. Der üblichen Thallium-Szintigraphie gelingt der "hibernating myocardium"-Nachweis jedoch nur unzureichend³⁹. Erst Modifikationen der Untersuchungs-Protokolle hinsichtlich einer Thallium-Reinjektion oder einer Beobachtung der späten Redistribution führen zu deutlich besseren Ergebnissen³⁹. Allerdings kann die Photonen-Schwächung im Bereich der Herzhinterwand und Posteroseptalregion aufgrund der niedrigen Photonenenergien und der fehlenden Schwächungskorrektur der SPECT-Technik die Befundung beeinträchtigen, so daß die Vitalitätsaussage z.B. im Vergleich mit der F-18-FDG-PET falsch-negativ wird.

- Tc-99m-MIBI (SPECT) ist im wesentlichen ein Perfusionstracer^{124,189} und unterliegt keiner nennenswerten Umverteilung¹²⁴. Es zeigt im Vergleich zu Tl-201 einen deutlicheren Defektkontrast und ermöglicht somit eine präzisere Bildbewertung⁷⁴. Auch die höhere Bildqualität¹⁸⁹ durch den günstigen Gammaenergiebereich und die geringere Strahlenbelastung des Patienten aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit im Vergleich zu Tl-201 haben es mittlerweile nahezu zum Perfusionstracer der Wahl werden lassen. Obwohl eine zum Teil an Vitalität gebundene Retention in den Myozyten-Mitochondrien vorliegt³⁰, unterschätzt Tc-99m-MIBI in den meisten Studien die Menge an vitalem Myokard¹⁵⁹. In F-18-FDG-PET-Tc-99m-MIBI-SPECT-Hybridprotokollen zur Vitalitäts-Bestimmung wurde es sehr erfolgreich eingesetzt^{4,106,186,201}.
- Tc-99m-Tetrofosmin (SPECT), eine dem Tc-99m-MIBI ähnliche Verbindung, dient ebenfalls als Perfusionstracer⁸⁰. Die Aufnahmekinetik und deren Mechanismen sind denen von Tc-99m-MIBI sehr ähnlich⁶, jedoch zeigt sich eine deutlich schnellere Auswaschung aus Nicht-Zielgeweben⁸⁰ und somit eine geringere Störstrahlung beispielsweise aus Blut und Leber. Insgesamt ist die Bildqualität beider Tracer gut vergleichbar¹. Im Vergleich zu Tl-201 ergibt sich mit Tc-99m-Tetrofosmin ebenfalls eine bessere Bildqualität¹⁷⁶. Auch Tc-99m-Tetrofosmin unterliegt keiner wesentlichen Umverteilung⁶. Obwohl mittlerweile einige Studien zur Vitalitätsbestimmung existieren^{54,118,127,173} ist die Rolle von Tc-99m-Tetrofosmin als alleinigem Vitalitäts-Tracer noch nicht genau definiert. Im Vergleich zu Tl-201¹¹⁷ oder F-18-FDG¹¹⁶ scheint es die Vitalität zu unterschätzen. In Studien, in denen Tc-99m-Tetrofosmin als Perfusionstracer in Kombination mit Metabolismus-Tracern, wie F-18-FDG^{47,116} oder I-123-BMIPP⁴² zur Vitalitätsbestimmung eingesetzt wurde, zeigten sich gute Ergebnisse.
- Rubidium-82 (PET) ist als Nuklidgenerator-Produkt in mehreren Studien als Perfusions-Tracer validiert worden¹⁹⁸, darüber hinaus^{57 56,58} liegen einzelne Berichte über eine alleinige Vitalitätsbestimmung mit Rb-82 vor⁵⁹. Aus der kurzen Halbwertszeit ergeben sich jedoch folgende Nachteile: während der Zeit, die nach einer Injektion gewartet werden muß, um eine ausreichende Abnahme der im Blut zirkulierenden Aktivität zu gewährleisten, zerfällt bereits eine beachtliche Menge der Substanz. Des weiteren müssen die Akquisitionszeiten kurz gehalten werden, um Rekonstruktionsartefakte aufgrund der schnellen Änderung der myokardialen Aktivität zu vermeiden. Rubidium-82 liefert aufgrund der durch die strahlungsergiebedingt langen Wege des Positrons bis zum Vernichtungsereignis die schlechteste Bildauflösung aller Positronenstrahler²⁵. Insgesamt spielt es daher im breiten klinischen Einsatz bisher nur eine untergeordnete Rolle.

- O-15-Wasser (PET) ist zwar in verschiedenen Studien durch spezielle kinetische Modelle^{13,86} für die Perfusionsmessung^{50,135} oder über die Bestimmung eines sogenannten "perfusable tissue index" (PTI)^{34,196} für die Vitalitätsbestimmung validiert worden, doch erscheint die Anwendung dieser Verfahren aufgrund ihres hohen technisch-physikalischen Aufwandes und ihrer Komplexität für den klinischen Einsatz eher ungeeignet¹⁵⁷. Die Bildauflösung ist niedriger als bei anderen Perfusions-Tracern, da im Blut zirkulierendes und somit im Ventrikel verbleibendes O-15 in der Bildgebung abgezogen werden muß. Dementsprechend fand die O-15-Wasser-PET bisher keine weite Verbreitung und eher sporadischen Eingang in die Literatur.
- N-13-Ammoniak (PET) kann als kurzlebiger PET-Perfusions-Tracer^{94,155,156,165} ohne Möglichkeit der Nuklidgeneratorproduktion, trotz guter Eigenschaften und mehrfacher Validierung im Bereich der Myokardvitalitätsbestimmung^{175,178,187} nur in Einrichtungen mit den Möglichkeiten zur eigenen Produktion Verwendung finden. Nachteilig ist bei N-13-Ammoniak die Abnahme der myokardialen Extraktion bei hohen Blutflüssen und eine perfusionsunabhängige Minderanreicherung in der lateralen bzw. posterolateralen Ventrikelwand, die wahrscheinlich durch einen unterschiedlichen NH₃-Metabolismus bedingt ist¹⁶⁰.
- C-11-Palmitat (PET) oder I-123-markierte (SPECT) Fettsäuren: Die C-11-Palmitat-Anwendung als Metabolismus-Tracer^{12,103,174,185} ist aufgrund hoher Kosten, einer komplexen Kinetik und der Beobachtung, daß unmetabolisiertes C-11-Palmitat während Ischämie aus den Zellen zurückdiffundiert, limitiert¹⁸⁵. Es existiert eine Vielzahl unterschiedlicher I-123-markierter Fettsäuren^{95,185} zur Metabolismus-Bildgebung in der SPECT^{96,121,197}. Der relativ schnelle, für die SPECT ungünstige, myokardiale Umsatz und die beschriebene Rückdiffusion während Ischämie haben auch ihre Anwendung weitgehend begrenzt^{95,185}. Dahingegen wird I-123-β-methyl-p-iodophenyl-pentadecan-Säure (BMIPP) erfolgreich zur Vitalitätsbestimmung verwendet^{43,45,46,62-64,87,129}.
- C-11-Azetat (PET) zur Untersuchung des oxidativen Myokardmetabolismus^{20,84,191} liefert in Kombination mit Perfusions-Tracern Perfusions-Sauerstoffverbrauch-"mismatch"-Befunde zur Identifikation von minderperfundiertem, jedoch vitalem Myokard^{31,182}. Als kurzlebiger PET-Tracer ohne Möglichkeit der Nuklidgeneratorproduktion hat er bisher keinen wesentlichen Eingang in die klinische Routine gefunden.

- F-18-Fluorodeoxy-D-glukose (PET) weist Myokardvitalität über einen erhaltenen Glukose-Metabolismus nach^{171,185}. Seit den späten achtziger Jahren ist durch vergleichende Untersuchungen mit F-18-FDG-PET bekannt, daß die Thallium-201-Szintigraphie die Ausdehnung vernarbten Myokards überschätzt und so die Menge an in Wirklichkeit vitalem Gewebe unterschätzt^{21,23,24}. Es existiert mittlerweile eine große Anzahl von verschiedenen Studien, die den Nachweis von vitalem Myokard bzw. die Vorhersage eines Revaskularisationserfolges durch eine F-18-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie belegen^{4,5,34,55,89,111,175,178,186,187,201}. F-18-FDG ist durch die langjährige Erfahrung und die große Studienanzahl für die Herzvitalitätsdiagnostik als Metabolismus-Tracer z. Zt. der Goldstandard¹⁷⁹. Durch den Einsatz des Satelliten-PET-Konzeptes ist der F-18-FDG-Einsatz nahezu an jeder Einrichtung mit einem PET-Gerät möglich¹⁸⁸. F-18-FDG liefert die beste Bildauflösung aller Positronenstrahler²⁵.

4.1.3.2. PET- und SPECT-Protokolle in der "hibernating myocardium"-Detektion

Zur getrennten Betrachtung von Myokardmetabolismus und -perfusion zur Identifikation von "hibernating myocardium" können für PET-, SPECT- oder PET-SPECT-Hybrid-Protokolle im Prinzip alle der oben genannten Tracer in Kombination verwandt werden. Gebräuchlichere Varianten sind z.B.:

- Rb-82 (Perfusion/PET) und F-18-FDG (Metabolismus/PET)^{55,99,112}
- N-13-NH₃ (Perfusion/PET) und F-18-FDG (Metabolismus/PET)^{31,35,175,178}
- N-13-NH₃ (Perfusion/PET) und C-11-Azetat (Metabolismus/PET)^{31,182}
- Tc-99m-MIBI (Perfusion/SPECT) und F-18-FDG (Metabolismus/PET)^{4,106,186,201}
- Tc-99m-MIBI (Perfusion/SPECT) und I-123-BIMPP (Metabolismus/SPECT)^{43,62-64}

Am besten validiert ist eine F-18-FDG-PET in Kombination mit einem Perfusionstracer zur Demonstration einer ungestörten oder gesteigerten FDG-Aufnahme bei reduzierter Perfusionstraceranreicherung^{39,153,161,162,185}. Diese Protokolle weisen eine hohe Sensitivität zur Detektion von "hibernating myocardium" auf³⁹ und eignen sich gut zur Prognoseabschätzung eines Patienten¹⁸⁵.

Bei der FDG-PET muß zwischen einer Durchführung im nüchternen oder einer im glukosebelasteten Zustand unterschieden werden¹⁵³, da beide Zustände, wie bereits beschrieben, eine unterschiedliche Aufnahmekinetik des FDG in die Herzmuskelzelle bedingen. Die in dieser Studie eingesetzte Glukosebelastung führt durch stärkere FDG-Aufnahme zu Bildern besserer diagnostischer Qualität im Vergleich zu Bildern einer im nüchternen Zustand durchgeführten FDG-PET¹⁵³. Es können dabei jedoch schmale Bereiche von "hibernating myocardium" der Beobachtung entgehen¹⁵³. Die Wertigkeit dergestalt schmaler Bezirke kann allerdings in Frage gestellt werden¹⁵³.

Anstatt der technisch aufwendigen Untersuchung der myokardialen Perfusion mittels eines PET-Tracers wurde in dieser Untersuchung das durch mehrere Studien validierte Hybrid-Protokoll aus F-18-FDG-PET mit Tc-99m-MIBI^{4,89,106,186,201} oder alternativ Tc-99m-Tetrofosmin-SPECT eingesetzt, obwohl bei schwachen Unterschieden zwischen Blutfluß und Stoffwechsel Schwächungsartefakte oder räumliche Verzerrungen der SPECT-Bilder die Beurteilung erschweren können¹⁵³. Dem Umstand der unterschiedlichen räumlichen Auflösung beider Verfahren¹⁵³ wurde durch die Filterung der PET-Daten (siehe Abschnitt 2.2.2.2.) begegnet.

Gegenüber einem alleinigen SPECT-Protokoll bestehend aus Perfusions-SPECT und I-123-BMIPP als Metabolismus-Tracer wurde dem Hybrid-Protokoll mit F-18-FDG-PET als der bisher am eindeutigsten validierten Methode der Vorzug gegeben.

Die Methoden, die zur Bewertung der Unterschiede zwischen Perfusion und Metabolismus einzelner Herzregionen dienen, reichen von visueller Bewertung in einem Punkte-System³⁶ bis zur ROI-Technik¹⁸⁶.

In dieser Arbeit wurde die in ähnlichen Studien überwiegend genutzte ROI-Technik zur Auswertung der Daten verwandt, insbesondere im Hinblick auf eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Bei ROI-Techniken werden die Bilddaten größtenteils auf Referenzsegmente normiert. Für die Bewertung werden zwischen den Studien unterschiedliche Grenzwerte für Perfusion, Metabolismus oder einen aussagekräftigen Unterschied zwischen beiden Parametern angenommen. Pathologische Werte liegen dabei häufig über bzw. unter 70 Prozent¹⁸⁶ oder zwei Standardabweichungen¹⁷⁸ des als normal betrachteten Maximalwertes im Referenzsegment von Perfusion bzw. Metabolismus.

4.1.4. Ergänzende Studienaussagen

Durch Aufnahme der Faktoren

- Vorliegen einer Herzinsuffizienz
- Vorliegen eines Herzwandaneurysmas
- Katheterdilatation

in die logistische Regression gelingt eine genauere Unterscheidung von Arrhythmie- und Kontrollgruppe. Keiner dieser Faktoren erreicht jedoch eine ähnliche Bedeutung wie das Vorliegen eines "mismatch".

Über das häufige Zusammentreffen einer Herzinsuffizienz, dem plötzlichem Herztod und ventrikulären Arrhythmien⁸² ist in der Literatur bereits häufig berichtet worden. Über 50 Prozent der Todesfälle bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind plötzliche Herztode²⁸, wahrscheinlich aufgrund von Arrhythmien²⁸. Bei herzinsuffizienten Patienten besteht eine Verbindung zwischen dem Ausmaß und der Schwere der myokardialen Dysfunktion und dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien⁸². Ähnliches gilt für die (oftmals mit einer Herzinsuffizienz verknüpften) linksventrikulären Herzwandaneurysmata¹⁴⁷.

Die ursächliche Rolle der Myokardischämie bei der Entstehung ventrikulärer Arrhythmien wurde bereits diskutiert. Zusammenfassend ergab sich ein hohes Arrhythmierisiko für ischämische Episoden im Rahmen einer KHK^{138,139}, welches nach einem Myokardinfarkt besonders ausgeprägt ist¹⁴⁵ und oftmals zum plötzlichen Herztod führt⁸. Eine Beeinflussung des Arrhythmierisikos durch die Verbesserung der Myokarddurchblutung mittels Revaskularisation erscheint daher stichhaltig und wurde bereits nachgewiesen¹³⁰.

Die (größtenteils) in der Literatur als arrhythmiebeeinflussend beschriebenen Faktoren

- Bypassoperation¹⁰⁴
- Geschlecht¹⁰⁹
- Vorliegen einer arteriellen Hypertonie^{67,167}
- Anzahl der arteriosklerotisch betroffenen Gefäße⁵³
- mehrfacher Herzinfarkt⁴⁴
- Re-Infarkt an gleicher Lokalisation wie ein Vorinfarkt
- Vorliegen eines Herzklappenfehlers

führten in dieser Studie nicht zu einer Verbesserung des Modelles der logistischen Regression. Die fehlende Einflußnahme dieser Faktoren konnte in dieser Untersuchung nicht abschließend geklärt werden. Im Fall des geschlechtsspezifischen Risikos kann der niedrige Anteil weiblicher Studienpersonen ausschlaggebend gewesen sein.

4.2. Methodenevaluation

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenauswertung. Die grundsätzlichen Probleme eines solchen Ansatzes sind allgemein bekannt. Einige spezielle Aspekte werden hier dennoch im Detail angegeben.

Studienzeitpunkt

Zwischen der nuklearmedizinischen Untersuchung und dem Myokardinfarkt als angenommener Ursache der Rhythmusstörungen bestanden zeitliche Unterschiede innerhalb des Patientenkollektivs. Bei den als ventrikuläre Rhythmusstörungen des chronischen Postinfarktstadiums bezeichneten Rhythmusstörungen lag der Myokardinfarkt im Mittel 82,9 Monate (Standardabweichung: 59,3 Monate) vor Untersuchung (Median: 72 Monate), in zwei Fällen lag er über 17 Jahre, in einem Fall 22 Jahre zurück. In diesen Fällen kann eine Vielzahl von Faktoren Einfluß genommen haben.

Ebenso bestanden zeitliche Unterschiede zwischen der Untersuchung im Rahmen dieser Studie und dem erstmalig dokumentierten Auftreten eines Arrhythmieereignisses. Die ventrikulären Rhythmusstörungen traten minimal einen halben Monat vor Untersuchung und maximal drei Jahre zuvor auf. Im Mittel lagen 4,7 Monate (Standardabweichung: 7,6 Monate) zwischen Auftreten und Untersuchung (Median: zwei Monate). Es sind hierbei verschiedene zwischenzeitliche Einflüsse auf das arrhythmogene Substrat denkbar. Insgesamt dominierten jedoch kurze Intervalle, so erfolgte die nuklearmedizinische Untersuchung bei 27,3 Prozent der Patienten der Arrhythmiegruppe bis einschließlich eines Monats nach Beginn der Rhythmusstörungen. Nur in 15,2 Prozent der Fälle war das Intervall größer oder gleich einem Jahr.

Patientenauswahl

Von den 65 zur Aufnahme in diese Studie geprüften Patienten konnten aufgrund der in Abschnitt 2.1. genannten Gründe nur 47 in der Auswertung berücksichtigt werden. Ob hierdurch eine besondere Vorauswahl hinsichtlich des Erkrankungsgrades oder -verlaufs getroffen wurde, konnte im Rahmen dieser Untersuchung nicht geklärt werden.

Bei dem untersuchten Kollektiv handelte es sich um Patienten, die in einer Universitätsklinik zur weiteren Abklärung und/oder Behandlung stationär aufgenommen wurden. Grundsätzlich kann erwartet werden, daß Patienten mit einfachem Krankheitsverlauf seltener an eine Universitätsklinik überwiesen werden, als solche mit einem komplizierteren Verlauf. In diesem Zusammenhang sei auf die gegenüber konservativer antiarrhythmischer Therapie refraktären Fälle hingewiesen, die zur Implantation eines automatischen internen Kardioverter-Defibrillators aufgenommen wurden. Diese Situation zeigt sich auch in der Anzahl der Begleiterkrankungen, von denen einige arrhythmiebeeinflussend gewirkt haben können, ohne jedoch in die weitere Auswertung aufgenommen worden zu sein. Unberücksichtigt blieben z.B. das Vorliegen eines Apoplex, einer Niereninsuffizienz, supraventrikulärer Rhythmusstörungen, einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung oder einer peripheren arteriellen Verschußkrankheit. Bei der Verallgemeinerung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, daß es sich bei der Kontrollgruppe im Vergleich zur Arrhythmiegruppe um ein kleines Kollektiv handelt.

Methoden - Meßprotokoll

Das Studienprotokoll der FDG-PET-Messung wies gewisse Unterschiede auf. Bei einem Teil der Patienten (11 Personen, entsprechend 23,4 %) wurden die Messungen nicht nach oraler Glukosebelastung, sondern unter den exakten Bedingungen eines "euglykämischen-hyperinsulinämischen-clamp" durchgeführt. Diese Methode führt nicht zu unterschiedlichen FDG-Aufnahme-Mustern im Vergleich zur oralen Glukosebelastung, liefert jedoch Bilder besserer Qualität⁸⁸. Bei sehr adipösen Patienten wurde eine Art Gewichtsadaption der Glukosebelastung durchgeführt, so daß die orale Glukosebelastung nicht für alle Patienten identisch war. Dies mag, auch im Hinblick auf die teilnehmenden Diabetiker, Auswirkungen auf die Bildqualität gehabt haben.

Auswertung und Ergebnisse

In dieser Studie sind "mismatch"-Areale, also Bereiche, die nach Herzinfarkt trotz deutlich reduzierter Perfusion überleben, noch nach längeren Zeiträumen ein häufig anzutreffender Befund. Insgesamt zeigten 85,1 Prozent aller Studienpatienten mindestens ein "mismatch"-Segment. Die Angaben in der Literatur zu diesem Phänomen sind einer großen Schwankungsbreite unterworfen. Sie reichen von ungefähr 35 bis etwa 75 Prozent^{2,22,137}. Zur Erklärung der großen Spannbreite bieten sich der unterschiedliche Zeitpunkt der nuklearmedizinischen Untersuchungen nach Infarkt und unterschiedliche Behandlungsstrategien zur Therapie der Herzinfarkte, z.B. im Hinblick auf eine Thrombolyse, an². Eine weitere Erklärungsmöglichkeit findet sich in der Methodik der computergestützten Bildüberlagerung, die bei unkritischem Einsatz sehr häufig "mismatch"-Bereiche hervorbringt, und seien diese auch noch so geringfügig².

5. ZUSAMMENFASSUNG

HINTERGRUND: Ca. 80 % der Fälle des plötzlichen Herztodes werden durch eine ventrikuläre Tachyarrhythmie bei präexistenter koronarer Herzkrankheit verursacht. Ventrikuläre Arrhythmien finden ihren Ausgangspunkt oft in irregulär fortgeleiteter heterotoper elektrischer Aktivität innerhalb der Narbenrandzone abgelaufener Infarkte. Patienten, bei denen ein "hibernating myocardium" nachgewiesen wurde, sind häufig vom plötzlichen Herztod betroffen. Bereiche von "hibernating myocardium" liegen häufig in der Infarkttrandzone. Diese Studie untersucht den Zusammenhang zwischen "hibernating myocardium" und ventrikulären Arrhythmien.

METHODEN UND ERGEBNISSE: Bei 33 Postinfarktpatienten mit und 14 ohne ventrikulären Arrhythmien wurden retrospektiv in perfusionsnormierten Sestamibi- bzw. Tetrofosmin-Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT)- und F-18-Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)-Bildern - ROI-basiert - "hibernating myocardium"-Segmente bestimmt. Die beobachtete Verteilung wurde mittels Fischer-Test und logistischer Regression auf statistisch signifikante Zusammenhänge überprüft. 85 % aller Patienten weisen ein "hibernating myocardium" auf. 94 % der Arrhythmiepatienten besitzen mindestens ein "hibernating myocardium"-Segment. 78 % der "hibernating myocardium" -Befunde sind in der Arrhythmiegruppe. 71 % der "hibernating myocardium"-negativen Befunde finden sich bei arrhythmiefreien Patienten. Im Fischer-Test ergibt sich daraus ein für $\alpha = 0,05$ signifikanter Zusammenhang zwischen Arrhythmien und "hibernating myocardium". Das logistische Regressionsmodell konnte aus den Daten 94 % der Arrhythmie- und 36 % der Kontrollpatienten richtig vorhersagen, damit 77 % aller Fälle. Unter Aufnahme weiterer klinischer Parameter wie dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz, eines Aneurysmas oder einer Katheterdilatation konnte die richtige Vorhersage auf 43 % der arrhythmiefreien Patienten verbessert werden, ohne Rückgang der Vorhersage der Arrhythmiepatienten. Insgesamt wurden dann 79 % aller Fälle richtig vorhergesagt.

SCHLUSSFOLGERUNG: Ein "hibernating myocardium"-Bereich repräsentiert mit hoher Wahrscheinlichkeit ein arrhythmogenes Substrat und ist ein relevanter Risikofaktor ventrikulärer Arrhythmien. Folglich läßt sich mit der in dieser Studie gewählten Methode eine Gruppe von Patienten im chronischen Postinfarktstadium identifizieren, die ein hohes Risiko für die Entwicklung potentiell lebensbedrohlicher Arrhythmien besitzt, um entsprechende präventive bzw. therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können.

6. ANHANG

Tabelle 31: Kontingenztafel MISMATCH und BYPASS

Erwartete Häufigkeit: Produkt der betreffenden Zeilen- und Spaltensumme, dividiert durch die Gesamtsumme der Häufigkeiten
 Standardisiertes Residuum: Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit dividiert durch die Quadratwurzel der erwarteten Häufigkeit

		MISMATCH		Gesamt	
		nein	ja		
BYPASS	nein	Anzahl	5	30	35
		<i>Erwartete Anzahl</i>	5,2	29,8	35,0
		<i>Anteil an BYPASS nein</i>	14,3%	85,7%	100,0%
		<i>Anteil an MISMATCH</i>	71,4%	75,0%	74,5%
		<i>Standardisierte Residuen</i>	-0,1	0,0	
	ja	Anzahl	2	10	12
		<i>Erwartete Anzahl</i>	1,8	10,2	12,0
		<i>Anteil an BYPASS ja</i>	16,7%	83,3%	100,0%
		<i>Anteil an MISMATCH</i>	28,6%	25,0%	25,5%
		<i>Standardisierte Residuen</i>	0,2	-0,1	
Gesamt	Anzahl	7	40	47	
	<i>Erwartete Anzahl</i>	7,0	40,0	47,0	
	<i>Anteil an BYPASS</i>	14,9%	85,1%	100,0%	
	<i>Anteil an MISMATCH</i>	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 32: Kontingenztabelle MISMATCH und BYPASS#

Erwartete Häufigkeit: Produkt der betreffenden Zeilen- und Spaltensumme, dividiert durch die Gesamtsumme der Häufigkeiten
 Standardisiertes Residuum: Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit dividiert durch die Quadratwurzel der erwarteten Häufigkeit

		MISMATCH		Gesamt	
		nein	ja		
BYPASS#	ohne	Anzahl	5	30	35
		<i>Erwartete Anzahl</i>	5,2	29,8	35,0
		<i>Anteil an BYPASS# ohne</i>	14,3%	85,7%	100,0%
		<i>Anteil an MISMATCH</i>	71,4%	75,0%	74,5%
		<i>Standardisierte Residuen</i>	-0,1	0,0	
	1-fach	Anzahl	0	1	1
		<i>Erwartete Anzahl</i>	0,1	0,9	1,0
		<i>Anteil an BYPASS# 1</i>	0,0%	100,0%	100,0%
		<i>Anteil an MISMATCH</i>	0,0%	2,5%	2,1%
		<i>Standardisierte Residuen</i>	-0,4	0,2	
	2-fach	Anzahl	2	0	2
		<i>Erwartete Anzahl</i>	0,3	1,7	2,0
		<i>Anteil an BYPASS# 2</i>	100,0%	0,0%	100,0%
		<i>Anteil an MISMATCH</i>	28,6%	0,0%	4,3%
		<i>Standardisierte Residuen</i>	3,1	-1,3	
	3-fach	Anzahl	0	5	5
		<i>Erwartete Anzahl</i>	0,7	4,3	5,0
		<i>Anteil an BYPASS# 3</i>	0,0%	100,0%	100,0%
		<i>Anteil an MISMATCH</i>	0,0%	12,5%	10,6%
		<i>Standardisierte Residuen</i>	-0,9	0,4	
4-fach	Anzahl	0	4	4	
	<i>Erwartete Anzahl</i>	0,6	3,4	4,0	
	<i>Anteil an BYPASS# 4</i>	0,0%	100,0%	100,0%	
	<i>Anteil an MISMATCH</i>	0,0%	10,0%	8,5%	
	<i>Standardisierte Residuen</i>	-0,8	0,3		
Gesamt	Anzahl	7	40	47	
	<i>Erwartete Anzahl</i>	7,0	40,0	47,0	
	<i>Anteil an BYPASS#</i>	14,9%	85,1%	100,0%	
	<i>Anteil an MISMATCH</i>	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 33: Kontingenztafel MISMATCH und GESCHLECHT

Erwartete Häufigkeit: Produkt der betreffenden Zeilen- und Spaltensumme, dividiert durch die Gesamtsumme der Häufigkeiten
 Standardisiertes Residuum: Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit dividiert durch die Quadratwurzel der erwarteten Häufigkeit

		MISMATCH		Gesamt	
		nein	ja		
GESCHLECHT	weiblich	Anzahl	2	7	9
		Erwartete Anzahl	1,3	7,7	9,0
		Anteil weiblich	22,2%	77,8%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	28,6%	17,5%	19,1%
		Standardisierte Residuen	0,6	-0,2	
	männlich	Anzahl	5	33	38
		Erwartete Anzahl	5,7	32,3	38,0
		Anteil männlich	13,2%	86,8%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	71,4%	82,5%	80,9%
		Standardisierte Residuen	-0,3	0,1	
Gesamt	Anzahl	7	40	47	
	Erwartete Anzahl	7,0	40,0	47,0	
	Anteil an GESCHLECHT	14,9%	85,1%	100,0%	
	Anteil an MISMATCH	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 34: Kontingenztafel MISMATCH und HYPERTONIE

Erwartete Häufigkeit: Produkt der betreffenden Zeilen- und Spaltensumme, dividiert durch die Gesamtsumme der Häufigkeiten
 Standardisiertes Residuum: Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit dividiert durch die Quadratwurzel der erwarteten Häufigkeit

		MISMATCH		Gesamt	
		nein	ja		
HYPERTONIE	nein	Anzahl	5	16	21
		Erwartete Anzahl	3,1	17,9	21,0
		Anteil an HYPERTONIE ja	23,8%	76,2%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	71,4%	40,0%	44,7%
		Standardisierte Residuen	1,1	-0,4	
	ja	Anzahl	2	24	26
		Erwartete Anzahl	3,9	22,1	26,0
		Anteil an HYPERTONIE nein	7,7%	92,3%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	28,6%	60,0%	55,3%
		Standardisierte Residuen	-1,0	0,4	
Gesamt	Anzahl	7	40	47	
	Erwartete Anzahl	7,0	40,0	47,0	
	Anteil an HYPERTONIE	14,9%	85,1%	100,0%	
	Anteil an MISMATCH	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 35: Kontingenztafel MISMATCH und KHK#

Erwartete Häufigkeit: Produkt der betreffenden Zeilen- und Spaltensumme, dividiert durch die Gesamtsumme der Häufigkeiten
 Standardisiertes Residuum: Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit dividiert durch die Quadratwurzel der erwarteten Häufigkeit

		MISMATCH		Gesamt	
		nein	ja		
KHK#	1-Gefäß	Anzahl	4	7	11
		Erwartete Anzahl	1,6	9,4	11,0
		Anteil an KHK# 1-G	36,4%	63,6%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	57,1%	17,5%	23,4%
		Standardisierte Residuen	1,8	-0,8	
	2-Gefäß	Anzahl	1	15	16
		Erwartete Anzahl	2,4	13,6	16,0
		Anteil an KHK# 2-G	6,3%	93,8%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	14,3%	37,5%	34,0%
		Standardisierte Residuen	-0,9	,4	
	3-Gefäß	Anzahl	2	18	20
		Erwartete Anzahl	3,0	17,0	20,0
Anteil an KHK# 3-G		10,0%	90,0%	100,0%	
Anteil an MISMATCH		28,6%	45,0%	42,6%	
Standardisierte Residuen		-0,6	0,2		
Gesamt	Anzahl	7	40	47	
	Erwartete Anzahl	7,0	40,0	47,0	
	Anteil an KHK# 4-G	14,9%	85,1%	100,0%	
	Anteil an MISMATCH	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 36: Kontingenztafel MISMATCH und RE-INFARKT

Erwartete Häufigkeit: Produkt der betreffenden Zeilen- und Spaltensumme, dividiert durch die Gesamtsumme der Häufigkeiten
 Standardisiertes Residuum: Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit dividiert durch die Quadratwurzel der erwarteten Häufigkeit

		MISMATCH		Gesamt	
		nein	ja		
RE-INFARKT	nein	Anzahl	6	29	35
		Erwartete Anzahl	5,2	29,8	35,0
		Anteil an RE-INFARKT nein	17,1%	82,9%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	85,7%	72,5%	74,5%
		Standardisierte Residuen	0,3	-0,1	
	ja	Anzahl	1	11	12
		Erwartete Anzahl	1,8	10,2	12,0
		Anteil an RE-INFARKT ja	8,3%	91,7%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	14,3%	27,5%	25,5%
		Standardisierte Residuen	-0,6	0,2	
Gesamt	Anzahl	7	40	47	
	Erwartete Anzahl	7,0	40,0	47,0	
	Anteil an RE-INFARKT	14,9%	85,1%	100,0%	
	Anteil an MISMATCH	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 37: Kontingenztabelle MISMATCH und RE-INFARKT2

Erwartete Häufigkeit: Produkt der betreffenden Zeilen- und Spaltensumme, dividiert durch die Gesamtsumme der Häufigkeiten
 Standardisiertes Residuum: Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit dividiert durch die Quadratwurzel der erwarteten Häufigkeit

		MISMATCH		Gesamt	
		nein	ja		
REINFARKT2	nein	Anzahl	6	34	40
		Erwartete Anzahl	6,0	34,0	40,0
		Anteil an REINFARKT2 nein	15,0%	85,0%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	85,7%	85,0%	85,1%
		Standardisierte Residuen	0,0	0,0	
	ja	Anzahl	1	6	7
		Erwartete Anzahl	1,0	6,0	7,0
		Anteil an REINFARKT2 ja	14,3%	85,7%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	14,3%	15,0%	14,9%
		Standardisierte Residuen	0,0	0,0	
Gesamt	Anzahl	7	40	47	
	Erwartete Anzahl	7,0	40,0	47,0	
	Anteil an REINFARKT2	14,9%	85,1%	100,0%	
	Anteil an MISMATCH	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 38: Kontingenztabelle MISMATCH und VITIUM

Erwartete Häufigkeit: Produkt der betreffenden Zeilen- und Spaltensumme, dividiert durch die Gesamtsumme der Häufigkeiten
 Standardisiertes Residuum: Differenz aus beobachteter und erwarteter Häufigkeit dividiert durch die Quadratwurzel der erwarteten Häufigkeit

		MISMATCH		Gesamt	
		nein	ja		
VITIUM	nein	Anzahl	5	29	34
		Erwartete Anzahl	5,1	28,9	34,0
		Anteil an VITIUM nein	14,7%	85,3%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	71,4%	72,5%	72,3%
		Standardisierte Residuen	0,0	0,0	
	ja	Anzahl	2	11	13
		Erwartete Anzahl	1,9	11,1	13,0
		Anteil an VITIUM ja	15,4%	84,6%	100,0%
		Anteil an MISMATCH	28,6%	27,5%	27,7%
		Standardisierte Residuen	0,0	0,0	
Gesamt	Anzahl	7	40	47	
	Erwartete Anzahl	7,0	40,0	47,0	
	Anteil an VITIUM	14,9%	85,1%	100,0%	
	Anteil an MISMATCH	100,0%	100,0%	100,0%	

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Acampa W, Cuocolo A, Sullo P, Varrone A, Nicolai E, Pace L, Petretta M, Salvatore M. Direct comparison of technetium 99m-sestamibi and technetium 99m-tetrofosmin cardiac single photon emission computed tomography in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1998; 5(3):265-274.
- 2 Adams JN, Norton M, Trent RJ, Mikecz P, Walton S, Evans N. Incidence of hibernating myocardium after acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Heart* 1996; 75(5):442-446.
- 3 Al Mohammad A, Mahy IR, Buckley A, Cargill RI, Norton MY, Welch AE, Walton S. Does the presence of hibernating myocardium in patients with impaired left ventricular contraction affect QT dispersion? *Am Heart J* 2001; 141(6):944-948.
- 4 Althoefer C, Kaiser HJ, Dorr R, Feinendegen C, Beilin I, Uebis R, Buell U. Fluorine-18 deoxyglucose PET for assessment of viable myocardium in perfusion defects in 99mTc-MIBI SPET: a comparative study in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1992; 19(5):334-342.
- 5 Althoefer C, vom Dahl J, Biedermann M, Uebis R, Beilin I, Sheehan F, Hanrath P, Buell U. Significance of defect severity in technetium-99m-MIBI SPECT at rest to assess myocardial viability: comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1994; 35(4):569-574.
- 6 Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Arai T, Araki T. Technetium-99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium-201 uptake in rat myocardial cells. *J Nucl Med* 1998; 39(2):266-271.
- 7 Barber MJ, Mueller TM, Henry DP, Felten SY, Zipes DP. Transmural myocardial infarction in the dog produces sympathectomy in noninfarcted myocardium. *Circulation* 1983; 67(4):787-796.

- 8 Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117(1):151-159.
- 9 Beller GA. Myocardial imaging with thallium-201 for assessment of regional myocardial perfusion and viability after intracoronary thrombolytic therapy. *Circulation* 1983; 68(2 Pt 2):I70-I76.
- 10 Beller GA. Myocardial perfusion imaging with thallium-201. *J Nucl Med* 1994; 35(4):674-680.
- 11 Beller GA, Ragosta M, Watson DD, Gimple LW. Myocardial thallium-201 scintigraphy for assessment of viability in patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1992; 70(14):18E-22E.
- 12 Bergmann SR. Use and limitations of metabolic tracers labeled with positron-emitting radionuclides in the identification of viable myocardium. *J Nucl Med* 1994; 35(4 Suppl):15S-22S.
- 13 Bergmann SR, Fox KA, Rand AL, McElvany KD, Welch MJ, Markham J, Sobel BE. Quantification of regional myocardial blood flow in vivo with H215O. *Circulation* 1984; 70(4):724-733.
- 14 Berman DS, Kiat H, Friedman JD, Wang FP, van Train K, Matzer L, Maddahi J, Germano G. Separate acquisition rest thallium-201/stress technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: a clinical validation study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(5):1455-1464.
- 15 Börner A, Herzog H, Kuwert T, Langen KJ, Müller-Gärtner HW, Vosberg H, Wieler H. Nuklearmedizin, Meßtechnik und Meßdatenanalyse. In: Pickuth D, Frommhold H, Müller-Gärtner HW (Hrsg.). *Klinische Radiologie systematisch*. Bremen: UNI-MED Verlag AG, 1998: 698-699.
- 16 Bradley-Moore PR, Lebowitz E, Greene MW, Atkins HL, Ansari AN. Thallium-201 for medical use. II: Biologic behavior. *J Nucl Med* 1975; 16(2):156-160.

- 17 Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1986; 8(6):1467-1470.
- 18 Breithardt G, Borggrefe M, Martinez-Rubio A, Budde T. Pathophysiological mechanisms of ventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J* 1989; 10 Suppl E:9-18.
- 19 Breithardt G, Schwarzmaier J, Borggrefe M, Haerten K, Seipel L. Prognostic significance of late ventricular potentials after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983; 4(7):487-495.
- 20 Brown MA, Myears DW, Bergmann SR. Validity of estimates of myocardial oxidative metabolism with carbon-11 acetate and positron emission tomography despite altered patterns of substrate utilization. *J Nucl Med* 1989; 30(2):187-193.
- 21 Brunken R, Schwaiger M, Grover-McKay M, Phelps ME, Tillisch J, Schelbert HR. Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent thallium perfusion defects. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10(3):557-567.
- 22 Brunken R, Tillisch J, Schwaiger M, Child JS, Marshall R, Mandelkern M, Phelps ME, Schelbert HR. Regional perfusion, glucose metabolism, and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarctions: evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography. *Circulation* 1986; 73(5):951-963.
- 23 Brunken RC, Kottou S, Nienaber CA, Schwaiger M, Ratib OM, Phelps ME, Schelbert HR. PET detection of viable tissue in myocardial segments with persistent defects at Tl-201 SPECT. *Radiology* 1989; 172(1):65-73.
- 24 Brunken RC, Mody FV, Hawkins RA, Nienaber C, Phelps ME, Schelbert HR. Positron emission tomography detects metabolic viability in myocardium with persistent 24-hour single-photon emission computed tomography 201Tl defects. *Circulation* 1992; 86(5):1357-1369.

- 25 Cho ZH, Chan JK, Ericksson L, Singh M, Graham S, MacDonald NS, Yano Y. Positron ranges obtained from biomedically important positron-emitting radionuclides. *J Nucl Med* 1975; 16(12):1174-1176.
- 26 Choi Y, Brunken RC, Hawkins RA, Huang SC, Buxton DB, Hoh CK, Phelps ME, Schelbert HR. Factors affecting myocardial 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in positron emission tomography studies of normal humans. *Eur J Nucl Med* 1993; 20(4):308-318.
- 27 Cinca J, Blanch P, Carreno A, Mont L, Garcia-Burillo A, Soler-Soler J. Acute ischemic ventricular arrhythmias in pigs with healed myocardial infarction: comparative effects of ischemia at a distance and ischemia at the infarct zone. *Circulation* 1997; 96(2):653-658.
- 28 Cleland JG, Dargie HJ, Ford I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J* 1987; 58(6):572-582.
- 29 Corr PB, Pogwizd SM. Mechanisms contributing to arrhythmogenesis during early myocardial ischemia, subsequent reperfusion, and chronic infarction. *Angiology* 1988; 39(7 Pt 2):684-699.
- 30 Crane P, Laliberte R, Heminway S, Thoolen M, Orlandi C. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention. *Eur J Nucl Med* 1993; 20(1):20-25.
- 31 Czernin J, Porenta G, Brunken R, Krivokapich J, Chen K, Bennett R, Hage A, Fung C, Tillisch J, Phelps ME, . Regional blood flow, oxidative metabolism, and glucose utilization in patients with recent myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88(3):884-895.
- 32 Dae MW, Herre JM, O'Connell JW, Botvinick EH, Newman D, Munoz L. Scintigraphic assessment of sympathetic innervation after transmural versus nontransmural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(6):1416-1423.

- 33 de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Wilde AA, Coronel R, Becker AE, Dingemans KP, van Hemel NM, Hauer RN. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation* 1988; 77(3):589-606.
- 34 de Silva R, Yamamoto Y, Rhodes CG, Iida H, Nihoyannopoulos P, Davies GJ, Lammertsma AA, Jones T, Maseri A. Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation* 1992; 86(6):1738-1742.
- 35 Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, Brunken RC, Laks H, Phelps ME, Maddahi J. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92(12):3436-3444.
- 36 Di Carli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody FV, Brunken RC, Czernin J, Rokhsar S, Stevenson LW, Laks H, . Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994; 73(8):527-533.
- 37 Diamond GA, Forrester JS, deLuz PL, Wyatt HL, Swan HJ. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978; 95(2):204-209.
- 38 Dillon SM, Allessie MA, Ursell PC, Wit AL. Influences of anisotropic tissue structure on reentrant circuits in the epicardial border zone of subacute canine infarcts. *Circ Res* 1988; 63(1):182-206.
- 39 Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993; 87(1):1-20.
- 40 Ducceschi V, D'Andrea A, Liccardo B, Sarubbi B, Ferrara L, Romano GP, Santangelo L, Iacono A, Cotrufo M. Ventricular tachyarrhythmias following coronary surgery: predisposing factors. *Int J Cardiol* 2000; 73(1):43-48.

- 41 Eitzman D, al Aouar Z, Kanter HL, vom DJ, Kirsh M, Deeb GM, Schwaiger M. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(3):559-565.
- 42 Everaert H, Vanhove C, Franken PR. Assessment of perfusion, function, and myocardial metabolism after infarction with a combination of low-dose dobutamine tetrofosmin gated SPECT perfusion scintigraphy and BMIPP SPECT imaging. *J Nucl Cardiol* 2000; 7(1):29-36.
- 43 Franken PR, De Geeter F, Dendale P, Demoor D, Block P, Bossuyt A. Abnormal free fatty acid uptake in subacute myocardial infarction after coronary thrombolysis: correlation with wall motion and inotropic reserve. *J Nucl Med* 1994; 35(11):1758-1765.
- 44 Freedman RA, Swerdlow CD, Soderholm-Difatte V, Mason JW. Clinical predictors of arrhythmia inducibility in survivors of cardiac arrest: importance of gender and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(4):973-978.
- 45 Fujiwara S, Takeishi Y, Atsumi H, Yamaki M, Takahashi N, Yamaoka M, Tojo T, Tomoike H. Prediction of functional recovery in acute myocardial infarction: comparison between sestamibi reverse redistribution and sestamibi/BMIPP mismatch. *J Nucl Cardiol* 1998; 5(2):119-127.
- 46 Fujiwara S, Takeishi Y, Tojo T, Yamaoka M, Nitobe J, Takahashi K, Tomoike H. Fatty acid imaging with ¹²³I-15-(p-iodophenyl)-9-R,S-methylpentadecanoic acid in acute coronary syndrome. *J Nucl Med* 1999; 40(12):1999-2006.
- 47 Fukuchi K, Katafuchi T, Fukushima K, Shimotsu Y, Toba M, Hayashida K, Takamiya M, Ishida Y. Estimation of myocardial perfusion and viability using simultaneous ^{99m}Tc-tetrofosmin--FDG collimated SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41(8):1318-1323.

- 48 Gallagher BM, Ansari A, Atkins H, Casella V, Christman DR, Fowler JS, Ido T, MacGregor RR, Som P, Wan CN, Wolf AP, Kuhl DE, Reivich M. Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med* 1977; 18(10):990-996.
- 49 Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ, Jr., Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1985; 72(3):596-611.
- 50 Gerber BL, Melin JA, Bol A, Labar D, Cogneau M, Michel C, Vanoverschelde JL. Nitrogen-13-ammonia and oxygen-15-water estimates of absolute myocardial perfusion in left ventricular ischemic dysfunction. *J Nucl Med* 1998; 39(10):1655-1662.
- 51 Gerber BL, Vanoverschelde JL, Bol A, Michel C, Labar D, Wijns W, Melin JA. Myocardial blood flow, glucose uptake, and recruitment of inotropic reserve in chronic left ventricular ischemic dysfunction. Implications for the pathophysiology of chronic myocardial hibernation. *Circulation* 1996; 94(4):651-659.
- 52 Gill JS, Hunter GJ, Gane J, Ward DE, Camm AJ. Asymmetry of cardiac [123I] meta-iodobenzyl-guanidine scans in patients with ventricular tachycardia and a "clinically normal" heart. *Br Heart J* 1993; 69(1):6-13.
- 53 Gioia G, Bagheri B, Gottlieb CD, Schwartzman DS, Callans DJ, Marchlinski FE, Heo J, Iskandrian AE. Prediction of outcome of patients with life-threatening ventricular arrhythmias treated with automatic implantable cardioverter- defibrillators using SPECT perfusion imaging. *Circulation* 1997; 95(2):390-394.
- 54 Glover DK, Ruiz M, Koplan BA, Watson DD, Beller GA. 99mTc-tetrofosmin assessment of myocardial perfusion and viability in canine models of coronary occlusion and reperfusion. *J Nucl Med* 1999; 40(1):142-149.

- 55 Go RT, MacIntyre WJ, Cook SA, Neumann DR, Brunken RC, Saha GB, Underwood DA, Marwick TH, Chen EQ, King JL, Khandekar S. The incidence of scintigraphically viable and nonviable tissue by rubidium-82 and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in patients with prior infarction and left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1996; 3(2):96-104.
- 56 Goldstein RA, Mullani NA, Marani SK, Fisher DJ, Gould KL, O'Brien HA, Jr. Myocardial perfusion with rubidium-82. II. Effects of metabolic and pharmacologic interventions. *J Nucl Med* 1983; 24(10):907-915.
- 57 Goldstein RA, Mullani NA, Wong WH, Hartz RK, Hicks CH, Fuentes F, Smalling RW, Gould KL. Positron imaging of myocardial infarction with rubidium-82. *J Nucl Med* 1986; 27(12):1824-1829.
- 58 Gould KL, Goldstein RA, Mullani NA, Kirkeeide RL, Wong WH, Tewson TJ, Berridge MS, Bolomey LA, Hartz RK, Smalling RW, . Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VIII. Clinical feasibility of positron cardiac imaging without a cyclotron using generator-produced rubidium-82. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7(4):775-789.
- 59 Gould KL, Yoshida K, Hess MJ, Haynie M, Mullani N, Smalling RW. Myocardial metabolism of fluorodeoxyglucose compared to cell membrane integrity for the potassium analogue rubidium-82 for assessing infarct size in man by PET. *J Nucl Med* 1991; 32(1):1-9.
- 60 Guertner C, Schacherer C, Krause BJ, Zickmann J, Klepzig H, Jr., Hoer G. [Evaluation of the sympathetic nervous system in silent ischemia with 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)]. *Nuklearmedizin* 1996; 35(4):105-111.
- 61 Hallstrom AP, Pratt CM, Greene HL, Huther M, Gottlieb S, DeMaria A, Young JB. Relations between heart failure, ejection fraction, arrhythmia suppression and mortality: analysis of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(6):1250-1257.

- 62 Hambye AS, Dobbeleir AA, Vervaet AM, Van den Heuvel PA, Franken PR. BMIPP imaging to improve the value of sestamibi scintigraphy for predicting functional outcome in severe chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Nucl Med* 1999; 40(9):1468-1476.
- 63 Hambye AS, Vaerenberg MM, Dobbeleir AA, Van den Heuvel PA, Franken PR. Abnormal BMIPP uptake in chronically dysfunctional myocardial segments: correlation with contractile response to low-dose dobutamine. *J Nucl Med* 1998; 39(11):1845-1850.
- 64 Hambye AS, Vervaet A, Dobbeleir A, Dendale P, Franken P. Prediction of functional outcome by quantification of sestamibi and BMIPP after acute myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(10):1494-1500.
- 65 Harken AH, Barlow CH, Harden WR, III, Chance B. Two and three dimensional display of myocardial ischemic "border zone" in dogs. *Am J Cardiol* 1978; 42(6):954-959.
- 66 Hartikainen J, Mustonen J, Kuikka J, Vanninen E, Kettunen R. Cardiac sympathetic denervation in patients with coronary artery disease without previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80(3):273-277.
- 67 Hennersdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens* 2001; 19(2):167-177.
- 68 Herre JM, Wetstein L, Lin YL, Mills AS, Dae M, Thames MD. Effect of transmural versus nontransmural myocardial infarction on inducibility of ventricular arrhythmias during sympathetic stimulation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11(2):414-421.
- 69 Herrero P, Markham J, Shelton ME, Bergmann SR. Implementation and evaluation of a two-compartment model for quantification of myocardial perfusion with rubidium-82 and positron emission tomography. *Circ Res* 1992; 70(3):496-507.
- 70 Heusch G, Schulz R. Characterization of hibernating and stunned myocardium. *Eur Heart J* 1997; 18 Suppl D:D102-D110.

- 71 Heusch G, Schulz R. Endogenous protective mechanisms in myocardial ischemia: hibernation and ischemic preconditioning. *Am J Cardiol* 1997; 80(3A):26A-33A.
- 72 Higham PD, Campbell RW. QT dispersion. *Br Heart J* 1994; 71(6):508-510.
- 73 Horowitz LN, Harken AH, Kastor JA, Josephson ME. Ventricular resection guided by epicardial and endocardial mapping for treatment of recurrent ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1980; 302(11):589-593.
- 74 Hör G, Krause BJ. Myokardszintigraphie: Protokollprinzipien und klinikadaptierter Einsatz. In: Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH (Hrsg.). *Kardiologische Nuklearmedizin*. Landsberg: ecomed verlagsgesellschaft AG & Co. KG, 1997: 89-116.
- 75 Huang SC, Phelps ME, Hoffman EJ, Sideris K, Selin CJ, Kuhl DE. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am J Physiol* 1980; 238(1):E69-E82.
- 76 Ikonomidis I, Athanassopoulos G, Karatasakis G, Manolis AS, Marinou M, Economou A, Cokkinos DV. Dispersion of ventricular repolarization is determined by the presence of myocardial viability in patients with old myocardial infarction. A dobutamine stress echocardiography study. *Eur Heart J* 2000; 21(6):446-456.
- 77 Inoue H, Zipes DP. Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation* 1987; 75(4):877-887.
- 78 Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5(6 Suppl):141B-149B.
- 79 Kaprielian RR, Gunning M, Dupont E, Sheppard MN, Rothery SM, Underwood R, Pennell DJ, Fox K, Pepper J, Poole-Wilson PA, Severs NJ. Downregulation of immunodetectable connexin43 and decreased gap junction size in the pathogenesis of chronic hibernation in the human left ventricle. *Circulation* 1998; 97(7):651-660.

- 80 Kelly JD, Forster AM, Higley B, Archer CM, Booker FS, Canning LR, Chiu KW, Edwards B, Gill HK, McPartlin M, . Technetium-99m-tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1993; 34(2):222-227.
- 81 Kieval RS, Spear JF, Moore EN. Gap junctional conductance in ventricular myocyte pairs isolated from postischemic rabbit myocardium. *Circ Res* 1992; 71(1):127-136.
- 82 Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65(19):42I-48I.
- 83 Kjellgren O, Gomes JA. Current usefulness of the signal-averaged electrocardiogram. *Curr Probl Cardiol* 1993; 18(6):361-418.
- 84 Klein LJ, Visser FC, Knaapen P, Peters JH, Teule GJ, Visser CA, Lammertsma AA. Carbon-11 acetate as a tracer of myocardial oxygen consumption. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(5):651-668.
- 85 Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, Thrall JH, Gross MD, Pitt B, Beierwaltes WH. Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1981; 22(2):129-132.
- 86 Knabb RM, Fox KA, Sobel BE, Bergmann SR. Characterization of the functional significance of subcritical coronary stenoses with H(2)15O and positron-emission tomography. *Circulation* 1985; 71(6):1271-1278.
- 87 Knapp FF, Jr., Franken P, Kropp J. Cardiac SPECT with iodine-123-labeled fatty acids: evaluation of myocardial viability with BMIPP. *J Nucl Med* 1995; 36(6):1022-1030.
- 88 Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen U, Saraste M, Harkonen R, Ahonen A, Teras M, Haaparanta M, Wegelius U, Haapanen A, . Euglycemic hyperinsulinemic clamp and oral glucose load in stimulating myocardial glucose utilization during positron emission tomography. *J Nucl Med* 1992; 33(7):1255-1262.

- 89 Knuuti MJ, Saraste M, Nuutila P, Harkonen R, Wegelius U, Haapanen A, Bergman J, Haaparanta M, Savunen T, Voipio-Pulkki LM. Myocardial viability: fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in prediction of wall motion recovery after revascularization. *Am Heart J* 1994; 127(4 Pt 1):785-796.
- 90 Kones RJ, Phillips JH. Insulin: fundamental mechanism of action and the heart. *Cardiology* 1975; 60(5):280-303.
- 91 Kramer JB, Corr PB. Mechanisms contributing to arrhythmias during ischaemia and infarction. *Eur Heart J* 1984; 5 Suppl B:11-18.
- 92 Krause BJ. Einflüsse der Akquisition und Rekonstruktion auf die Qualität der SPECT-Technik. Medizinische Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, 1991.
- 93 Krause BJ, Guertner C, Kranert WT, Maul FD, Baum RP, Hoer G. Validation of a dual-isotope technique using ¹²³I-MIBG and ²⁰¹Tl in the assessment of sympathetic reinnervation following heart transplantation: phantom and patient studies. *Nucl Med Commun* 1995; 16(8):675-682.
- 94 Krivokapich J, Smith GT, Huang SC, Hoffman EJ, Ratib O, Phelps ME, Schelbert HR. ¹³N ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers. Quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography. *Circulation* 1989; 80(5):1328-1337.
- 95 Kropp J, Knapp FF, Jr. Fettsäureszintigraphie. In: Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH (Hrsg.). *Kardiologische Nuklearmedizin*. Landsberg: ecomed verlagsgesellschaft AG & Co. KG, 1997: 293-323.
- 96 Kuikka JT, Mussalo H, Hietakorpi S, Vanninen E, Lansimies E. Evaluation of myocardial viability with technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile and iodine-123 phenylpentadecanoic acid and single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1992; 19(10):882-889.

- 97 Lazzara R, Scherlag BJ. Generation of arrhythmias in myocardial ischemia and infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61(2):20A-26A.
- 98 Lebowitz E, Greene MW, Fairchild R, Bradley-Moore PR, Atkins HL, Ansari AN, Richards P, Belgrave E. Thallium-201 for medical use. I. *J Nucl Med* 1975; 16(2):151-155.
- 99 Lee KS, Marwick TH, Cook SA, Go RT, Fix JS, James KB, Sapp SK, MacIntyre WJ, Thomas JD. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90(6):2687-2694.
- 100 Lekakis J, Antoniou A, Prassopoulos V, Kostamis P, Mouloupoulos S. Regional adrenergic denervation in ventricular fibrillation without apparent heart disease. *Am Heart J* 1994; 127(4 Pt 1):951-953.
- 101 Leor J, Kloner RA. The hibernating myocardium. *EXS* 1996; 76:453-462.
- 102 Lerch H, Wichter T, Breithardt G, Schober O. Primär arrhythmogene ventrikuläre Erkrankungen: Untersuchungen mit ^{123}I -Metaidbenzylguanidin (MIBG)-SPECT. In: Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH (Hrsg.). *Kardiologische Nuklearmedizin*. Landsberg: ecomed verlagsgesellschaft AG & Co. KG, 1997: 342-346.
- 103 Lerch RA, Ambos HD, Bergmann SR, Welch MJ, Ter Pogossian MM, Sobel BE. Localization of viable, ischemic myocardium by positron-emission tomography with ^{11}C -palmitate. *Circulation* 1981; 64(4):689-699.
- 104 Leutenegger F, Giger G, Fuhr P, Raeder EA, Burkart F, Schmitt H, Gradel E, Burckhardt D. Evaluation of aortocoronary venous bypass grafting for prevention of cardiac arrhythmias. *Am Heart J* 1979; 98(1):15-19.
- 105 Lipinski B, Herzog H, Rota Kops E, Oberschelp W, Mueller-Gaertner HW. Expectation maximization reconstruction of positron emission tomography images using anatomical magnetic resonance information. *IEEE Trans Med Imaging* 1997; 16(2):129-136.

- 106 Lucignani G, Paolini G, Landoni C, Zuccari M, Paganelli G, Galli L, Di Credico G, Vanoli G, Rossetti C, Mariani MA, . Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography and fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1992; 19(10):874-881.
- 107 Maddahi J, Schelbert H, Brunken R, Di Carli M. Role of thallium-201 and PET imaging in evaluation of myocardial viability and management of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Med* 1994; 35(4):707-715.
- 108 Maes A, Flameng W, Nuyts J, Borgers M, Shivalkar B, Ausma J, Bormans G, Schiepers C, De Roo M, Mortelmans L. Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium. Correlation with PET findings. *Circulation* 1994; 90(2):735-745.
- 109 Malloy KJ, Bahinski A. Cardiovascular disease and arrhythmias: unique risks in women. *J Gend Specif Med* 1999; 2(1):37-44.
- 110 Margonato A, Mailhac A, Bonetti F, Vicedomini G, Fragasso G, Landoni C, Lucignani G, Rossetti C, Fazio F, Chierchia SL. Exercise-induced ischemic arrhythmias in patients with previous myocardial infarction: role of perfusion and tissue viability. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(3):593-598.
- 111 Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME, Huang SC, Carson R, Henze E, Schelbert HR. Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography, 18F-labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation* 1983; 67(4):766-778.
- 112 Marwick TH, MacIntyre WJ, Lafont A, Nemecek JJ, Salcedo EE. Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium to revascularization. A follow-up study of regional perfusion, function, and metabolism. *Circulation* 1992; 85(4):1347-1353.

- 113 Masugata H, Peters B, Cotter B, Mizushige K, DeMaria AN. Characterization of contraction and perfusion in the lateral border zone between normal and ischemic myocardium following coronary occlusion by myocardial contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 2001; 87(5):639-43, A10.
- 114 Masui A, Tamura K, Tarumi N, Kamihata H, Karakawa M, Takehana K, Sugiura T, Iwasaka T, Inada M. Resolution of late potentials with improvement in left ventricular systolic function in patients with first acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1997; 20(5):466-470.
- 115 Masui A, Tsuji H, Tamura K, Kamihata H, Karakawa M, Sugiura T, Iwasaka T, Inada M. The effect of successful angioplasty on variables of signal-averaged electrocardiogram and ventricular wall motion in patients with a first myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1994; 17(9):479-483.
- 116 Matsunari I, Boning G, Ziegler SI, Nekolla SG, Stollfuss JC, Kosa I, Ficaro EP, Schwaiger M. Attenuation-corrected ^{99m}Tc-tetrofosmin single-photon emission computed tomography in the detection of viable myocardium: comparison with positron emission tomography using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(4):927-935.
- 117 Matsunari I, Fujino S, Taki J, Senma J, Aoyama T, Wakasugi T, Hirai J, Saga T, Ichiyangi K, Hisada K. Myocardial viability assessment with technetium-99m-tetrofosmin and thallium-201 reinjection in coronary artery disease. *J Nucl Med* 1995; 36(11):1961-1967.
- 118 Matsunari I, Fujino S, Taki J, Senma J, Aoyama T, Wakasugi T, Hirai J, Saga T, Yamamoto S, Tonami N. Quantitative rest technetium-99m tetrofosmin imaging in predicting functional recovery after revascularization: comparison with rest-redistribution thallium-201. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(6):1226-1233.
- 119 Matsunari I, Schricke U, Bengel FM, Haase HU, Barthel P, Schmidt G, Nekolla SG, Schoemig A, Schwaiger M. Extent of cardiac sympathetic neuronal damage is determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101(22):2579-2585.

- 120 Matsushita T, Oyamada M, Fujimoto K, Yasuda Y, Masuda S, Wada Y, Oka T, Takamatsu T. Remodeling of cell-cell and cell-extracellular matrix interactions at the border zone of rat myocardial infarcts. *Circ Res* 1999; 85(11):1046-1055.
- 121 Miller DD, Gill JB, Livni E, Elmaleh DR, Aretz T, Boucher CA, Strauss HW. Fatty acid analogue accumulation: a marker of myocyte viability in ischemic-reperfused myocardium. *Circ Res* 1988; 63(4):681-692.
- 122 Mitrani RD, Klein LS, Miles WM, Hackett FK, Burt RW, Wellman HN, Zipes DP. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(5):1344-1353.
- 123 Moss AJ. Clinical significance of ventricular arrhythmias in patients with and without coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1980; 23(1):33-52.
- 124 Mousa SA, Cooney JM, Williams SJ. Relationship between regional myocardial blood flow and the distribution of ^{99m}Tc-sestamibi in the presence of total coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1990; 119(4):842-847.
- 125 Mueller KD, Jakob H, Neuzner J, Grebe SF, Schlepper M, Pitschner HF. ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the detection of irregular regional sympathetic innervation in long QT syndrome. *Eur Heart J* 1993; 14(3):316-325.
- 126 Myerburg RJ, Interian A, Jr., Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997; 80(5B):10F-19F.
- 127 Nicolai E, Cuocolo A, Acampa W, Varrone A, Pace L, Salvatore M. Exercise-test ^{99m}Tc-tetrofosmin SPECT in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction: direct comparison with ²⁰¹Tl reinjection. *J Nucl Cardiol* 1999; 6(3):270-277.
- 128 Nielsen AP, Morris KG, Murdock R, Bruno FP, Cobb FR. Linear relationship between the distribution of thallium-201 and blood flow in ischemic and nonischemic myocardium during exercise. *Circulation* 1980; 61(4):797-801.

- 129 Nohara R, Okuda K, Ogino M, Hosokawa R, Tamaki N, Konishi J, Fujibayashi Y, Yonekura Y, Fujita M, Sasayama S. Evaluation of myocardial viability with iodine-123-BMIPP in a canine model. *J Nucl Med* 1996; 37(8):1403-1407.
- 130 O'Rourke RA. Role of myocardial revascularization in sudden cardiac death. *Circulation* 1992; 85(1 Suppl):I112-I117.
- 131 Olivetti G, Ricci R, Beghi C, Guideri G, Anversa P. Response of the border zone to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol* 1986; 125(3):476-483.
- 132 Opie LH. Metabolism of the heart in health and disease. I. *Am Heart J* 1968; 76(5):685-698.
- 133 Opie LH. Metabolism of the heart in health and disease. II. *Am Heart J* 1969; 77(1):100-122.
- 134 Opie LH. Metabolism of the heart in health and disease. III. *Am Heart J* 1969; 77(3):383-410.
- 135 Panza JA, Dilsizian V, Curiel RV, Unger EF, Laurienzo JM, Kitsiou AN. Myocardial blood flow at rest and contractile reserve in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1999; 6(5):487-494.
- 136 Peters NS, Coromilas J, Severs NJ, Wit AL. Disturbed connexin43 gap junction distribution correlates with the location of reentrant circuits in the epicardial border zone of healing canine infarcts that cause ventricular tachycardia. *Circulation* 1997; 95(4):988-996.
- 137 Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15(5):1021-1031.
- 138 Pinto JM, Lown B, Fujii AM, Kirby DA. Transient coronary stenosis associated with arrhythmia and ischemia 24 hours after reperfusion. *Am Heart J* 1992; 124(3):565-570.

- 139 Podrid PJ. Silent ischemia, ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16(1):55-56.
- 140 Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117(1):211-221.
- 141 Rapaport E. Sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1988; 62(14):3I-6I.
- 142 Ratib O, Phelps ME, Huang SC, Henze E, Selin CE, Schelbert HR. Positron tomography with deoxyglucose for estimating local myocardial glucose metabolism. *J Nucl Med* 1982; 23(7):577-586.
- 143 Reinhardt M, Beu M, Vosberg H, Herzog H, Hubinger A, Reinauer H, Mueller-Gaertner HW. Quantification of glucose transport and phosphorylation in human skeletal muscle using FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40(6):977-985.
- 144 Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, Casella V, Fowler J, Hoffman E, Alavi A, Som P, Sokoloff L. The [¹⁸F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res* 1979; 44(1):127-137.
- 145 Richards DA, Byth K, Ross DL, Uther JB. What is the best predictor of spontaneous ventricular tachycardia and sudden death after myocardial infarction? *Circulation* 1991; 83(3):756-763.
- 146 Roberts WC. Sudden cardiac death: a diversity of causes with focus on atherosclerotic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65(4):13B-19B.
- 147 Roy D, Waxman HL, Kienzle MG, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME. Clinical characteristics and long-term follow-up in 119 survivors of cardiac arrest: relation to inducibility at electrophysiologic testing. *Am J Cardiol* 1983; 52(8):969-974.
- 148 Saeki K, Ogawa S, Sadanaga T, Yoh S, Furuno I, Nakamura Y. Sympathetic denervation of the epicardial border zone in the genesis of dispersion of refractoriness and arrhythmogenesis in a 7-day-old canine myocardial infarction model. *Coron Artery Dis* 1993; 4(9):775-782.

- 149 Saffitz JE, Corr PB, Sobel BE. Arrhythmogenesis and ventricular dysfunction after myocardial infarction. Is anomalous cellular coupling the elusive link? *Circulation* 1993; 87(5):1742-1745.
- 150 Schafers M, Matheja P, Hasfeld M, Bartenstein P, Lerch H, Breithardt G, Scheld H, Schober O. The clinical impact of thallium-201 reinjection for the detection of myocardial hibernation. *Eur J Nucl Med* 1996; 23(4):407-413.
- 151 Schafers M, Wichter T, Lerch H, Matheja P, Kuwert T, Schafers K, Borggrefe M, Breithardt G, Schober O. Cardiac 123I-MIBG uptake in idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation. *J Nucl Med* 1999; 40(1):1-5.
- 152 Schelbert HR. Euglycemic hyperinsulinemic clamp and oral glucose load in stimulating myocardial glucose utilization during positron emission tomography. *J Nucl Med* 1992; 33(7):1263-1266.
- 153 Schelbert HR. Metabolic imaging to assess myocardial viability. *J Nucl Med* 1994; 35(4 Suppl):8S-14S.
- 154 Schelbert HR, Ashburn WL, Chauncey DM, Halpern SE. Comparative myocardial uptake of intravenously administered radionuclides. *J Nucl Med* 1974; 15(12):1092-1100.
- 155 Schelbert HR, Phelps ME, Hoffman EJ, Huang SC, Selin CE, Kuhl DE. Regional myocardial perfusion assessed with N-13 labeled ammonia and positron emission computerized axial tomography. *Am J Cardiol* 1979; 43(2):209-218.
- 156 Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, MacDonald NS, Hansen H, Selin C, Kuhl DE. N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation* 1981; 63(6):1259-1272.
- 157 Schneider-Eicke J, Ziegler S, Nekolla S, Schwaiger M. Spezielle PET-Radiopharmazie. In: Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH (Hrsg.). *Kardiologische Nuklearmedizin*. Landsberg: ecomed verlagsgesellschaft AG & Co. KG, 1997: 45-68.

- 158 Schneider CA, Voth E, Baer FM, Horst M, Wagner R, Sechtem U. QT dispersion is determined by the extent of viable myocardium in patients with chronic Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96(11):3913-3920.
- 159 Schoeder H, Friedrich M, Topp H. Myocardial viability: what do we need? *Eur J Nucl Med* 1993; 20(9):792-803.
- 160 Schwaiger M. Myocardial perfusion imaging with PET. *J Nucl Med* 1994; 35(4):693-698.
- 161 Schwaiger M. Identification of "hibernating myocardium" by imaging approaches. *Basic Res Cardiol* 1995; 90(1):58-60.
- 162 Schwaiger M, Hicks R. The clinical role of metabolic imaging of the heart by positron emission tomography. *J Nucl Med* 1991; 32(4):565-578.
- 163 Schwaiger M, Neese RA, Araujo L, Wyns W, Wisneski JA, Sochor H, Swank S, Kulber D, Selin C, Phelps M, . Sustained nonoxidative glucose utilization and depletion of glycogen in reperfused canine myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13(3):745-754.
- 164 Selwyn AP, Allan RM, L'Abbate A, Horlock P, Camici P, Clark J, O'Brien HA, Grant PM. Relation between regional myocardial uptake of rubidium-82 and perfusion: absolute reduction of cation uptake in ischemia. *Am J Cardiol* 1982; 50(1):112-121.
- 165 Shah A, Schelbert HR, Schwaiger M, Henze E, Hansen H, Selin C, Huang SC. Measurement of regional myocardial blood flow with N-13 ammonia and positron-emission tomography in intact dogs. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5(1):92-100.
- 166 Shea MJ, Wilson RA, deLandsheere CM, Deanfield JE, Watson IA, Kensett MJ, Jones T, Selwyn AP. Use of short- and long-lived rubidium tracers for the study of transient ischemia. *J Nucl Med* 1987; 28(6):989-997.
- 167 Sideris DA, Toumanidis ST, Kostis EB, Diakos A, Mouloupoulos SD. Arrhythmogenic effect of high blood pressure: some observations on its mechanism. *Cardiovasc Res* 1989; 23(11):983-992.

- 168 Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, Mangner TJ, Tobes MC, Jacques S Jr. Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J Nucl Med* 1987; 28(10):1620-1624.
- 169 Sladek T, Filkuka J, Dolezel S, Vasku J, Hartmannova B, Travnickova J. The border zone of the early myocardial infarction in dogs; its characteristics and viability. *Basic Res Cardiol* 1984; 79(3):344-349.
- 170 Smith JH, Green CR, Peters NS, Rothery S, Severs NJ. Altered patterns of gap junction distribution in ischemic heart disease. An immunohistochemical study of human myocardium using laser scanning confocal microscopy. *Am J Pathol* 1991; 139(4):801-821.
- 171 Sobel BE. Positron tomography and myocardial metabolism: an overview. *Circulation* 1985; 72(5 Pt 2):IV22-IV30.
- 172 Stanton MS, Tuli MM, Radtke NL, Heger JJ, Miles WM, Mock BH, Burt RW, Wellman HN, Zipes DP. Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123-metaiodobenzylguanidine. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14(6):1519-1526.
- 173 Stollfuss JC, Haas F, Matsunari I, Neverve J, Nekolla S, Ziegler S, Schwaiger M. ^{99m}Tc-tetrofosmin SPECT for prediction of functional recovery defined by MRI in patients with severe left ventricular dysfunction: additional value of gated SPECT. *J Nucl Med* 1999; 40(11):1824-1831.
- 174 Storch-Becker A, Kaiser KP, Feinendegen LE. Cardiac nuclear medicine: positron emission tomography in clinical medicine. *Eur J Nucl Med* 1988; 13(12):648-652.
- 175 Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E, Magata Y, Yonekura Y, Nohara R, Sasayama S, Nishimura K, Ban T, Konishi J. Prediction of reversible ischemia after revascularization. Perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 1995; 91(6):1697-1705.

- 176 Tamaki N, Takahashi N, Kawamoto M, Torizuka T, Tadamura E, Yonekura Y, Okuda K, Nohara R, Sasayama S, Konishi J. Myocardial tomography using technetium-99m-tetrofosmin to evaluate coronary artery disease. *J Nucl Med* 1994; 35(4):594-600.
- 177 Tartagni F, Fallani F, Corbelli C, Balletta A, Franchi R, Lombardi A, Bellanova B, Sardella A, Franco N, Monetti N. Detecting hibernated myocardium with SPECT and thallium-glucose-insulin infusion. *J Nucl Med* 1995; 36(8):1377-1383.
- 178 Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, Schelbert H. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314(14):884-888.
- 179 Tillmanns HH. Kardiologische Nuklearmedizin aus Sicht des Kardiologen. In: Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH (Hrsg.). *Kardiologische Nuklearmedizin*. Landsberg: ecomed verlagsgesellschaft AG & Co. KG, 1997: 390-403.
- 180 Tsuji H. Ventricular arrhythmia and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(1):279.
- 181 Vandenberghe S, D'Asseler Y, Van de WR, Kauppinen T, Koole M, Bouwens L, Van Laere K, Lemahieu I, Dierckx RA. Iterative reconstruction algorithms in nuclear medicine. *Comput Med Imaging Graph* 2001; 25(2):105-111.
- 182 Vanoverschelde JL, Melin JA, Bol A, Vanbutsele R, Cogneau M, Labar D, Robert A, Michel C, Wijns W. Regional oxidative metabolism in patients after recovery from reperfused anterior myocardial infarction. Relation to regional blood flow and glucose uptake. *Circulation* 1992; 85(1):9-21.
- 183 Vanoverschelde JL, Wijns W, Borgers M, Heyndrickx G, Depre C, Flameng W, Melin JA. Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. *Circulation* 1997; 95(7):1961-1971.
- 184 Vester EG. [Myocardial ischemia and ventricular arrhythmia]. *Z Kardiol* 1998; 87 Suppl 2:49-60.

- 185 Visser FC. Imaging of cardiac metabolism using radiolabelled glucose, fatty acids and acetate. *Coron Artery Dis* 2001; 12 Suppl 1:S12-S18.
- 186 vom Dahl J, Althoefer C, Sheehan FH, Buechin P, Schulz G, Schwarz ER, Koch KC, Uebis R, Messmer BJ, Buell U, Hanrath P. Effect of myocardial viability assessed by technetium-99m-sestamibi SPECT and fluorine-18-FDG PET on clinical outcome in coronary artery disease. *J Nucl Med* 1997; 38(5):742-748.
- 187 vom Dahl J, Eitzman DT, al Aouar ZR, Kanter HL, Hicks RJ, Deeb GM, Kirsh MM, Schwaiger M. Relation of regional function, perfusion, and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. *Circulation* 1994; 90(5):2356-2366.
- 188 vom Dahl J, Schulz G, Büll U. Satelliten-PET in der Praxis der kardiologischen nuklearmedizinischen Diagnostik. In: Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH (Hrsg.). *Kardiologische Nuklearmedizin*. Landsberg: ecomed verlagsgesellschaft AG & Co. KG, 2001: 243-261.
- 189 Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, Boucher CA, Picard M, Holman BL, Fridrich R, . Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1989; 30(3):301-311.
- 190 Waller BF, Catellier MJ, Clark MA, Hawley DA, Pless JE. Cardiac pathology in 2007 consecutive forensic autopsies. *Clin Cardiol* 1992; 15(10):760-765.
- 191 Walsh MN, Geltman EM, Brown MA, Henes CG, Weinheimer CJ, Sobel BE, Bergmann SR. Noninvasive estimation of regional myocardial oxygen consumption by positron emission tomography with carbon-11 acetate in patients with myocardial infarction. *J Nucl Med* 1989; 30(11):1798-1808.
- 192 Weiss JN, Nademanee K, Stevenson WG, Singh B. Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 1991; 114(9):784-797.

- 193 Wiecha J, Hombach V. Cellular electrophysiological properties in myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14 Suppl E:9-19.
- 194 Wieland DM, Brown LE, Rogers WL, Worthington KC, Wu JL, Clinthorne NH, Otto CA, Swanson DP, Beierwaltes WH. Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med* 1981; 22(1):22-31.
- 195 Wolpers HG, Burchert W, van den HJ, Weinhardt R, Meyer GJ, Lichtlen PR. Assessment of myocardial viability by use of ¹¹C-acetate and positron emission tomography. Threshold criteria of reversible dysfunction. *Circulation* 1997; 95(6):1417-1424.
- 196 Yamamoto Y, de Silva R, Rhodes CG, Araujo LI, Iida H, Rechavia E, Nihoyannopoulos P, Hackett D, Galassi AR, Taylor CJ, . A new strategy for the assessment of viable myocardium and regional myocardial blood flow using ¹⁵O-water and dynamic positron emission tomography. *Circulation* 1992; 86(1):167-178.
- 197 Yang JY, Ruiz M, Calnon DA, Watson DD, Beller GA, Glover DK. Assessment of myocardial viability using ¹²³I-labeled iodophenylpentadecanoic acid at sustained low flow or after acute infarction and reperfusion. *J Nucl Med* 1999; 40(5):821-828.
- 198 Yoshida K, Mullani N, Gould KL. Coronary flow and flow reserve by PET simplified for clinical applications using rubidium-82 or nitrogen-13-ammonia. *J Nucl Med* 1996; 37(10):1701-1712.
- 199 Zabel M, Klingenheben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998; 97(25):2543-2550.
- 200 Zeng GL. Image reconstruction--a tutorial. *Comput Med Imaging Graph* 2001; 25(2):97-103.

- 201 Zhang X, Liu XJ, Wu Q, Shi R, Gao R, Liu Y, Hu S, Tian Y, Guo S, Fang W. Clinical outcome of patients with previous myocardial infarction and left ventricular dysfunction assessed with myocardial (99m)Tc-MIBI SPECT and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2001; 42(8):1166-1173.
- 202 Ziegler WH, Goresky CA. Kinetics of rubidium uptake in the working dog heart. *Circ Res* 1971; 29(2):208-220.
- 203 Zipes DP. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation* 1990; 82(4):1095-1105.

8. LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name:	Thorsten Dirk Pöppel
Anschrift:	Aggerstraße 11 41540 Dormagen
Geburtsdatum:	8. August 1974
Geburtsort:	Bergisch-Gladbach
Eltern:	Heinz Pöppel, Dipl.-Ing. (TU) Gisela Pöppel, Biologie-Laborantin

Schulbildung

1981 - 1985	Grundschule, Dormagen-Hackenbroich
1985 - 1994	Leibniz-Gymnasium, Dormagen-Hackenbroich
1994	Abitur am Leibniz-Gymnasium

Studium

1994 -1999	Medizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
10/1999	Wechsel an die Universität zu Köln zum Praktischen Jahr
10/1999 - 10/2000	Praktisches Jahr am Kreiskrankenhaus Dormagen (Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln)

Klinischer Werdegang

12/2000 - 5/2002	Arzt im Praktikum an der Nuklearmedizinischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf (auf dem Gelände des Forschungszentrums Jülich)
6/2002 bis dato	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Nuklearmedizinischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf (auf dem Gelände des Forschungszentrums Jülich)

9. DANKSAGUNG

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Wilhelm Müller für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die jederzeitige Diskussionsbereitschaft und seine fachlichen und persönlichen Ratschläge. Insbesondere danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause für die hervorragende Betreuung und die sorgfältige Überarbeitung meiner Manuskripte, sowie Herrn PD Dr. med. Christian Perings für die Übernahme des Korreferates.

Weiterhin möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hening Vosberg für die konstruktiven Vorschläge zum Konzept meiner Arbeit, Herrn Univ.-Prof. Dr. Mau für die Beratung zur medizinischen Statistik und Herrn Prof. Dr. med. Ernst G. Vester für die gute Zusammenarbeit von kardiologischer Seite her danken.

Ohne die wertvolle Unterstützung und Anregungen der folgenden Personen wäre die Arbeit nicht in dieser Form zustande gekommen: Herr Dr. med. Martin Reinhardt, Herr Dr. rer. nat. Andreas Wirrwar, Herr Dipl.-Phys. Markus Beu, Herr Dipl.-Ing. Jürgen Eßer und Frau Dimitra Kalantzi.

Außerdem danke ich meinen Eltern, meiner Schwester und Bianka Kohlmüller für ihre Mühe beim Lesen der Manuskripte und ihre fortwährende Unterstützung.