

Echtzeit-Kontrast-Fahrrad-Stressechokardiographie unter i.v.-Applikation
lungengängiger Ultraschallkontrastmittel (Sonovue[®]) - Analyse von Schwellenwerten
der Wiederanflutung von Ultraschallkontrastmittel zur Detektion pathologischer
Myokardperfusion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von: Jost Peter Pischel
aus: Bonn

2006

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Omran
2. Gutachter: Prof. Dr. med. B. Pöttsch

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.09.2006

Aus:

St.-Marien-Hospital Bonn-Venusberg

Akademisches Lehrkrankenhaus des Universitätsklinikums Bonn

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. B. Schneider

Abteilung für Innere Medizin

Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Omran

Robert-Koch-Strasse 1

53115 Bonn

In Kooperation mit:

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Medizinische Klinik II – Klinik für Kardiologie und Pneumologie

Direktor: Prof. Dr. G. Nickenig

Ehem. Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. B. Lüderitz

Sigmund-Freud-Straße 25

53127 Bonn

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Meinen lieben Eltern,
deren Liebe und Unterstützung
mein Leben bestimmt haben

Inhaltsverzeichnis:

1. Einführung	7
1.1 KHK.....	7
1.2 Diagnostik der KHK.....	7
1.3 Ischämiekaskade	8
1.4 Myokardiale Kontrastmittel-Echokardiographie	9
1.5 Ziel dieser Studie	10
2. Methodik	11
2.1 Studienpopulation	11
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	11
2.3 Notfallausrüstung	12
2.4 Protokoll der Stress-Echokardiographie	12
2.4.1 Fahrradergometer.....	13
2.4.2 Ergometrie-Protokoll.....	13
2.4.3 Konventionelle 2D-Streßechokardiographie	14
2.4.4 Aufzeichnung und Interpretation.....	14
2.5 Myokardiale Kontrastmittel-Stressechokardiographie	15
2.5.1 Ultraschall-Kontrastmittel BR1 (Sonovue®)	15
2.5.2 Kontrastmittel-Schüttelpumpe.....	16
2.5.3 Kontrastmittel-Applikation.....	17
2.5.4 Aufzeichnung und Interpretation.....	17
2.6 Quantitative Koronarangiographie	19
2.7 Statistische Analyse	20
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Demographische und echokardiographische Ergebnisse in Ruhe.....	21
3.2 Hämodynamische Veränderungen unter Belastung.....	22
3.3 Koronarangiographie.....	23
3.4 Durchführbarkeit der myokardialen Kontrastmittel-Echokardiographie	23
3.5 Myokardiale Kontrastmittel-Wiederanflutung – Festlegung von Schwellenwerten	24
3.5.1 Referenz-Intervall	24
3.5.2 ROC Kurven	25
3.6 Identifikation reversibler Perfusionsdefekte: Wiederanflutungskinetik vs. Wandbewegungsanalyse	29

4. Diskussion	30
4.1 Vorteile und Limitationen der Stressechokardiographie	30
4.2 Myokardiale Kontrastmittel-Echokardiographie	30
4.3 Limitation der Koronarangiographie	33
5. Zusammenfassung	34
5.1 Hintergrund	34
5.2 Methode	34
5.3 Ergebnisse	34
5.4 Schlussfolgerung	34
6. Literaturverzeichnis	36

1. Einführung

1.1 KHK

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die häufigste Todesursache bei Frauen und Männern in Deutschland. 393.778 Personen sind nach Auskunft des Statistischen Bundesamtes im Jahre 2002 an Krankheiten des Herzkreislaufsystems verstorben (Statistisches Bundesamt, 2004). Unter KHK versteht man eine durch Verengung oder Verschluss eines oder mehrerer Herzkranzgefäße hervorgerufene Mangeldurchblutung des Herzmuskels. Diese Mangeldurchblutung führt - vor allem unter Belastung - zu einem Missverhältnis von angebotenen und benötigtem Sauerstoff. Die Ursache der KHK ist die Arteriosklerose der Koronararterien.

Leitsymptom für die KHK ist die Angina pectoris. Beschwerden oder ein relevantes kardiovaskuläres Risikoprofil sollten Anlass geben, eine KHK zu evaluieren.

1.2 Diagnostik der KHK

Neben der Aufzeichnung eines Ruhe-EKG werden Belastungsuntersuchungen seit den 30er-Jahren angewendet, um eine symptomatische Ischämie bzw. hierzu passende EKG-Veränderungen zu dokumentieren (Masters, 1935). Das EKG ist eine wichtige Stütze in der Diagnostik der KHK. Es kann die Ruheischämie in Form von Endstreckenänderung erfassen. Angina und EKG-Veränderungen müssen jedoch nicht zwangsläufig parallel einhergehen.

Ogleich das Belastungs-EKG der am häufigsten praktizierte Funktionstest zur nicht invasiven Validierung einer KHK ist, reicht er oft nicht aus: Blockbilder im EKG und fehlende (Aus-)Belastbarkeit älterer Patienten stellen die Grenzen dieser klassischen Methode dar. Für dieses Patientenkontingent ist die Stressechokardiographie besonders gut geeignet. Sie gestattet sowohl die Erstdiagnose einer KHK als auch die Bestimmung der führenden Stenose. Sie kann zwischen ischämischem, infarziertem und noch vitalem Myokard differenzieren. Damit ist die Stressechokardiographie vielseitiger als die Belastungselektrokardiographie. Außerdem kann mit Hilfe der Stressechokardiographie bei Patienten mit Herzklappenerkrankungen oder Kardiomyopathien die linksventrikuläre Funktion unter Belastung abgeschätzt und so bei Vitien der richtige Zeitpunkt für eine Klappenoperation mitbestimmt werden.

Hier erweist sich die Dokumentation einer regionalen Dyssynergie der linksventrikulären Wand im Echokardiogramm als ein geeigneter früher sensitiver und spezifischer Marker einer Ischämie. Eine globale LV-Dysfunktion hingegen weist

auf eine später eintretende umfassende Funktionsstörung hin und ist dementsprechend weniger spezifisch und sensitiv. Zur Erfassung der linksventrikulären Funktion stehen heute verschiedene Methoden zur Verfügung: die Echokardiographie, die Radionuklid-Ventrikulographie, die Myokardszintigraphie mit Thallium oder Te-MIBI, das Fast- und Multislicecomputertomogramm und die Magnetresonanztomographie (MRT). Heute ist die Echokardiographie die Standardmethode zur Erfassung der linksventrikulären Funktion in Ruhe und bei Belastung in der Hand des Kardiologen. Dabei hängt die Güte der echokardiographischen Bildgebung vom akustischen Fenster des individuellen Patienten und von der Erfahrung des Untersuchers ab. Die echokardiographischen Zeichen einer vorübergehenden Ischämie sind eine regionale Dyssynergie, die in drei Stadien eingeteilt wird: Hypokinesie, Akinesie und Dyskinesie.

1.3 Ischämiekaskade

Der Mensch verfügt über eine Koronarreserve, die unter Ruhebedingungen so ausgelegt ist, dass sich eine Ischämie nur zeigt, wenn Stenosen von mehr als 90% vorliegen. Unter „Stressbedingungen“ können Perfusions- und Wandbewegungsstörungen bereits bei mittelgradigen Stenosen von mehr als 50% Lumeneinengung auftreten (Abbildung 1). Allerdings besteht keine lineare Beziehung zwischen dem anatomischen Grad der Stenose und seiner pathophysiologischen Folge, der Wandbewegungsstörung (White et al., 1984).

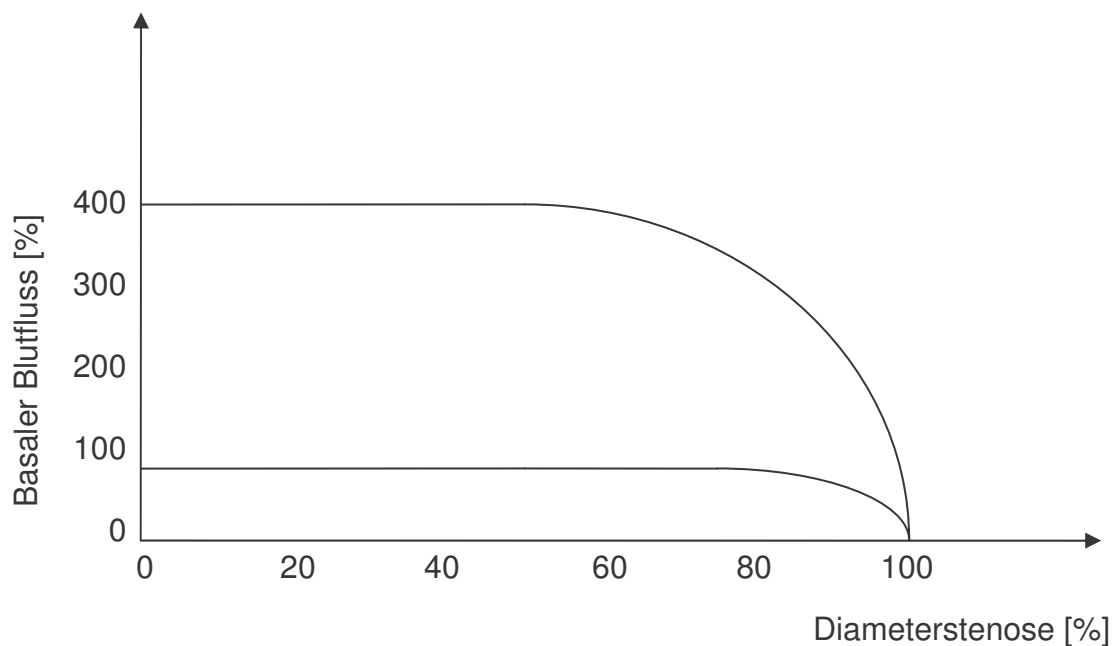


Abbildung 1 – Koronarreserve: *Beziehung zwischen dem anatomischen Grad der Stenose und der Perfusionseinschränkung unter Belastungsbedingungen*

Der zeitliche Ablauf der Ereignisse während einer ischämischen Episode wurde als typische Kaskade von Ereignissen beschrieben: Die Ischämie beginnt mit einer „Flussheterogenität“ zwischen Subendokard und Subepikard, gefolgt von metabolischen Veränderungen, umfasst dann Störungen der diastolischen Relaxation, gefolgt von einer regionalen Dyssynergie der Wandbewegung (Tauchert et al., 1976). Später kommen EKG-Veränderungen sowie eine segmentale linksventrikuläre systolische Dysfunktion und präkordiale Schmerzen hinzu (Abbildung 2).

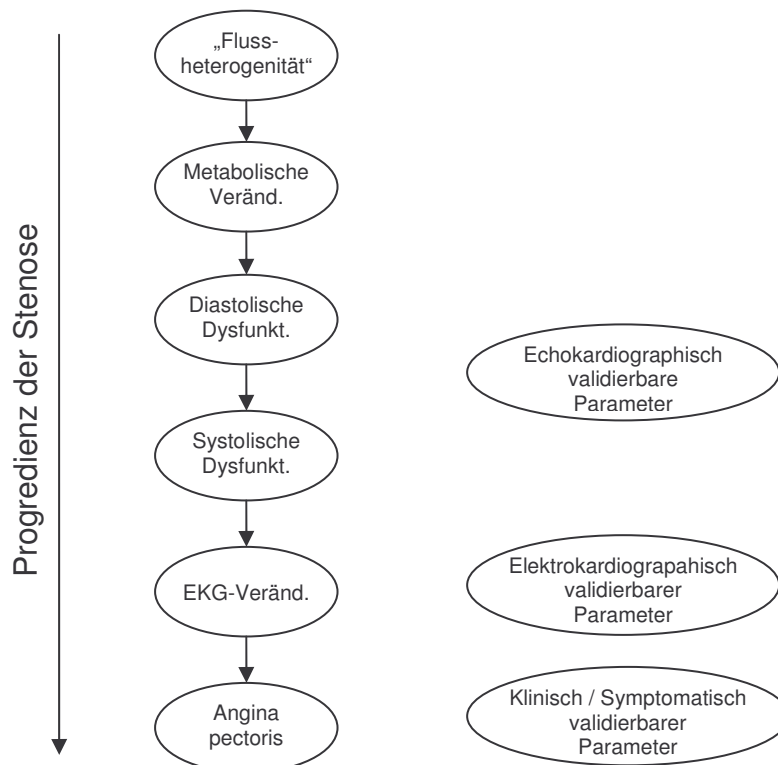


Abbildung 2 – Klinische und diagnostische Korrelate bei progredienter koronarer Durchblutungsstörung. Modifiziert, nach SIGWART et. al., 1984

1.4 Myokardiale Kontrastmittel-Echokardiographie

Der Möglichkeit, myokardiale Perfusion mittels einer einfachen, schnellen und nicht-invasiven Methode zu beurteilen, kommt im täglichen klinischen Alltag eine große Bedeutung zur Detektion einer KHK zu. Die Einschätzung myokardialer Perfusion mit Hilfe der Applikation von i.v.-Ultraschall-Kontrastmittel hat Wissenschaftler und Kardiologen darin motiviert, Ultraschall-Techniken sowie -Kontrastmittel zu entwickeln und vorhandene zu verbessern. Die Einführung von „low mechanical index (MI)“ Modalitäten revolutionierte die myokardiale Kontrastmittel-Echokardiographie (MKE), und machte die Echtzeit-Beurteilung von myokardialer Perfusion und -Wandbewegung möglich (Hope et al., 1999, Mor-Avi et al., 2001,

Porter et al., 1999, Tiemann et al., 1999). Jüngere Studien konnten zeigen, dass diese neuen Techniken zuverlässig Perfusionsdefekte bei Patienten mit KHK aufzeigen können (Cwajg et al., 2000, Porter et al., 2001, Shimoni et al., 2001, von Bibra et al., 2002). Um so mehr konnte gezeigt werden, dass die Beurteilung myokardialer Wiederanflutungskinetik dazu geeignet ist, während einer Echtzeit-Kontrast-Echokardiographie myokardiale Perfusion - und in der Konsequenz - durch stenosierte Koronargefäße minderperfundierte Regionen - zu erkennen (Lafitte et al., 2001a, Leistad et al., 2001, Leong-Poi et al., 2001, Masugata et al., 2001a und 2001b, Tiemann et al., 1999, Wei et al., 1998a und 1998b, Van Camp et al., 2003, von Bibra et al., 2002). Trotz dieser viel versprechenden Ergebnisse bleibt die quantitative Analyse der myokardialen Perfusion eine zeitintensive Prozedur, welche für die täglichen Routine weiterhin nicht geeignet ist (von Bibra et al., 2002). Daher bleibt eine semi-quantitative Beurteilung der Wiederanflutungskinetik, welche eine zuverlässige Vorhersage signifikanter Koronarstenosen erlaubt, wünschenswert (Becher et al., 2002). Im Übrigen konnte keine der klinischen Studien klare Schwellenwerte für solche Analysen definieren.

1.5 Ziel dieser Studie

Die KHK ist die häufigste Todesursache bei Frauen und Männern in Deutschland. Es existieren bislang eine Reihe von nichtinvasiven Untersuchungsmethoden zur Diagnostik der KHK, doch unterliegen diese auch häufig Limitationen. Die Stressechokardiographie, vielseitiger als die Belastungselektrokardiographie, hat sich in den vergangenen Jahren als weitere Untersuchungsmethode in der Diagnostik der KHK etabliert.

Viel versprechende Ergebnisse zeigen, dass die Kontrastmittel-Streßechokardiographie zuverlässig myokardiale Perfusion - und in der Konsequenz durch stenosierte Koronargefäße minderperfundierte Regionen – erkennen lässt. Leider blieb diese quantitative Analyse eine zeitintensive Prozedur, welche für die tägliche Routine nicht geeignet ist.

Wünschenswert waren daher eine semi-quantitative Beurteilung myokardialer Kontrastmittel-Wiederanflutung sowie die Festlegung klarer Schwellenwerte für solche Analysen.

Das Ziel unserer Studie war also

- 1.) eine Durchführbarkeitsstudie der semi-quantitativen Beurteilung myokardialer Kontrastmittel-Wiederanflutung während konventioneller Fahrrad-Stress-

Echokardiographie und kontinuierlicher Applikation von Ultraschall-Kontrastmittel (Sonovue®) und

- 2.) Schwellenwerte zu definieren, welche es zulassen, zuverlässig durch signifikant stenosierte Koronarien minderperfundierte Regionen von normal perfundierten Regionen zu unterscheiden,

damit diese neue Technik die nichtinvasive Diagnostik der signifikanten Koronarstenose verbessern kann und ggf. sogar die Möglichkeit bietet, eine Limitation der Koronarangiographie als Goldstandard der Diagnostik der KHK, zu unterscheiden, ob eine mittelgradige Stenose hämodynamisch relevant ist.

2. Methodik

2.1 Studienpopulation

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Bonn geprüft. Alle Patienten erteilten nach Aufklärung ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Eingeschlossen wurden nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis erwachsene Patienten (Mindestalter 18 Jahre) mit klinischer Indikation zur Durchführung einer Koronarangiographie bei Verdacht auf KHK oder zur Kontrolle bei bekannter KHK (z.B. nach ACVB-OP oder zur Stent-Kontrolle). Die Studien basieren auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki und des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien waren die klinische Indikation zur Durchführung einer Koronarangiographie, ausreichende ergometrische Belastbarkeit des Patienten sowie ein Mindest-Alter von 18 Jahren. Von insgesamt 105 Patienten, welche für eine Koronarangiographie vorgesehen und in die Studie eingeschlossen waren, wurden insgesamt 44 Patienten (15 Frauen, 29 Männer) mit zuvor nicht-invasiv erhärtetem Verdacht auf das Vorliegen einer KHK untersucht. Alle Patienten mit bekannter KHK sowie alle Patienten mit hoher oder niedriger Wahrscheinlichkeit auf eine KHK wurden ausgeschlossen (Diamond et al., 1979, Morise et al., 1997). Die Patienten wurden unabhängig von ihrer Schallbarkeit eingeschlossen.

Als Ausschlusskriterien galten Patienten mit Kontraindikationen gegen die Durchführung einer Fahrrad-Stress-Echokardiographie (Akuter Myokardinfarkt, Instabile Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen mit Symptomatik und/oder

eingeschränkter Hämodynamik, symptomatische schwere Aortenstenose, dekompensierte Herzinsuffizienz, akute Lungenembolie, akute Myokarditis, akute Perikarditis, akute Aortendissektion. Als relative Kontraindikationen wurden folgende Diagnosen gewertet: Hauptstammstenose, Klappenerkrankungen mäßigen Schweregrades, bekannte Elektrolytstörungen, Arterielle Hypertonie (RR > 200 mm Hg syst, > 110 mm Hg diast), Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie, hypertrophe Kardiomyopathie und andere Formen der Ausflussbahnobstruktion, höhergradige AV-Blockierungen, physische und/oder psychische Beeinträchtigungen) (Gibbons et al., 1997) sowie Patienten mit Kontraindikationen gegen den Einsatz von Sonovue®.

2.3 Notfallausrüstung

Die Notfallmedikamente Nitrospray, Brevibloc und Atropin, eine komplette Notfallausrüstung inklusive Defibrillator sowie ein Blutdruckmessgerät wurden vorgehalten.

2.4 Protokoll der Stress-Echokardiographie

Vor elektiver Koronarangiographie erhalten alle Patienten zunächst eine konventionelle 2D-Stress-Echokardiographie. In derselben Untersuchungssitzung wurde unter maximaler Ausbelastung sowie nach anschließender Erholungsphase eine myokardiale Kontrastmittel-Echokardiographie (MKE) angeschlossen (Abbildung 3).

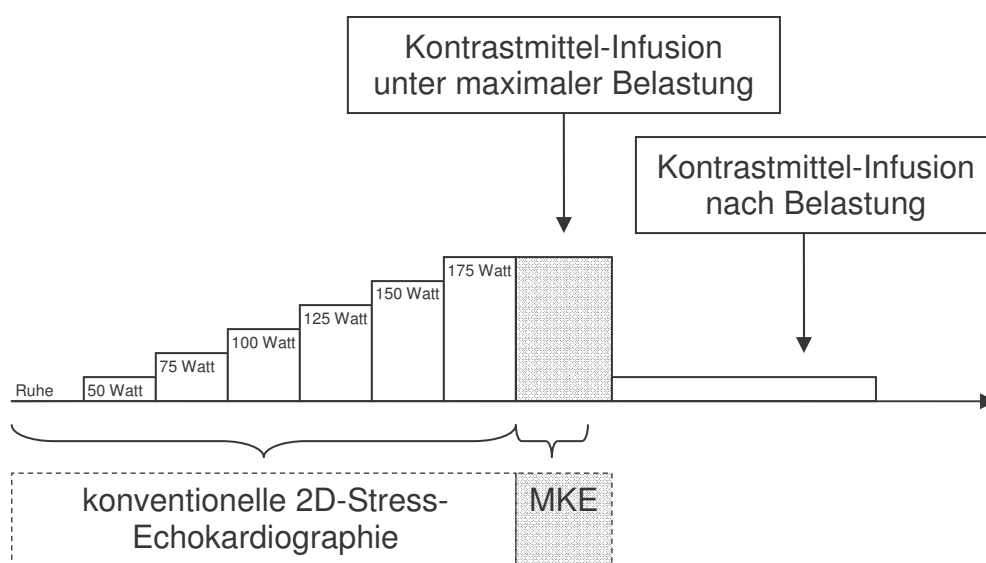


Abbildung 3 - Protokoll der myokardialen Kontrastmittel-Stressechokardiographie (MKE)

2.4.1 Fahrradergometer

Die in dieser Studie durchgeführten dynamischen Stress-Echokardiographie-Untersuchungen wurden auf einem Fahrradergometer der Firma Ergoline in halbliegender Position und zusätzlicher Linksseitenneigung durchgeführt. Durch diese Position wurde eine bessere Schallbarkeit der Patienten erreicht. Zusätzlich ist das Gerät mit einem Belastungscomputer ausgestattet, welcher verschiedene Belastungsmuster zulässt. Für diese Studie erfolgte eine Belastung analog dem Schema beim Belastungs-EKG. In der Regel wird mit 50 Watt begonnen und alle zwei Minuten um 25 Watt gesteigert. Jeweils alle zwei Minuten, unmittelbar vor der Belastungssteigerung, wird automatisiert der Blutdruck gemessen und dokumentiert.

2.4.2 Ergometrie-Protokoll

Für Belastungs-Untersuchungen mittels Fahrradergometer wurde von der WHO ein Schema vorgeschlagen, mit dem sich bei den meisten Patienten eine hinreichende Ausbelastung erzielen lässt: Dieses Schema sieht eine Belastungssteigerung um jeweils 25 Watt alle 2 min vor, beginnend mit 50 Watt. Die maximal zu erreichende Herzfrequenz kann aus der Formel $220 - \text{Alter (Jahre)}$ bei einer Standardabweichung von 10-12 Schlägen pro Minute errechnet werden (Fletcher et al., 2001).

Zur Verbesserung der echokardiographischen Aufzeichnungsqualität wurde ein Fahrrad verwendet, welches sich um bis zu 25° zur Seite kippen lässt. Begonnen wurde gemäß WHO 50 mit einer ergometrischen Belastung von 50 Watt in halbliegender Position und nach Messung des Ruhe-Blutdruckwertes.

Als Abbruchkriterien galten neben dem Erreichen der Ausbelastungs-Herzfrequenz das Auftreten von höhergradigen Wandbewegungsstörungen in unter Ruhebedingungen zuvor unauffälligen Abschnitten, EKG-Veränderungen (ST-Strecken-Senkung > 3 mm, ST-Strecken-Hebung > 1 mm), Blutdruckabfall > 10 mm Hg (Vergleich zum Ausgangs-Blutdruck) mit Zeichen einer myokardialen Ischämie (Angina pectoris, ST-Senkung), mäßige bis -schwere Angina pectoris-Symptomatik, schwere Dyspnoe, klinische Zeichen einer Minderperfusion (Zyanose), anhaltende (Dauer > 30 sek) ventrikuläre Tachykardie, Erschöpfung des Patienten sowie technische Probleme (defekte EKG-Registrierung, Monitor-Ausfall). Als relative Abbruchkriterien galten hypertensive Fehlregulation (RR sys. 230-260 mm Hg, RR diast. > 115 mm Hg), Blutdruckabfall > 10 mm Hg (Vergleich zum Ausgangs-

Blutdruck) ohne Zeichen einer myokardialen Ischämie (keine Angina pectoris, keine ST-Senkung), Polymorphe Extrasystolie, Paare (2 konsekutive VES), Salven (> 3 konsekutive VES), supraventrikuläre Tachykardien, Bradyarrhythmien, Leitungsstörungen, Auftreten von Leitungsstörungen (höhergradiger AV-Block, Schenkelblock), Verstärkte Angina pectoris Symptomatik. (Gibbons et al., 1997 und 1999).

2.4.3 Konventionelle 2D-Streß-Echokardiographie

Die konventionelle 2D-Streß-Echokardiographie wurde an zwei Ultraschallsystemen durchgeführt: System FiVe, GE Vingmed Ultrasound A/S, Horten, Norwegen, und Vivid 7, GE Vingmed Ultrasound A/S, Horten, Norwegen. Beide Systeme sind jeweils mit folgendem Ultraschallkopf ausgestattet: FPA 2,5 MHz (1,5 - 3,6 MHz) und M3S (1,5 – 4 MHz). Beide wurden im sog. „harmonic mode“ mit einer Sendefrequenz von 1,7 MHz und einer Empfangsfrequenz von 3,4 MHz betrieben. Tiefe, Gain und Time gain compensation wurden für eine optimale Bildqualität individuell angepasst.

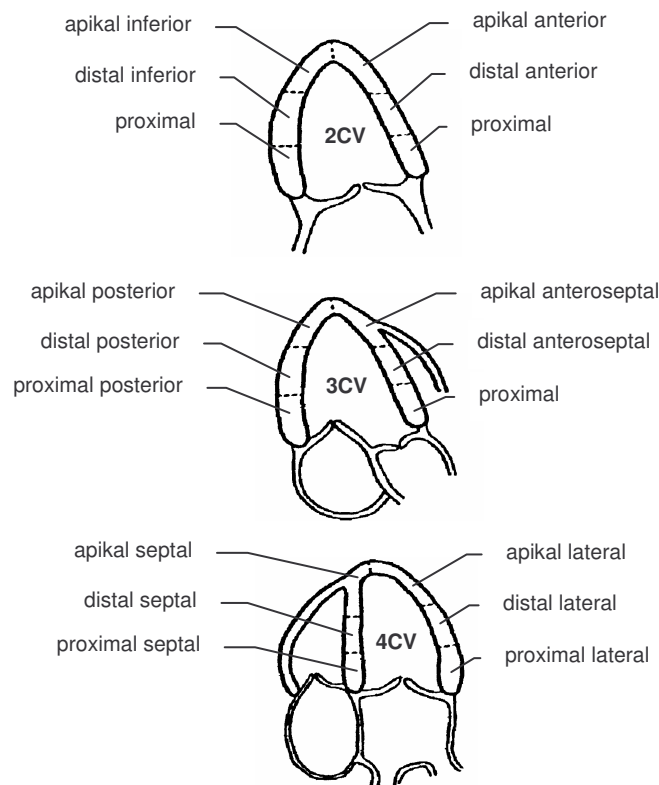
2.4.4 Aufzeichnung und Interpretation

Dokumentiert wurden bei jedem Patienten der apikale Zwei-Kammer-Blick, die apikal lange Achse sowie der apikale Vier-Kammer-Blick, jeweils in Ruhe sowie auf jeder Belastungsstufe. Gespeichert wurde jeweils ein Loop.

Diese gewonnenen Ruhe- und Stress-Loops wurden jeweils als 4 aufgezeichnete Loops auf einem Monitor QRS-synchronisiert zur Auswertung dargestellt. Diese Auswertung erfolgte ohne Wissen um klinische Symptomatik bzw. Ergebnisse bildgebender Diagnostik der Patienten (z.B. Herzkatheter-Befunde.)

Die Auswertung erfolgte nach einem modifizierten 16-Segmente-Modell der American Society of Echocardiography (Becher und Burns, 2000). Die myokardiale Kontraktilität wurde für jedes Segment (Abbildung 4) unter Bezugnahme auf die endokardiale Wandbewegung sowie die systolische Wanddicke beurteilt. Das diagnostische Schlüsselkriterium der Stressechokardiographie ist die Induktion einer neu auftretenden oder sich verschlechternden Wandmotilitätsstörung des linken (oder auch rechten) Ventrikels unter maximalem Stress. Die endokardiale Wandbewegung wurde nach 4 Kriterien bewertet: 1 – normale Kinesie, 2 – Hypokinesie, 3 – Akinesie, 4 – Dyskinesie. Die Auswertung galt als positiv, sobald ein Anstieg in den Kriterien unter maximaler Belastung im Vergleich zur Ruheuntersuchung zu verzeichnen war. Die systolische Wanddicke wurde nach den

Kriterien 1 - Zunahme, 2 - unveränderte Wanddicke, 3 - Abnahme der Wanddicke unter Belastung im Vergleich zur Ruheuntersuchung beurteilt. Eine Zunahme der Wanddicke galt als physiologisch, eine unveränderte oder reduzierte Wanddicke unter Belastung im Vergleich zur Ruhe-Untersuchung in mindestens einem Segment galt als ein Indiz für eine signifikant stenosierte Koronararterie. Das Ausmass der Dyssynergie korreliert dabei gut mit dem transmuralen Blutfluss (Kaul, 1990)



2CV - apikaler 2 Kammer Blick, 3CV - apikal lange Achse, 4CV - apikaler 4 Kammer

Abbildung 4 - Auswertung nach einzelnen Segmenten

2.5 Myokardiale Kontrastmittel-Stressechokardiographie

2.5.1 Ultraschall-Kontrastmittel BR1 (Sonovue®)

In dieser Studie wurde als Ultraschall-Kontrastmittel Sonovue® (Bracco S.p.A., Mailand, Italien) verwendet. SonoVue® ist ein neues Ultraschall-Kontrastmittel der 2. Generation. Es ist eine wässrige Dispersion kleiner, stabilisierter Gasbläschen, die Schwefelhexafluorid (SF₆) enthalten. Schwefelhexafluorid ist ein inertes, ungiftiges Gas, welches in wässrigem Milieu schwer löslich ist. Die Hülle der Mikrobläschen besteht aus einem Phospholipidmonolayer, welcher die Gasbläschen stabilisiert. Die Dispersion enthält bis zu 500 Millionen Mikrobläschen pro Milliliter. Das in die

Mikrobläschen eingeschlossene Gasvolumen (SF6) beträgt 8 μ l pro ml. Der mittlere Durchmesser der Mikrobläschen beträgt 2,5 μ m; 90% der Mikrobläschen sind kleiner als 8 μ m. Die Osmolarität der Dispersion beträgt 294 mosm/kg, der pH Wert liegt zwischen 6.0 und 6.5.

Die ungeöffnete Durchstichflasche kann bei Raumtemperatur gelagert werden. Nach Rekonstitution mit 5ml 0.9%iger NaCl-Lösung und anschließendem Aufschütteln per Hand über 30 sec. sind die in der Durchstichflasche befindlichen Mikrobläschen für 6 Stunden klinisch verwendbar (Schneider, 2002).

2.5.2 Kontrastmittel-Schüttelpumpe

Das Kontrastmittel wurde mit Hilfe eines Infusionspumpen-Prototyps (BR-INF 100, Bracco Research) infundiert. Voraussetzung für eine konstante Konzentration des infundierten Kontrastmittels ist ein Rotieren der eingelegten Spritze um die horizontale Achse, um so ein physikalisch naturgemäßes Aufsteigen der gasgefüllten Kontrastmittelbläschen weitestgehend zu vermeiden. Des Weiteren ist mit Hilfe der Pumpe eine exakte Applikation des Kontrastmittels über die Zeit sowie eine begleitende Bolusgabe möglich (Abbildung 5).



Abbildung 5 - Infusionspumpen-Prototyp BR-INF 100

2.5.3 Kontrastmittel-Applikation

Eine 20ml-Perfusorspritze (B.Braun Original-Perfusor[®], 20ml Luer Lock, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) wurde mit insgesamt 15ml (entsprechen 3 Durchstichflaschen) Sonovue[®] gefüllt. Diese wurde mit einer herkömmlichen Perfusor-Verlängerung (Sidam extension line, length 914 mm, internal diameter 0.5 mm, Sidam, San Giacomo R., Italien), entlüftet mit 0.9%iger NaCl-Lösung, verbunden. An ihrem Ende befand sich ein konventioneller 3-Wege-Hahn (Discofix[®], B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland), welcher an einen gängigen periphervenösen Zugang (Vasofix[®] Braunüle[®], 18G, B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) angeschlossen wurde. Dieser wurde dem Patienten zuvor in eine periphere Cubitalvene gelegt.

Nach initialem Bolus von 1 ml über 15 sec. begann die kontinuierliche Kontrastmittel-Applikation unter maximaler ergometrischer Belastung mit einer Infusionsrate von 1.6ml/min. Diese wurde zur Optimierung der Kontrastmittel-Anreicherung im Myokard gesteigert bzw. reduziert. Eine optimale Infusionsrate galt als erreicht, wenn zum Einen eine gleichmäßige myokardiale Kontrastmittel-Anreicherung ohne Schalldämpfung, zum Anderen eine komplette Zerstörung der Kontrastmittel-Bläschen mittels hochenergetischen Impuls (Flash) erreicht wurde. Die somit gefundene optimale Infusionsrate wurde während der Stress-Echokardiographie beibehalten und erst am Ende der Stress-Untersuchung beendet.

Nachdem sich die Herzfrequenz im Anschluss an die Erholungsphase wieder auf die ursprüngliche Ruhe-Herzfrequenz reduziert hat, wurde die Kontrastmittel-Infusion nach ebenfalls initialer Bolusgabe (1ml über 15 sec.) mit einer im Vergleich etwas höheren Infusionsrate (1.8ml/min) wieder eingeleitet. Diese Infusionsrate wurde ebenso wie o.a. individuell angepasst.

2.5.4 Aufzeichnung und Interpretation

Die myokardiale Kontrastmittel-Echokardiographie wurde mittels eines konventionellen Ultraschall-Gerätes (Sonos 5500 (Philips Medical Systems, Andover, MA, U.S.A.), ausgestattet mit einem S3-Breitband-Ultraschallkopf (1-3 MHz), durchgeführt. Die definierten Geräte-Einstellungen für die Power-Modulation-Technik wurden bereits vor den Untersuchungen als Standards programmiert. Der mechanische Index (MI) betrug 0.1, um eine durch Ultraschall-induzierte Zerstörung der Kontrastmittel-Bläschen zu vermeiden und das Gewebe-Signal zu reduzieren.

Die Pulswiederholungsfrequenz (pulse repetition frequency (PRF)) betrug 3200 Hz. Die Eindringtiefe (depth) wurde zur Optimierung der Bildqualität individuell angepasst. Der Fokus wurde auf Höhe des Mitralklappenringes eingestellt. Die Größe des Farbfensters wurde so gewählt, dass das gesamte Myokard hierdurch beurteilt werden konnte. Die resultierende Bildfrequenz betrug zwischen 11 und 14 Hz.

Nachdem eine stabile gleichmäßige Anreicherung des Myokards durch das kontinuierlich infundierte Kontrastmittel bei niedrigem MI stattgefunden hat, wurden diese Kontrastmittel-Bläschen im Anschluss mit 5 hochenergetischen Impulsen (MI = 1.5) zerstört. Unmittelbar hiernach reduzierte sich der MI entsprechend des programmierten Standards wieder auf 0.1, so dass nach erfolgter Zerstörung der Kontrastmittel-Bläschen dessen Wiederanflutung im Myokard beurteilt werden konnte. Jeder apikale Blick wurde mit Hilfe von mindestens 15 Herzzyklen (inklusive gleichmäßiger Anreicherung, Zerstörung und Wiederanflutung des Kontrastmittels) sowohl unter maximaler Belastung als auch in anschließender Ruhe-Phase digital gespeichert.

Diese oben gewonnen Bildsequenzen wurden off-line mit Hilfe des kalibrierten Software-tools QLAB (Philips Medical Systems, Bothell, WA) analysiert. Wie oben beschrieben, wurde das 16-Segmente-Modell des linken Ventrikels der Analyse zu Grunde gelegt (Becher und Burns, 2000). Die Auswertung der segmentalen Perfusion erfolgte in Bezug auf die Kontrastmittel-Anreicherung sowie die Wiederanflutung. Die segmentale KM-Anreicherung wurde beurteilt, wenn eine homogene Anreicherung erreicht war. Falls eine unzureichende Anreicherung aus Kontrastmittel-Artefakten oder extrakardialen Ursachen heraus resultierte, galt dieses Segment als nicht zu beurteilen und wurde von der segmentalen Analyse ausgeschlossen. Die verwertbaren Segmente wurden nach 3 Punkten bewertet: 1 - normale Anreicherung, 2 – reduzierte Anreicherung, 3 – keine Anreicherung. Ein Perfusionsdefekt wurde unterstellt, sobald mindestens ein Segment im Vergleich mit anderen Segmenten auf selber Höhe und im selben Blick keine gleichmäßige Kontrastmittelanreicherung zeigte. Falls sich diese auf die basalen Segmente beschränkten, wurde eine normale Perfusion unterstellt und diese Defekte der Ultraschall-Abschwächung zugeschrieben. Entsprechend des Vergleiches der KM-Anreicherung unter maximalem Stress sowie in Ruhe wurden die Segmente nach 3 Graden bewertet: 1 - Normale Perfusion, 2 - reversibler Perfusionsdefekt, 3 - fixierter

Perfusionsdefekt (Becher und Burns, 2000). Die segmentale Wiederanflutung wurde anhand der benötigten Herzzyklen beurteilt, die zur Wiederanflutung des zerstörten Kontrastmittels notwendig waren. Diese wurden beginnend mit der ersten Diastole nach erfolgten hochenergetischen Impulsen gezählt. Die Wiederanflutung galt als erreicht, wenn die Schallintensität, welche im entsprechenden Segment vor Zerstörung der Kontrastmittel-Bläschen herrschte, wieder erreicht wurde.

Die Wiederanflutungskinetik wurde für jedes Segment unter maximaler Belastung und im Anschluss in Ruhe beurteilt. Zur statistischen Analyse der Wiederanflutung wurden Schwellenwerte für eine nicht-physiologische Perfusion bzw. reversible Perfusionsdefekte bestimmt. Falls sich in mindestens einem Segment Perfusionsdefekte zeigten, galt dies als ein Indikator für das Vorliegen einer KHK.

2.6 Quantitative Koronarangiographie

Bei allen Patienten wurde innerhalb von 15 Tagen nach Studien-Einschluss eine Koronarangiographie mittels der standardisierten Judkins-Technik durchgeführt. Diese Koronarangiogramme wurden quantitativ durch unabhängige, erfahrene und interventionell tätige Kardiologen mit Hilfe einer kommerziellen Software (CAAS II, QCA V4.1, Pie Medical Imaging B.V., Maastricht, Niederlande) beurteilt. Die quantitative Beurteilung drückt sich in Form der prozentualen Stenose des Diameters einer Koronararterie aus. Stenosen von $\geq 50\%$ Lumenreduktion galten als Schwellenwerte für eine hämodynamisch relevante Stenose.

Desweiteren wird eine Zuordnung der untersuchten Segmente entsprechend ihrer koronaren Versorgungsgebiete möglich (Abbildung 6).

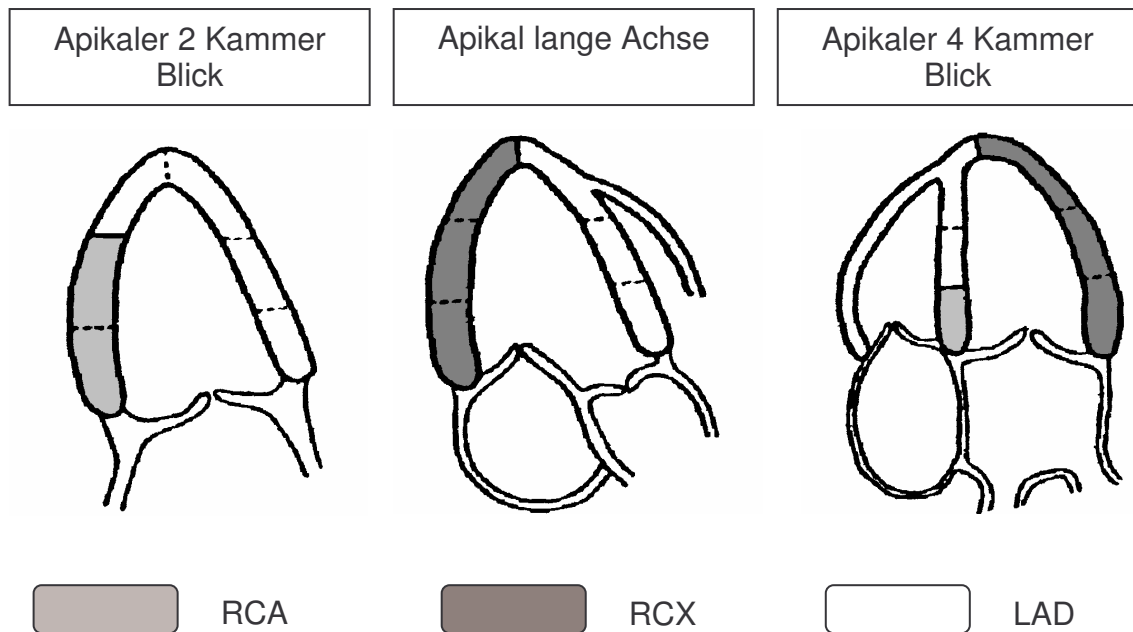


Abbildung 6 – Zuordnung koronarer Versorgungsgebiete zu den einzelnen untersuchten Segmenten

2.7 Statistische Analyse

Fortlaufende Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung erfasst, absolute Daten in Form von Häufigkeiten. Zur Bestimmung der Normalverteilung der Beobachtungen wurde der Shapiro-Wilk W Test angewandt. Die absoluten Daten wurden in Abhängigkeit von der Größe mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test bzw. des exakten Fisher-Test verglichen. Die Kappa-Statistik wurde zur Abschätzung der Übereinstimmung der Bildinterpretation herangezogen. Kappa-Werte <0.4 , ≥ 0.4 , ≥ 0.6 und ≥ 0.8 galten als schlechte, mäßige, gute bzw. sehr gute Übereinstimmung (Altmann, 1991). Differenzen galten als signifikant bei $p < 0.05$.

Zur Festlegung von Schwellenwerten der segmentalen Wiederanflutungskinetik, welche eine nicht-normale myokardiale Perfusion erkennen lässt, wurde ein 95%-Referenz-Intervall errechnet sowie ROC-Kurven gezeichnet (Metz, 1978, Solberg, 1987a und 1987b, Zweig und Campbell, 1993). Das Referenz-Intervall wurde an dem Patientenkollektiv ohne signifikante Koronarstenose errechnet, wohingegen die ROC-Kurven für alle eingeschlossenen Patienten gelten.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische und echokardiographische Ergebnisse in Ruhe

Insgesamt wurden 44 Patienten eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter betrug 57.2 ± 10 Jahre (Wertebereich 27 bis 76). Tabelle 1 stellt eine Zusammenfassung der klinischen Daten der Studienpopulation dar. Eine antianginöse Medikation wurde am Tag des Stress-Tests pausiert. 26 Patienten (59.1%) nahmen eine Medikation mit β -Blockern ein, 24 (54.5%) ACE-Hemmer, 8 (18.2%) Calcium-Antagonisten, 7 (15.9%) Nitrate und 1 Patient (2.3%) Digitalis.

Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug $60.4 \pm 7.6\%$ (Wertebereich 41 bis 74). Die Durchschnittswerte des enddiastolischen und endsystolischen Volumen betragen 108.6 ± 25.8 ml (Wertebereich 67 bis 188) bzw. 43.5 ± 15.3 ml (Wertebereich 22 bis 99).

Der durchschnittliche linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser betrug 4.4 ± 0.9 cm (Wertebereich 2.67 bis 6.14).

Parameter	(n=44)	%
Frauen / Männer	12:32	27.3:72.7
Raucher	20	45.5
Hypercholesterinämie	37	84.1
arterieller Hypertonus	26	59.1
Diabetes mellitus	3	6.8
positive Familienanamnese	24	54.5
Hyperurikämie	2	4.5
BMI \geq 30[kg/m ²]	4	9.1
Angina pectoris	28	63.6
CCS 1	7	15.9
CCS 2	18	40.9
CCS 3	2	4.5
Dyspnoe	19	43.2
NYHA 1	7	15.9
NYHA 2	23	52.3
Ischämiezeichen im Ruhe-EKG	3	6.8

Tabelle 1 - Zusammenfassung der klinischen Daten der Studienpopulation - *BMI* - *body mass index*, *CCS* - *Canadian Cardiovascular Society classification system*, *NYHA* - *New York Heart Association classification system*

3.2 Häodynamische Veränderungen unter Belastung

Tabelle 2 fasst die häodynamischen Veränderungen unter maximaler fahrradergometrischer Belastung zusammen. Bei 16 (36.4%) Patienten wurde die Belastungsuntersuchung aufgrund von neu aufgetretenen Wandbewegungsstörungen vorzeitig abgebrochen. 10 (22.7) Patienten erreichten 85% der errechneten altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz ohne Auftreten von induzierten Wandbewegungsstörungen. 11 Patienten (25%) erreichten die altersentsprechend kalkulierte Leistung, wenn auch mit einer niedrigeren, als der errechneten Ausbelastungs-Herzfrequenz. Bei 6 Patienten (13.6%) wurde die Untersuchung aufgrund von frühzeitiger peripherer muskulärer Erschöpfung abgebrochen, bei einem Patienten (2.3%) aufgrund massiver Dyspnoe.

Parameter	Werte (Mittel \pm SA)	Wertebereich
HF in Ruhe /min	72.3 \pm 10.4	54 – 98
Druck-Frequenz-Produkt in Ruhe	9390.1 \pm 1925.3	5561 - 13838
HF unter Belastung /min	125.9 \pm 17.4	90 - 158
Druck-Frequenz-Produkt unter Belastung	25496.8 \pm 5804.5	15330 - 42772
% der errechneten alters- entsprechenden HF	77.5 \pm 11.1	55.9 - 98.1
erreichte Belastung [Watt]	99.8 \pm 31.9	50 - 175
% der errechneten alters- entsprechenden Belastung [Watt]	114 \pm 43.6	55.6 - 250

Tabelle 2 - Belastungsparameter und Hämodynamik während der Ergometrie
SA - Standardabweichung, HF - Herzfrequenz

3.3 Koronarangiographie

Wenn eine 50% Stenose als Schwelle zur signifikanten Stenose zu Grunde gelegt wird, zeigte die quantitative Koronarangiographie eine koronare Herzkrankheit bei 26 Patienten: 14 Patienten mit einer 1-Gefäß-KHK, 9 Patienten mit einer 2-Gefäß-KHK sowie 3 Patienten mit einer 3-Gefäß-KHK. 19 Patienten hatten eine signifikante Stenose in der LAD, 12 Patienten in der RCX, 8 Patienten in der RCA, ein Patient hatte eine Hauptstammstenose. Die verbleibenden 18 Patienten hatten keine signifikante Koronarstenose.

3.4 Durchführbarkeit der myokardialen Kontrastmittel-Echokardiographie

Die MKE konnte bei insgesamt 42 Patienten durchgeführt werden. Zwei Patienten mussten von der Analyse ausgeschlossen werden, bei einem Patienten aufgrund einer fehlerhaften digitalen Bildspeicherung, bei einem weiteren Patienten aufgrund von technischen Problemen mit der Kontrastmittel-Schüttelpumpe. Zusammenfassend konnten somit insgesamt 756 Segmente unter Ausbelastung und nach der Erholungsphase analysiert werden. Im Vergleich zur kontrastverstärkten Wandbewegungsanalyse war die segmentale Beurteilbarkeit der Wiederanflutungskinetik unter Belastung geringer (660 vs. 629 seg, $p < 0.05$) und vergleichbar nach Erholung (618 vs. 606 seg, $p = 0.47$). Die kontrastverstärkte Wandbewegungsanalyse konnte simultan unter Stress sowie nach Erholung in 580 Segmenten (76.7%) beurteilt werden, die Wiederanflutungskinetik hingegen in 545 Segmenten (72.1%) ($p < 0.05$).

3.5 Myokardiale Kontrastmittel-Wiederanflutung – Festlegung von Schwellenwerten

3.5.1 Referenz-Intervall

Das Referenz-Intervall für die Anzahl an Herzzyklen, die für eine komplette Wiederanfüllung des Myokards mit Kontrastmittel nötig sind, wurde an dem Patientenkollektiv ohne signifikante KHK (n=17) errechnet. Von insgesamt 306 Segmenten war die Beurteilung der Wiederanflutungskinetik unter Belastung in 244 (79.7%) Segmenten möglich, nach Erholung in Ruhe in 228 (74.5%) Segmenten. Ein segmentaler Vergleich der Wiederanflutungskinetik unter Belastung und in Ruhe war in 203 Segmenten (66.3%) durchführbar. Schwellenwerte wurden festgelegt, wenn 95% der untersuchten Segmente die ursprüngliche komplette myokardiale Kontrastmittel-Füllung wieder erreicht hatten. Dies war nach 3 Herzzyklen unter Belastung (90% CI 3 bis 4) und 7 (90% CI:7 bis 8) Herzzyklen in Ruhe erreicht (Abbildung 7, Abbildung 8).

Eine Abweichung von einem oder mehr Herzzyklen galt bereits als Indikator für das Vorliegen einer stenosierenden Koronarsklerose (Abbildung 9). Im Übrigen ergab sich kein Unterschied in den Schwellenwerten in Abhängigkeit der untersuchten distalen, apikalen bzw. basalen Segmente.

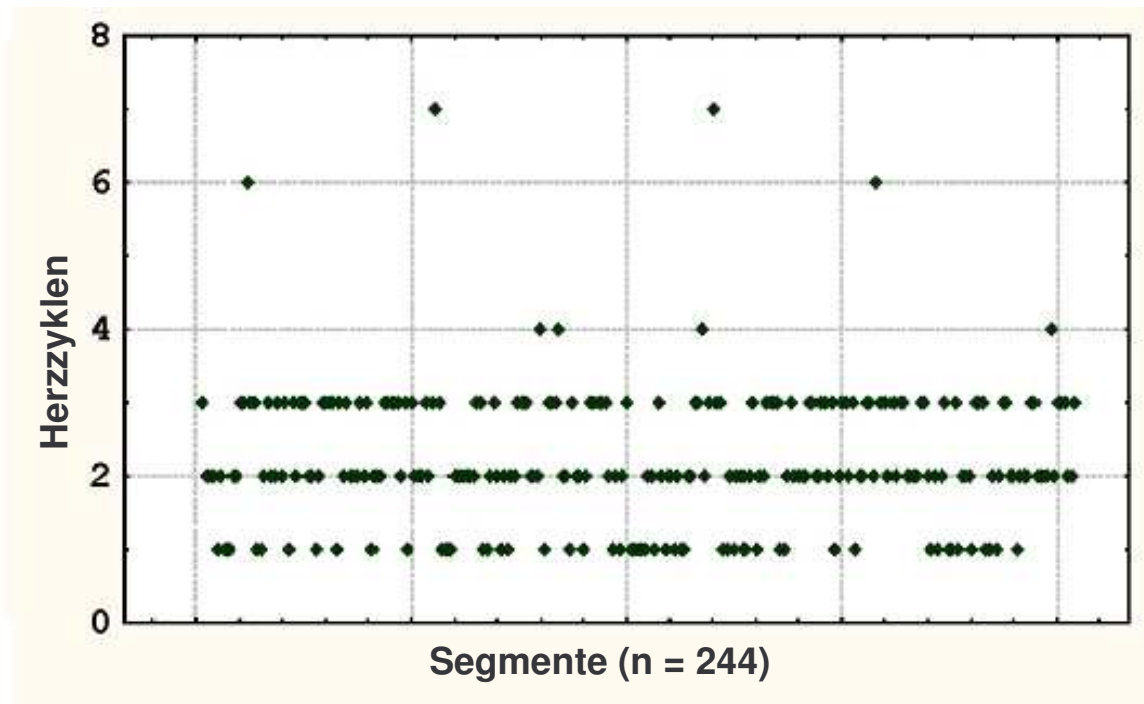


Abbildung 7 – Anzahl der Herzzyklen, die für eine komplette myokardiale Kontrastmittel-Wiederanfüllung in den einzelnen Segmenten unter maximaler Belastung benötigt wurden

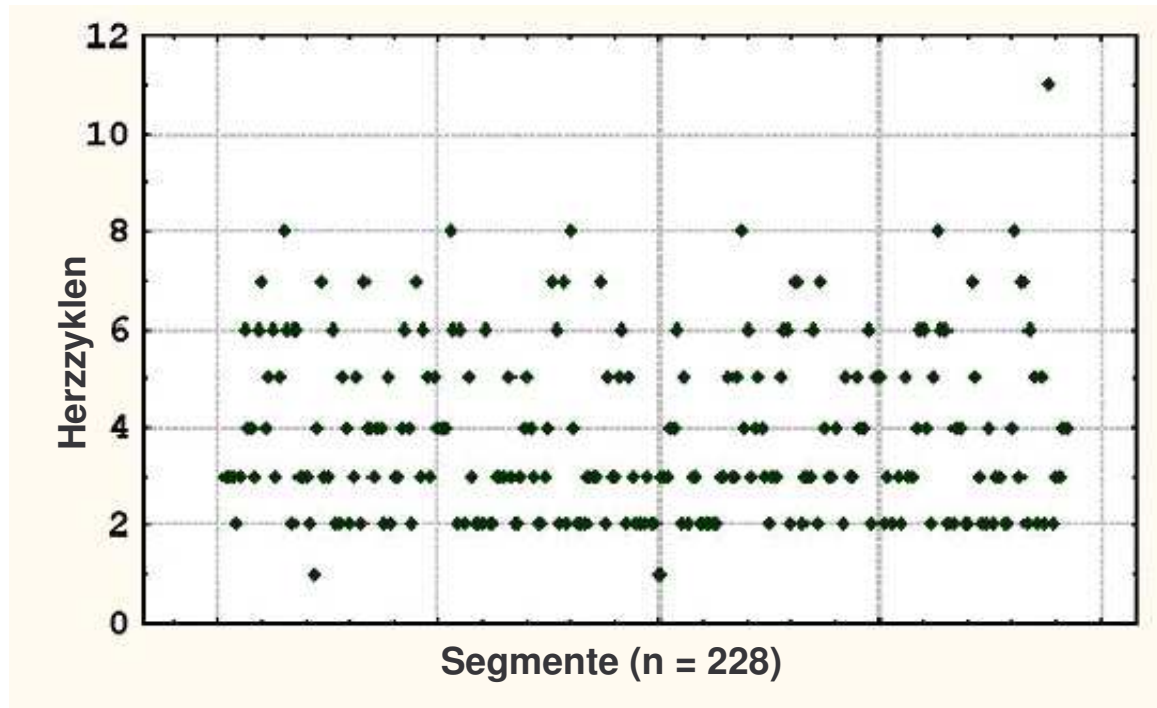


Abbildung 8 – Anzahl der Herzzyklen, die für eine komplette myokardiale Kontrastmittel-Wiederanfüllung in den einzelnen Segmenten in Ruhe benötigt wurden

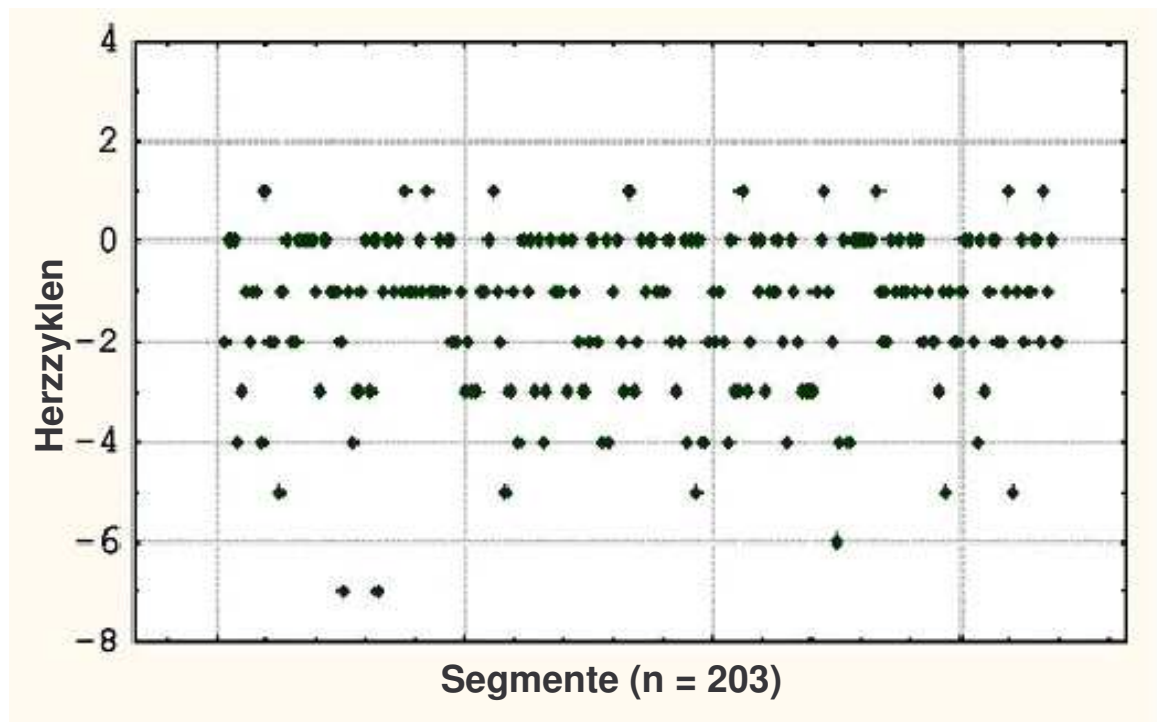


Abbildung 9 - Abweichung von einem oder mehr Herzzyklen als Indikator für das Vorliegen einer stenosierenden Koronarsklerose

3.5.2 ROC Kurven

Zur Evaluation eines quantitativen diagnostischen Tests werden die Spezifität (Anteil der korrekt klassifizierten Gesunden) und die Sensitivität (Anteil der korrekt

klassifizierten Kranken) herangezogen. Diese prävalenzunabhängigen Gütekriterien sind abhängig vom Schwellenwert und werden in der Praxis anhand von klinischen Daten geschätzt. Durchläuft der Schwellenwert den gesamten Bereich möglicher Testwerte, und wird jeweils die geschätzte Sensitivität gegen die geschätzte Spezifität aufgetragen, so entsteht die so genannte empirische ROC-Kurve (ROC Abkürzung für receiver operating characteristic).

Segmentale Wiederanflutung, definiert als die Anzahl der Herzzyklen, welche zur kompletten Wiederauffüllung von Kontrastmittel im Myokard nach initialer Zerstörung der Kontrastmittelbläschen benötigt werden, wurde bei 42 Patienten unter Belastung und nach Erholung beurteilt. Um Schwellenwerte für die Wiederanflutungskinetik, welche zuverlässig Patienten mit von Patienten ohne KHK unterscheiden lassen, festzulegen, wurden ROC-Kurven aufgezeichnet.

(Abbildung 10) zeigt die Möglichkeit, eine KHK mit verschiedenen Schwellenwerten für die Wiederanflutungskinetik festzustellen. Der Wert, welcher einen sicheren diagnostischen Schwellenwert bietet, war unter der ROC-Kurve 0.892 (95% CI 0.776 bis 1).

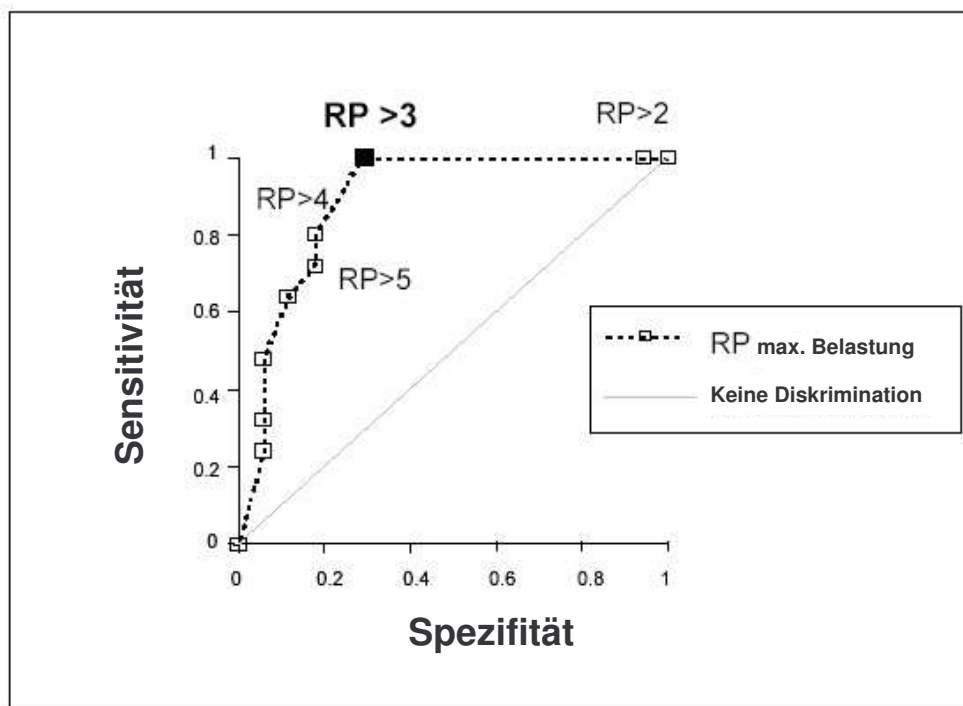


Abbildung 10 – ROC-Kurve unter Zugrundelegung verschiedener Schwellenwerte für die Wiederanflutungskinetik zur Detektion einer KHK

Wenn ein Schwellenwert von mehr als drei Herzzyklen zur Diskriminierung pathologischer Wiederanflutungskinetik herangezogen wurde, war die höchste

Genauigkeit erreicht (88.1%). Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Perfusionsdefekten betrug 100% bzw. 70.6%.

Die ROC-Kurven für die Detektion einer KHK in Bezug auf die Differenz der benötigten Herzzyklen für die Wiederanflutungskinetik unter Belastung und nach Erholung zeigt Abbildung 11.

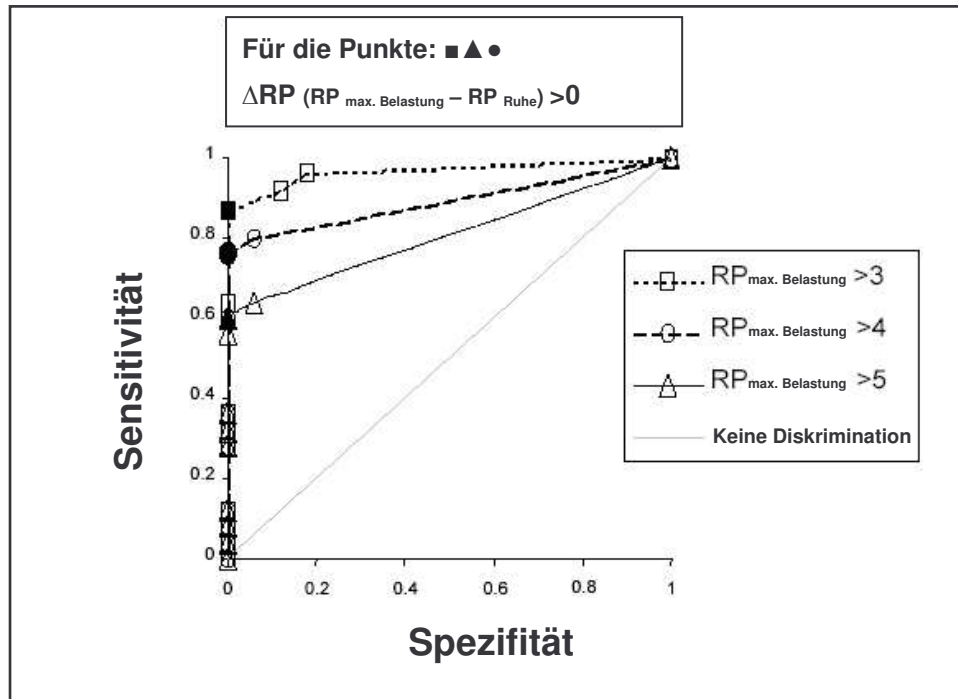


Abbildung 11 - ROC-Kurven für die Detektion einer KHK in Bezug auf die Differenz der benötigten Herzzyklen für die Wiederanflutungskinetik unter Belastung und nach Erholung

Die drei ROC-Kurven wurden für verschiedene Schwellenwerte für eine abnorme Perfusion unter Belastung (mehr als drei, vier bzw. fünf notwendige Herzzyklen für eine Kontrastmittel-Wiederanflutung unter Belastung). Der höchste Wert der Fläche unter der ROC-Kurve (0.985; 95% CI: 0.958 to 1) war erreicht, wenn >3 Herzzyklen für eine Kontrastmittel-Wiederanflutung unter Belastung einen Perfusionsdefekt demaskieren. Falls eine abnorme Perfusion erst bei einer Wiederanflutung nach 4 bzw. 5 Herzzyklen unterstellt wurde, war die Fläche unter der ROC-Kurve signifikant kleiner und erlang einen Wert von 0.887 (95% CI: 0.783 bis 0.991; $p < 0.05$) bzw. 0.798 (95% CI: 0.663 bis 0.932; $p < 0.01$).

Die höchste Genauigkeit (92.9%, kappa 0.86) zur Detektion einer KHK wurde erlangt, wenn als Schwellenwert zum einen unter Belastung die Kontrastmittel-Wiederanflutung mehr als 3 Herzzyklen benötigte und zum anderen die Differenz der benötigten Herzzyklen für eine komplette Wiederanflutung unter Belastung im

Vergleich zur Ruhe größer null war (Siehe ■ in Abbildung 6). Die Sensitivität und Spezifität für die Entscheidung dieser Schwellenwerte lag bei 88% bzw. 100%.

Die Werte für die Sensitivität und Spezifität für alle Schwellenwerte zeigt Tabelle 3.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, sind mehr als 3 Herzzyklen für eine komplette Kontrastmittel-Wiederanflutung unter Belastung notwendig, kann die myokardiale Perfusion als abnorm bezeichnet werden. Beträgt die Differenz der benötigten Herzzyklen für eine komplette Kontrastmittel-Wiederanflutung unter Belastung im Vergleich zur Ruhe mehr als null, kann ein reversibler myokardialer Perfusionsdefekt unterstellt werden. Abbildung 12 zeigt ein Beispiel für eine verspätete Wiederanflutung unter Belastung bei einer 70-jährigen Patientin mit einer signifikanten LAD-Stenose, welches einen reversiblen Perfusionsdefekt zu erkennen gibt.

$\Delta RP_{(RP \text{ Belastung} - RP \text{ Ruhe})}$ Abweichungen oberhalb des Schwellenwertes	Wiederanflutung unter maximaler Belastung					
	> 3 Herzzyklen		> 4 Herzzyklen		< 5 Herzzyklen	
	Sensitivität %	Spezifität %	Sensitivität %	Spezifität %	Sensitivität %	Spezifität %
-	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0
-3	96.0	82.4	100.0	0.0	100.0	0.0
-1	92.0	88.2	80.0	94.1	64.0	94.1
0	88.0	100.0	76.0	100.0	60.0	100.0
1	64.0	100.0	60.0	100.0	56.0	100.0
2	36.0	100.0	36.0	100.0	36.0	100.0
3	32.0	100.0	32.0	100.0	32.0	100.0
4	28.0	100.0	28.0	100.0	28.0	100.0
5	12.0	100.0	12.0	100.0	12.0	100.0
9	8.0	100.0	8.0	100.0	8.0	100.0
11	4.0	100.0	4.0	100.0	4.0	100.0
12	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0

Tabelle 3 - Detektion einer KHK unter der Annahme verschiedener Schwellenwerte $\Delta RP_{(RP \text{ Belastung} - RP \text{ Ruhe})}$ - Differenz zwischen der Anzahl der benötigten Herzzyklen für die Kontrastmittel-Wiederanflutung (Replenishment (RP)) unter Belastung und in Ruhe

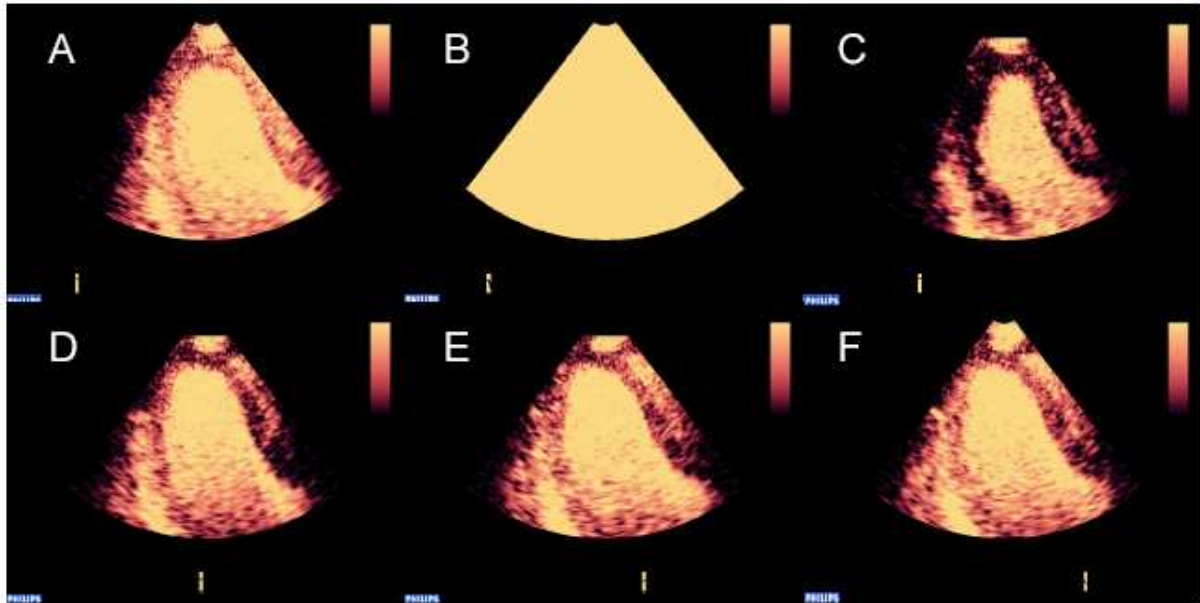


Abbildung 12 - Beispiel für eine verspätete Kontrastmittel-Wiederanflutung unter maximaler Belastung bei einer 70-jährigen Patientin mit signifikanter LAD-Stenose und reversiblen Perfusionsdefekt in den LAD-versorgten Segmenten A - *Komplette KM-Füllung in der apikal langen Achse*, C - *Insgesamt schwarz erscheinendes kontrastarmes Myokard* nach B - *Zerstörung der KM-Bläschen durch hochenergetischen Ultraschall-Impuls*. Man erkennt eine verspätete und inkomplette Kontrastmittel-Wiederanflutung Anteroseptal und im Apex-Bereich, wohingegen das posterolaterale Myokard komplett wieder aufgefüllt erscheint, und zwar zwei (D), drei (E) und vier (F) Herzzyklen nach hochenergetischem Impuls.

3.6 Identifikation reversibler Perfusionsdefekte: Wiederanflutungskinetik vs. Wandbewegungsanalyse

In der Subgruppe der 26 Patienten mit KHK (>50% Stenose), war die myokardiale Kontrastmittel-Wiederanflutungskinetik sowohl unter Belastung als auch in Ruhe in insgesamt 324 Segmenten (69.2%) beurteilbar. In 88 Segmenten zeigten sich reversible Perfusionsdefekte: 55.7% wurden einzig aufgrund der Wiederanflutungskinetik-Analyse identifiziert, 17% einzig aufgrund der qualitativen kontrastverstärkten Wandbewegungsanalyse und 36.4% durch beide Verfahren. Vergleicht man die qualitative kontrastverstärkte Wandbewegungsanalyse mit der Wiederanflutungskinetik-Analyse, so zeigte letztere signifikant mehr Segmente mit reversiblen Perfusionsdefekt auf (47 vs. 69; $p < 0.001$).

Im Vergleich beider Methoden ist die Wiederanflutungskinetik-Analyse sensitiver (88% vs. 36%; $p < 0.001$) und genauer (92.9% vs. 61.9%; $p < 0.01$). Nutzt man die Kappa-Statistik, ist die Übereinstimmung der quantitativen Koronarangiographie mit der Wiederanflutungskinetik-Analyse sehr gut (kappa 0.86), jedoch ist mit der kontrastverstärkten Wandbewegungsanalyse wenig Übereinstimmung zu finden.

4. Diskussion

4.1 Vorteile und Limitationen der Stressechokardiographie

Seit der ersten Beschreibung der Stressechokardiographie 1979 hat sich diese Untersuchungstechnik durch eine kontinuierliche Verbesserung von Bildqualität („second harmonic imaging“), Auswerteverfahren, Aufzeichnungsmöglichkeiten (digitale Bildspeicherung) und schließlich auch Myokardperfusions-Darstellung ständig verbessert.

Damit konnten die Indikationsstellung und das Einsatzspektrum der Stressechokardiographie in der Ischämiediagnostik unter Nutzung dynamischer und pharmakologischer Belastungsmodalitäten erweitert werden. Die Perfusions-Stressechokardiographie hat keine Strahlenbelastung, ist relativ preiswert, beliebig wiederholbar und schnell verfügbar.

Wichtigster Nachteil ist die Beurteilung der stressechokardiographischen Untersuchungen nach visuellen (qualitativen) Kriterien, wodurch die Reproduzierbarkeit ihrer Ergebnisse stark vom Training und der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist. Ein ausreichendes Training ist auch bei Untersuchern, die über gute Erfahrung in der Ruheeckokardiographie verfügen, notwendig (Picano et al., 1991). Die Bildqualität beeinflusst Sensitivität und Spezifität der Methode. Die Übereinstimmung mehrerer Untersucher wird durch eine unzureichende Bildqualität negativ beeinflusst (Hoffmann et al., 1996) und dürfte so Genauigkeit und Aussagekraft eines Tests und damit auch die Diagnose ungünstig beeinflussen (Marwick et al., 1992). Darüber hinaus ist trotz technischer Fortschritte die Bildqualität nicht bei allen Patienten ausreichend, um zu einer sicheren Beurteilung der stressechokardiographischen Untersuchung zu kommen.

4.2 Myokardiale Kontrastmittel-Echokardiographie

Die Entwicklung der low-power Aufzeichnungsmodalität erlaubt eine Echtzeit-Darstellung von Ultraschall-Kontrastmittel im Myokard, welches währenddessen nicht zerstört wird. Diese neue Technik, kombiniert mit der Möglichkeit der vollkommenen Zerstörung der Kontrastmittel-Bläschen mit hochenergetischen Ultraschallimpulsen, erlaubt die Beschreibung des zeitlichen Verlaufs myokardialer Kontrastmittel-Wiederanflutung (Lafitte et al., 2001b, Schlosser et al., 2001). Zuerst von Wei et al., 1998 beschrieben, folgt die Geschwindigkeit der Wiederanflutung myokardialen Kontrastmittels nach initialer Zerstörung der Kontrastmittel-Bläschen einem

monoexponentiellen Verlauf. Dieser erlaubt die Berechnung der Geschwindigkeit des Anstiegs der Signalintensität (β slope) und der maximalen myokardialen Signalintensität (Plateau A). Dessen Produkt ($A \times \beta$) repräsentiert den myokardialen Blutfluss.

Diese experimentellen Studien konnten zeigen, dass die quantitative Beurteilung dieser Parameter während MKE die Detektion einer Koronararterien-Stenose erlaubt (Lafitte et al., 2001a, Leistad et al., 2001, Leong-Poi et al., 2001, Masugata et al., 2001a und 2001b, Van Camp et al., 2003). Außerdem kann, im Vergleich zur visuellen Analyse, die quantitative MKE Patienten mit KHK genauer identifizieren (von Bibra et al., 2002).

Andererseits hat sich die klinische Anwendung quantitativer MKE als schwieriger herausgestellt als initial angenommen. Das Hauptproblem ist die Tatsache, dass trotz neuester Entwicklung in Aufzeichnungs-Modalitäten und Software, die quantitative Analyse myokardialer Perfusion eine anspruchsvolle und zeitintensive Prozedur bleibt, welche für einen täglichen klinischen Einsatz derzeit nicht geeignet ist (von Bibra et al., 2002). Folglich ist eine einfache semi-quantitative Beurteilung myokardialer Kontrastmittel-Wiederanflutungskinetik wünschenswert (Becher et al., 2002).

Die vorliegende Studie zeigt, dass die einfache Beurteilung der Anzahl der benötigten Herzzyklen, welche für die myokardiale Kontrastmittel-Wiederanflutung unter maximaler Belastung und nach anschließender Erholung benötigt werden, eine Unterscheidung von Patienten mit einer signifikanten Stenose der Koronararterien versus Patienten ohne signifikante Koronarsklerose zulässt. Des Weiteren sind zuverlässige Schwellenwerte zur Diskriminierung normal perfundierter Regionen von hypoperfundierten Regionen gefunden worden. Bemerkenswert ist, dass zwei unterschiedliche statistische Methoden (Referenz-Intervall sowie ROC-Kurvenanalyse) die Wiederanflutungskinetik-Schwellenwerte auf demselben Level festlegen. Andererseits sollte der Mangel an unterschiedlichen Schwellenwerten für die apikalen, distalen und proximalen Segmente kritisch beurteilt werden. Der Grund hierfür könnte in einer zu geringen Anzahl untersuchter Segmente in diesen drei linksventrikulären Regionen liegen (Solberg, 1987b). Folglich sollten für jeweilige Segmente unterschiedliche Wiederanflutungskinetik-Schwellenwerte in die Überlegungen mit einbezogen werden, insbesondere da Daten vorliegen, welche

zeigen, dass Eindringtiefe und Winkel des Ultraschallfensters Einfluss auf die Werte für myokardiale Wiederanflutungskinetik nehmen (Lafitte et al., 2001b).

Es wurde unterstellt, dass im Vergleich zur kontrastverstärkten Wandbewegungsanalyse, die Beurteilung der myokardialen Wiederanflutungskinetik möglicherweise geeigneter ist, hypoperfundierte Areale aufzuspüren (Becher und Burns, 2000). Jüngere experimentelle Studien lassen erkennen, dass einzelne Parameter, abgeleitet von Wiederanflutungs-Kurven nach initialer Zerstörung von Kontrastmittel, möglicherweise stenosierende Läsionen mit unterschiedlicher Sensitivität aufdecken können. In diesen experimentellen Studien war der Wert des Signalanstiegs (Parameter β) sensitiver in der Beurteilung des Vorliegens signifikanter Läsionen als die maximale Plateau-Signal-Intensität (Parameter A) (Lafitte et al., 2001a, Masugata et al., 2001a und 2001b). Die Daten dieser Studie korrespondieren gut mit den genannten Ergebnissen und zeigen, dass die semi-quantitative Wiederanflutungskinetik-Analyse möglicherweise sensitiver und akkurater in der Detektion der KHK ist als die qualitative kontrastverstärkte Wandbewegungsanalyse. Dennoch könnte die Analyse der Wiederanflutungskinetik im Vergleich zur kontrastverstärkten Wandbewegungsanalyse seltener beurteilt werden, da es technisch anspruchsvoller ist, qualitativ gute Aufzeichnungen aufeinander folgender Herzzyklen in der selben Schnittebene zu gewinnen (Tiemann et al., 1999, Wei et al., 1998a und 1998b). Alle Bewegungen des Patienten bzw. des Schallwandlers, welche insbesondere unter maximaler Belastung auftreten, verschlechtern die Durchführbarkeit der Untersuchungstechnik.

Entsprechend Bayes' Theorem hängt die Leistungsfähigkeit eines diagnostischen Tests direkt von der Anzahl der Patienten mit dem zu untersuchenden Kriterium (hier: KHK) ab. Diese Leistungsfähigkeit schlägt sich somit in einer höheren Anzahl falsch positiver oder falsch negativer Ergebnisse wieder (Diamond und Forrester, 1979, Douglas 1997).

Konsequenterweise müssten aus dieser theoretischen Sicht nur Patienten mit einer mittelmäßigen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK mittels MKE untersucht werden (Gibbons et al., 1999). Es ist bekannt, dass der diagnostische Wert eines Stress-Test am höchsten bei Patientin mit einer mittelmäßigen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK ist, am kleinsten bei Patienten mit hoher oder niedriger Wahrscheinlichkeit für eine KHK (Cheitlin et al., 2003). Die vorliegende Studie dient zunächst dazu, die diagnostische Genauigkeit der Echtzeit-

MKE bei Patienten mit durchschnittlicher Wahrscheinlichkeit für eine KHK zu beurteilen. Die vorliegenden Daten zeigen, dass Echtzeit-Kontrast-Fahrrad-Stressechokardiographie unter i.v.-Applikation lungengängiger Ultraschallkontrastmittel (Sonovue®) dazu geeignet ist, eine qualitative kontrastverstärkte Wandbewegungsanalyse sowie eine semiquantitative Wiederanflutungskinetik-Analyse durchzuführen und des weiteren äußerst präzise Patienten mit einer KHK von Patienten ohne signifikante Diameterstenose zu unterscheiden. Diese hohe Übereinstimmung zur quantitativen Koronarangiographie untermauert frühere Ergebnisse, dass diese neue Technik die nichtinvasive Diagnostik der signifikanten Koronarstenose verbessern kann (Cwajg et al., 2000, Porter et al., 2001, Shimoni et al, 2001).

4.3 Limitation der Koronarangiographie

Obgleich die Koronarangiographie als Goldstandard der KHK-Diagnostik gilt, hat auch sie Limitationen, wenn es zu entscheiden gilt, ob eine mittelgradige Stenose hämodynamisch relevant ist.

5. Zusammenfassung

5.1 Hintergrund

Ziel der Studie war es, Schwellenwerte zur semi-quantitativen Analyse der Kontrastmittel-Wiederanflutung während konventioneller Fahrrad-Stressechokardiographie zur zuverlässigen Vorhersage einer koronaren stenosierenden Herzerkrankung zu bestimmen.

5.2 Methode

44 für eine Koronarangiographie vorgesehene Patienten unterliefen eine konventionelle Fahrrad-Stress-Echokardiographie. In derselben Untersuchungssitzung wurde unter maximaler Ausbelastung sowie nach anschließender Erholungsphase in Ruhe eine myokardiale Kontrastmittel-Echokardiographie unter kontinuierlicher Kontrastmittel-Infusion (Sonovue®) angeschlossen. Eine qualitative kontrastverstärkte Wandbewegungsanalyse sowie eine semi-quantitative Analyse der Myokardperfusion wurden für jedes der linksventrikulären Segmente in jedem apikalen Blick durchgeführt.

5.3 Ergebnisse

Die kontrastverstärkte Wandbewegungsanalyse sowie die Myokardperfusion wurden bei 42 Patienten beurteilt. Im Vergleich zur kontrastverstärkten Wandbewegungsanalyse war die segmentale Beurteilbarkeit der Myokardperfusion unter maximaler Belastung geringer (660 vs. 629 Segmente, $p < 0.05$), in der sich anschließenden Erholungsphase vergleichbar. (618 vs. 606 Segmente, $p = 0.47$). Errechnete Schwellenwerte zur semi-quantitativen Detektion der Myokardperfusion (KM-Wiederanflutung nach >3 Herzaktionen, keine Differenz der Dauer der myokardialen Reperfusion eines Segmentes unter maximaler Belastung bzw. in Ruhe) vorausgesetzt, konnte eine präzise Vorhersage (93%, $\kappa = 0.86$) einer zugrunde liegenden KHK getroffen werden.

5.4 Schlussfolgerung

Die Echtzeit-Kontrast-Fahrrad-Stressechokardiographie unter i.v.-Applikation lungengängiger Ultraschallkontrastmittel (Sonovue®) ist in der Praxis durchführbar und dazu geeignet, zuverlässig Patienten mit einer stenosierenden koronaren Herzerkrankung aufzudecken. Der hohe diskriminierende Wert der myokardialen

Kontrastmittelechokardiographie resultiert überwiegend aus der hohen Genauigkeit der Kontrastmittel-Wiederanflutungskinetik. Im Vergleich zur kontrastverstärkten Wandbewegungsanalyse ist die Beurteilung der notwendigen Anzahl von Herzzyklen bis zur kompletten Wiederauffüllung des Myokard mit Kontrastmittel nach initialer Zerstörung der Kontrastmittel-Bläschen mit hochenergetischem Ultraschallimpuls, signifikant sensitiver und genauer in der Detektion myokardialer Perfusionsdefekte. Ferner sind zuverlässige Schwellenwerte beschrieben, um die Beurteilung myokardialer Perfusion in der klinischen Praxis zu vereinfachen und zu verfeinern.

6. Literaturverzeichnis

Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. London: Chapman and Hall, 1991

Becher H, Burns PN. Handbook of Contrast Echocardiography Left ventricle function and myocardial perfusion. Frankfurt - New York: Springer Verlag, 2000

Becher H, Tiemann K, Kuntz-Hehner S, Omran H, Schlosser T. Diagnostic impact of contrast echocardiography for assessment of left ventricle function and myocardial perfusion in patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2002; 4:C12-C21

Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antmann EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russel RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). Circulation 2003; 108:1146-1162

Cwajg J, Xie F, O'Leary E, Kricsfeld D, Dittrich H, Porter TR. Detection of angiographically significant coronary artery disease with accelerated intermittent imaging after intravenous administration of ultrasound contrast material. Am Heart J 2000; 139:675-683

Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. N Engl J Med 1979; 300:1350-1358

Douglas PS. Is noninvasive testing for coronary artery accurate? Circulation 1997; 95:299-302

Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Piña IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104:1694-1740

Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WC, Froelicher VF, Mark DB, Marwick TH, McCallister BD, Thompson PD, Winters WL, Yanowitz FG. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:260-315

Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grundwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Garnder TJ, Garson A Jr, Russel RO, Ryan TJ, Smith SC. ACC/AHA/ACP/ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:2092-2197

Hoffmann R, Lethen H, Marwick T. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:330-336

Hope SD, Chen CT, Burns PN. Pulse inversion Doppler: A new method for detecting nonlinear echos from microbubble contrast agent. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect, Freq Contr* 1999; 46:372-382

Kaul S. Echocardiography in coronary artery disease. *Curr Probl Cardiol* 1990; 15:235-298

Lafitte S, Masugata H, Peters B, Togni M, Strachan M, Kwan OL, DeMaria AN. Comparative Value of Dobutamine and Adenosine Stress in the Detection of Coronary Stenosis With Myocardial Contrast Echocardiography. *Circulation* 2001a; 103:2724-2730

Lafitte S, Masugata H, Peters B, Togni M, Strachan M, Yao B, Kwan OL, DeMaria AN. Accuracy and reproducibility of coronary flow rate assessment by real-time contrast echocardiography: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Echocardiogr* 2001b; 14:1010-1019

Leistad E, Ohmori K, Peterson TA, Christensen G, DeMaria AN. Quantitative assessment of myocardial perfusion during graded coronary artery stenoses by intravenous myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:624-631

Leong-Poi H, Le E, Rim SJ, Sakuma T, Kaul S, Wei K. Quantification of myocardial perfusion and determination of coronary stenosis severity during hyperemia using real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001; 14:1173-1182

Marwick TH, Nemecek JJ, Pashkow FJ. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. *J Am Cardiol* 1992; 19:74–81

Masters AM. The two-step test of myocardial function. *Am Heart J* 1935 495-510

Masugata H, Lafitte S, Peters B, Strachan GM, DeMaria AN. Comparison of real-time and intermittent triggered myocardial contrast echocardiography for quantification of coronary stenosis severity and transmural perfusion gradient. *Circulation* 2001a; 104:1550-1556

Masugata H, Peters B, Lafitte S, Strachan GM, Ohmori K, DeMaria AN. Quantitative assessment of myocardial perfusion during graded coronary stenosis by real-time myocardial contrast echo refilling curves. *J Am Coll Cardiol* 2001b; 37:262-269

Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978; 8:283-298

Mor-Avi V, Caiani EG, Collins KA, Korcarz CE, Bednarz JE, Lang RM. Combined assessment of myocardial perfusion and regional left ventricular function by analysis of contrast-enhanced power modulation images. *Circulation* 2001; 104:352-357

Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med* 1997; 102:350-356

Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:666–669

Porter TR, Li S, Jiang L, Grayburn P, Deligonul U. Real-time visualization of myocardial perfusion and wall thickening in human beings with intravenous ultrasonographic contrast and accelerated intermittent harmonic imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:266-271

Porter TR, Xie F, Silver M, Kricsfeld D, O'Leary E. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:748-753

Schlosser T, Pohl C, Veltmann C, Lohmaier S, Goenechea J, Ehlgen A, Koster J, Bimmel D, Kuntz-Hehner S, Becher H, Tiemann K. Feasibility of the flash-replenishment concept in renal tissue: which parameters affect the assessment of the contrast replenishment? *Ultrasound Med Biol* 2001 Jul; 27:937-944

Schneider M. Bubbles in echocardiography: climbing the learning curves. *Eur J Echocardiography* 2002; 4:C3-C7

Shimoni S, Zoghbi WA, Xie F, Kricsfeld D, O'Leary E. Real-time assessment of myocardial perfusion and wall motion during bicycle and treadmill exercise echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:741-747

Sigwart, U. et al. Ischemic advance during coronary artery balloon obstruction. In: Ruttishauser W, Roskamm H (Hrsg.): Silent myocardial ischemia. Berlin: Springer, 1984

Solberg HE. Approved Recommendation (1986) on the Theory of Reference Values. Part 1. The Concept of Reference Values. J Clin Chem Clin Biochem 1987a; 25:337-342

Solberg HE. Approved Recommendation (1987) on the Theory of Reference Values. Part 5. Statistical Treatment of Collected Reference Values. Determination of Reference Limits. J Clin Chem Clin Biochem 1987b; 25:645-656

Statistisches Bundesamt 2004: Sterbefälle je 100.000 Einwohner. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes und Todesursachenstatistik; vom 04.02.2004

Tauchert M, Behrenbeck DW, Hoetyel J, Hilger H. Ein Neuer Pharmakologischer Test zur Diagnose der Koronarinsuffizienz. Deutsche Medizin Wochenschrift 101 (1976), 37–42

Tiemann K, Lohmeier S, Kuntz S, Koster J, Pohl C, Burns P, Porter TR, Nanda NC, Luderitz B, Becher H. Real-Time Contrast Echo Assessment of Myocardial Perfusion at Low Emission Power: First Experimental and Clinical Results Using Power Pulse Inversion Imaging. Echocardiography 1999; 16:799-809

Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. Circulation 1998a; 97:473-483

Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Basis for detection of stenosis using venous administration of microbubbles during myocardial contrast echocardiography: bolus or continuous infusion? J Am Coll Cardiol 1998b; 32:252-260

White CW, Wright CB, Doty DB. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984; 310:819–824

Van Camp G, Ay T, Pasquet A, London V, BOI A, Gisellu G, Hendrickx G, Rafter P, Melin JA, Vanoverschelde JL. Quantification of myocardial blood flow and assessment of its transmural distribution with real-time power modulation myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:263-270

von Bibra H, Bone D, Niklasson U, Eurenus L, Hansen A. Myocardial contrast echocardiography yields best accuracy using quantitative analysis of digital data from pulse inversion technique: comparison with second harmonic imaging and harmonic power Doppler during simultaneous dipyridamole stress SPECT studies. *Eur J Echocardiogr* 2002; 3:271-282

Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin chem* 1993; 39:561-577