

**„Die Echokardiographie in der Diagnostik der  
Herzinsuffizienz –  
Ischämie, Vitalität und Hämodynamik“**

**HABILITATIONSSCHRIFT**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach  
Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt Universität zu Berlin

von

Herrn ***Dr. med. Adrian Constantin Borges***

Geboren am 10. November 1964 in Berlin

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Mlynek

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. P. Hanrath
2. Prof. Dr. Helene von Bibra

Eingereicht: Februar 2002

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>HETEROGENITÄT DER NORMALEN REGIONALEN WANDBEWEGUNG .</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>STRESS-ECHOKARDIOGRAPHIE – DIAGNOSTIK VON ISCHÄMIE UND VITALITÄT .....</b>	<b>8</b>
3.1	DIPYRIDAMOL UND DOBUTAMIN STRESS-ECHO .....	8
3.2	STRESS-ECHO VOR HOCHRISIKO-KORONARANGIOPLASTIE .....	11
<b>4</b>	<b>KONTRAST-ECHOKARDIOGRAPHIE .....</b>	<b>13</b>
4.1	SICHERHEIT DER KONTRAST-ECHOKARDIOGRAPHIE.....	13
4.2	NACHWEIS VITALEN MYOKARDS NACH AKUTEM INFARKT .....	14
<b>5</b>	<b>GEWEBE-DOPPLER ECHOKARDIOGRAPHIE.....</b>	<b>15</b>
5.1	TRACKING-ECHOKARDIOGRAPHIE –VALIDIERUNG MITTELS MRT .....	15
5.2	TRACKING ECHOKARDIOGRAPHIE ZUR OBJEKTIVEN BEURTEILUNG VON KINETIKSTÖRUNGEN.....	16
<b>6</b>	<b>BEDEUTUNG DER 3D ECHOKARDIOGRAPHIE.....</b>	<b>17</b>
6.1	TECHNIK UND VALIDIERUNG DER 3 D ECHOKARDIOGRAPHIE .....	17
6.2	PRÄOPERATIVE ANWENDUNG DER 3 D ECHOKARDIOGRAPHIE.....	18
<b>7</b>	<b>INTRAVASKULÄRER ULTRASCHALL (IVUS) DER PULMONALARTERIEN .....</b>	<b>19</b>
7.1	WANDAUFBAU UND PULSATILITÄT UND VASODILATION BEI GESUNDEN.....	19
7.2	WANDSTRUKTUR UND GESTÖRTE VASODILATATION BEI PULMONALER HYPERTONIE	
	20	
<b>8</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>21</b>
<b>9</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>43</b>
	<b>LITERATUR.....</b>	<b>52</b>
	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>70</b>

**EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....71**

## 1 Einleitung

Die Ultraschalldiagnostik des Herzens ist eine der wichtigsten nichtinvasiven Diagnostikmethoden in der Kardiologie und zeichnet sich durch ein hohes zeitliches (bis zu maximal 70-90 Bilder pro sec im B-Bild und bis zu 1800 Bilder pro sec im M-Mode) und örtliches Auflösungsvermögen (axiale Auflösung von 1-2 mm), schnelle und breite praktische Verfügbarkeit und Mobilität, bei gleichzeitiger großer diagnostischer Genauigkeit aus. Die Bedeutung der Echokardiographie leitet sich aus den Möglichkeiten der gemeinsamen Untersuchung und Charakterisierung von Morphologie und Funktion ab (6). Die zuverlässige Bestimmung von Dimensionen, von Hypertrophie, der links- und rechtsventrikulären Funktion, von Parametern der diastolischen Funktion und die Kennzeichnung von Klappenmorphologie und –funktion bilden die Grundlage für die Diagnostik fast aller Entitäten in der Kardiologie und erleichtern eine klinische Einschätzung des Patienten und seiner Prognose .

Seitdem Dr. Inge Edler und Dr. Carl Hellmuth Hertz 1949 erstmals mittels M-Mode Technik das Bild einer menschlichen Mitralklappe ableiteten, nahm die Echokardiographie eine sprunghafte Entwicklung (131). Mit Einführung der Stress-Echokardiographie unter ergometrischer oder pharmakologischer Belastung und der Kontrast-Echokardiographie ist es möglich geworden, durch den Nachweis von Kontraktionsstörungen und die Darstellung einer regionaler kontraktilen Reserve sowie mit der direkten Darstellung der myokardialen Mikroperfusion eine zuverlässige Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik durchzuführen. Neben der Magnetresonanztomographie ist die Kontrast-Echokardiographie die einzige Methode, die die transmurale Ausdehnung einer Myokardnarbe bestimmen kann (61).

Das große diagnostische Spektrum der transthorakalen Echokardiographie wird nur durch die Magnetresonanztomographie erreicht, die besonders auf dem wissenschaftlichen Gebiet ein konkurrierendes Verfahren in der Kardiologie darstellt. Die Magnetresonanztomographie ermöglicht die nichtinvasive Darstellung von Koronargefäßen und Gefäßwandstrukturen (21) zusammen mit der Darstellung von anderen kardialen Strukturen und der Quantifizierung der Myokardperfusion. Sie wird allerdings aufgrund der wesentlich höheren Kosten,

des größeren apparativen Aufwandes, der eingeschränkten Verfügbarkeit, der Ortsgebundenheit und der eingeschränkten Anwendbarkeit bei Patienten mit Herzschrittmachern und automatischen implantierbaren Kardiodéfibrillatoren limitiert. Deshalb ist es besonders wichtig, alternativ die Möglichkeiten der Echokardiographie als breit einsetzbare diagnostische Methode weiterzuentwickeln und die Möglichkeiten besonders der Quantifizierung, Objektivierung und Reproduzierbarkeit zu erhöhen. Zusätzlich bietet die Echokardiographie auch zunehmend therapeutische Optionen: Durch die Entwicklung der Gentherapie ist eine gezielte Freisetzung von Vektoren im Myokard durch die Kontrast-Echokardiographie möglich geworden.

Die intravasale Ultraschalldiagnostik und intravasalen Doppler-Flußmessungen erlauben die genaue morphologische Untersuchung des Gefäßes und die Bestimmung der myokardialen und koronaren Flussreserve, eine zunehmend wichtige Entscheidungshilfe in der Herzkatheterdiagnostik und –therapie. Ein neues Indikationsgebiet stellt der Pulmonalkreislauf dar. Hier können Veränderungen von Gefäßarchitektur bei pulmonaler Hypertonie und intravasale Thromben diagnostiziert werden. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit der invasiven Testung der Gefäßreagibilität unter vasodilatatorisch wirksamen Pharmaka. Es existieren aber derzeit nur sehr eingeschränkte Erfahrungen auf diesem Gebiet. Die Invasivität dieses Verfahrens und die hohen Kosten limitieren auch in der Zukunft den Einsatz der intravasalen Echokardiographie.

Die Entscheidung für einzelne therapeutische Optionen (konservative vs. kardiochirurgische Therapie, Vorbereitung zur Herztransplantation und /oder zur Herz-Assist Implantation) verlangt eine individuelle Charakterisierung der Situation und Prognose des Patienten. Dabei leistet die Echokardiographie einen umfassenden Beitrag. Die vorliegende Habilitationsschrift beinhaltet Untersuchungen auf dem Gebiet der Echokardiographie bei Patienten mit verschiedenen Herzerkrankungen. Sie legt den Schwerpunkt auf die Problematik der Herzinsuffizienz mit der Diagnostik von Ischämie, myokardialer Vitalität und hämodynamischen Parametern. Es werden die Möglichkeiten der Diagnostik von Morphologie und Funktion als eine komplexe Einheit untersucht. Dabei werden auch auf neue Techniken der Kontrast-Echokardiographie und des Gewebe-

Dopplers eingegangen und die Bedeutung in der zukünftigen Diagnostik bei Patienten mit Herzinsuffizienz diskutiert.

## 2 Heterogenität der normalen regionalen Wandbewegung

Die Stress-Echokardiographie ist ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. Die Ursachen für falsch positive Ergebnisse (d.h. stressechokardiographisch positiver Befund bei normalen epikardialen Koronargefäßen in der Angiographie) sind komplex und unterschiedlich pathophysiologisch erklärbar. Die jeweiligen Auswerte-Kriterien besitzen einen wichtigen Einfluß auf die diagnostische Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Stress Echokardiographie. Die Analyse erfolgt semiquantitativ und subjektiv und die Kenntnis möglicher heterogener Reaktionen einzelner Wandregionen wird nur begrenzt einbezogen. Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass die regionale systolische Wanddickenzunahme wesentlich von der Wanddicke beeinflusst wird. Systematische Untersuchungen am Menschen bei Stress-Echokardiographie fehlten bisher.

Deshalb erfolgte anhand von 223 Patienten, die klinisch indiziert zur Dobutamin-Stress-Echokardiographie überwiesen wurden, eine Selektion von Patienten ohne Anhalt für eine kardiovaskuläre Erkrankung. Es erfolgte eine quantitative Auswertung der zweidimensionalen Echokardiographie mit einer Analyse der regionalen systolischen Wanddickenzunahme.

Es zeigte sich eine Heterogenität der regionalen systolischen Wanddickenzunahme bei kardiovaskulär gesunden Patienten oder Probanden, die durch Dobutamin ausgelöst oder verstärkt werden kann. Dies konnte insbesondere für die inferiore Wand nachgewiesen werden. Für die Interpretation von Stress-Echokardiographieuntersuchungen ist dieser Nachweis von praktischer Bedeutung.

**A.C.Borges**, A. Pingitore, A. Cordovil, R. Sicari, G. Baumann and E. Picano. Heterogeneity of left ventricular regional wall thickening following dobutamine infusion in normal human subjects. A quantitative two-dimensional echocardiographic study. *Eur Heart J* 1995; 16: 1726-1730

### **3 Stress-Echokardiographie – Diagnostik von Ischämie und Vitalität**

Die Stress-Echokardiographie ist eine Methode innerhalb der Echokardiographie, die einen besonderen Schwerpunkt auf funktionelle Aspekte in der Kardiologie legt. Mit hoher klinischer Zuverlässigkeit ist sie heute in der Lage, regionale myokardiale Ischämie und Vitalität zu diagnostizieren. Anliegen dieses Abschnittes ist es zu demonstrieren, inwieweit die pharmakologische Stress-Echokardiographie ihren Wert in der Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik besitzt und bei speziellen Patientengruppen eine prognostische Einschätzung erlaubt sowie hilfreich für die weitere Therapieplanung sein kann.

#### **3.1 Dipyridamol und Dobutamin Stress-Echo**

Die Anwendung der Dobutamin und Dipyridamol Stress-Echokardiographie in der Vitalitäts- und Ischämiediagnostik gilt aus heutiger Sicht als etabliert. Um dies zu erreichen, waren systematische Untersuchungen an verschiedenen Patientengruppen notwendig, die nicht nur die Stress-Echokardiographie in Rahmen von Multicenter-Studien umfasste, sondern auch die Verlaufsbeobachtung und Datenerfassung von Patienten über mehrere Monate.

Thallium-Myokardszintigraphie und pharmakologische Stress-Echokardiographie sind in der Lage, vitales Myokard nachzuweisen. Thallium wird bei intakter Membranfunktion als ein Kation aktiv intrazellulär aufgenommen und markiert auf diesem Weg vitales Myokardgewebe. Der Nachweis von Vitalität mittels pharmakologischer Stress Echokardiographie basiert auf der Stimulation einer kontraktile Reserve des kinetikgestörten Myokards. Durch den unterschiedlichen Wirkmechanismus mit der Wirkung des Dobutamins auf Beta-1-Rezeptoren im niedrigen Dosisbereich und die Wirkung des Dipyridamols indirekt auf die A<sub>2</sub>-Rezeptoren sollte eine Kombination beider Substanzen sinnvoll sein, da auf unterschiedliche Weise die kontraktile Reserve potentiell erholungsfähigen Myokards detektiert werden kann. Dieser Effekt konnte in klinischen Studien anhand verschiedener Patientengruppen im Rahmen internationaler Multicenter-Studien nachgewiesen werden.

Bei Patienten mit ischämisch bedingter Herzinsuffizienz und erheblich reduzierter



linksventrikulärer Ejektionsfraktion erwies sich der mittels pharmakologischer Stress-Echokardiographie geführte Nachweis vitalen Myokards als ein bedeutsamer prognostischer Faktor. Patienten mit dem Nachweis vitalen Myokards, die einer Revaskularisation unterzogen wurden, hatten eine bessere Prognose im Vergleich zu den Patienten ohne Nachweis vitalen Myokards. Die Kombination von Dipyridamol und Dobutamin in der Vitalitätsdiagnostik erhöht die diagnostische Genauigkeit, insbesondere die Spezifität ist im Vergleich zur Thallium-Myokardscintigraphie deutlich erhöht. Daraus ergibt als Schlussfolgerung folgendes Konzept: Bei leichter myokardialer Schädigung lässt sich entweder durch niedrige Dosis von Dobutamin oder Dipyridamol eine kontraktile Reserve nachweisen und diese Regionen zeigen nach Revaskularisation eine gute Erholung ihrer regionalen kontraktilen Funktion.

Bei Myokardregionen mit einer deutlich schwereren Schädigung ist nur durch eine kombinierte Gabe von Dipyridamol und Dobutamin eine kontraktile Reserve nachweisbar, dies ist dann bei anhaltender Störung auch nicht mehr möglich. Diese Segmente zeigen bei intakter Membranfunktion noch eine Thallium-Markierung. Eine Erholung der regionalen Kontraktilität nach Revaskularisation ist sehr unwahrscheinlich. Eine positive Bedeutung bezüglich des linksventrikulären Remodellings mit Verhinderung der Ausbildung eines Aneurysmas und weiterer Dilatation ist vorstellbar, jedoch in Studien nicht systematisch nachgewiesen.

In einer weiteren Untersuchung wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie der prognostische Wert einer Stress-Echokardiographie nach akutem Myokardinfarkt bestimmt und deren Bedeutung in der weiteren Therapieplanung. Bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ist der Nachweis vitalen Myokards von prognostischer Bedeutung (positiver Wert), bei normaler Ejektionsfraktion ist der Nachweis vitalen, ischämisch gefährdeten Myokards von negativer prognostischer Bedeutung. Zu der Frage der prognostischen Relevanz eines Ischämienachweises kurz nach akutem Myokardinfarkt konnten im Rahmen eigener Untersuchungen, durch die EPIC (Echo Persantine International Cooperative) Studie, in einem großen Patientenkollektiv in einem multizentrischen, prospektiven Design an über 1000 Patienten die Bedeutung und Möglichkeiten der Stress-Echokardiographie verdeutlicht werden.

In einer kleineren Studie untersuchten wir einen anderen interessanten Aspekt der Dipyridamol Stress-Echokardiographie: Die Auslösung einer myokardialer Ischämie bewirkt Veränderungen des autonomen Nervensystems mit Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität sowie der RR- und QT-Variabilität, die sich mit Hilfe von hochauflösender und Average-Technik darstellen lassen und somit Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Ischämiereaktion demonstrieren.

*Picano E, Lattanzi F, Sicari R, Silvestri O, Polimenio S, Pingitore A, Petix N, Margaria F, Magaia O, Mathias W Jr, Lowenstein J, Minardi G, Coletta C, **Borges A**. Role of stress echocardiography in risk stratification early after an acute myocardial infarction. Eur Heart J 1997; 18: 78-86*

*Sicari R, Varga A, Picano E, **Borges AC**, Gimelli A, Marzullo P. Comparison of combination of dipyridamole and dobutamine echocardiography with thallium scintigraphy to improve viability detection. Am J Cardiol 1999; 83: 6-10.*

*Theres H, Romberg D, Leuthold T, **Borges AC**, Stangl K, Baumann G. Autonomic effects of dipyridamole stress testing on frequency distribution of RR and QT interval variability. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21: 2401-2406.*

*Sicari R, Ripoli A, Picano E, **Borges AC**, Varga A, Mathias W. The prognostic value of myocardial viability recognized by low dose dipyridamole echocardiography in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. Eur Heart J 2001; 22: 803-804.*

### 3.2 Stress-Echo vor Hochrisiko-Koronarangioplastie

Für eine Subpopulation von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie bestanden aus verschiedenen Gründen (operationstechnisch, altersbedingt, reduzierter Allgemeinzustand oder schwerwiegende Begleiterkrankungen) nur sehr eingeschränkte oder keine operativen Revaskularisationsmöglichkeiten. Die Entwicklung von perkutanen Herz-Lungen-Assist Systemen ermöglichte es, diese Patienten einer perkutanen Koronar-Angioplastie Methode zu unterziehen. Die Stress-Echokardiographie bildet dabei in der Zukunft einen diagnostischen Baustein in der komplizierten Entscheidungsfindung zwischen konservativer oder operativer Therapie in Form von Herz-Transplantation oder Implantation eines Assist-Systems bzw. perkutanen Revaskularisationsmöglichkeiten.

In sehr enger Kooperation mit der Klinik für Herzchirurgie der Charité erfolgte die systematische Therapie einer solchen Patientengruppe im Rahmen einer prospektiven Untersuchung. Die Patienten wurden einer pharmakologischen Stress-Echokardiographie und einer Thallium-Myokardszintigraphie unterzogen. Außerdem wurden funktionelle Untersuchungen in Form der Spiroergometrie durchgeführt, um ein objektives Maß der funktionellen Veränderungen der Herz-Kreislaufsituation der Patienten zu erhalten.

Dabei ergab sich für die Stress-Echokardiographie in kombinierter niedrig dosierter Form mittels Dipyridamol und Dobutamin eine sehr spezifische Nachweismöglichkeit vitalen Myokards bei „hibernating“- Myokard. Die relativ niedrige Sensitivität der alleinigen Dobutamin- bzw. alleinigen Dipyridamol Stress-Echokardiographie konnte durch die Kombination beider Pharmaka in einem Test ausgeglichen werden.

*Waldenberger FR, **Borges A**, Schubel J, Baumann G, Konertz W. Haemodynamic changes in patients undergoing high-risk PTCA under protection of transfemoral heart-lung machine support with centrifugal pumps. Int J Artif Organs 1998; 21: 809-813.*

**Borges AC**, Waldenberger FR, Wolf C, Reindl I, Habedank D, Haisjakel H, Kox WJ, Konertz W, Baumann G, Kleber FX. Percutaneous high-risk angioplasty with prophylactic cardiopulmonary support. *Z Kardiol* 1996; 85: 21-28.

**Borges AC**, Richter WS, Witzel M, Witzel C, Grohmann A, Baumann G. Combined dipyridamole and dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: Comparison with thallium uptake in patients after percutaneous transluminal revascularization under circulatory support. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1057-1064.

## 4 Kontrast-Echokardiographie

### 4.1 Sicherheit der Kontrast-Echokardiographie

Der Einsatz von Ultraschall-Kontrastmitteln gilt für Verstärkung von Doppler-Signalen und die verbesserte Erkennung der Endokardgrenzen als etablierte Indikation. Zur Untersuchung der Anwendung im Rahmen der Perfusionsmessungen sind bereits einige klinische Studien durchgeführt worden. Bei Tierexperimenten hat sich gezeigt, dass es prinzipiell bei Verwendung hoher mechanischer Indices unter Kontrastmittelapplikation zu Myokardnekrosen und zur Ruptur von Mikrogefäßen kommt. Dieses Phänomen scheint aber sehr spezie- und organspezifisch unterschiedlich zu sein. International ergaben sich derzeit anhand großer Patientenanwendungen keine Hinweise für das Auftreten von myokardialen Nekrosen mit klinischer Relevanz. Systematische Untersuchungen zum Auftreten von Mikronekrosen beim Menschen unter klinischer Kontrast-Echokardiographie fehlten aktuell.

Dies war Anlass für eine systematische Untersuchung anhand konsekutiver Patienten, die aus unterschiedlicher Indikation einer Kontrast-Echokardiographie unterzogen wurden. Mit Hilfe der derzeit empfindlichsten zur Verfügung stehenden Labormethoden wurde der Frage nachgegangen, inwieweit innerhalb von 24 Stunden nach Kontrastmittel-Applikation sich Hinweise für Mikronekrosen ergeben.

***Borges AC, Walde T, Reibis RK, Grohmann A, Ziebig R, Rutsch W, Schimke I, Baumann G. Does Contrast echocardiography induce myocardial necrosis in humans? J Am Soc Echocardiogr 2002; 16 ( in press).***

#### 4.2 Nachweis vitalen Myokards nach akutem Infarkt

Die Kontrast-Echokardiographie erlaubt über den Nachweis einer intakten Mikroperfusion eine Diagnostik myokardialer Vitalität. Durch die weitere Entwicklung sowohl der Echokardiographie-Technik als auch der Ultraschall-Kontrastmittel mit möglicher intakter Lungenpassage ist die intravenöse Kontrast-Echokardiographie technisch prinzipiell möglich und wird derzeit klinisch validiert. In der Untersuchung von Patienten nach akutem Myokardinfarkt spielt möglicherweise die Kontrast-Echokardiographie in der Zukunft eine wichtige Rolle, da es potentiell möglich ist, Stunning-Myokard und low-reflow-Phänomene auch nichtinvasiv zu diagnostizieren.

In einer klinischen Pilotstudie wurde anhand von Patienten nach akutem Myokardinfarkt und Akut-PTCA mit Stentimplantation die diagnostische Genauigkeit der intravenösen Kontrast-Echokardiographie im Vorhersagen der Erholung der kontraktiven regionalen Funktion im Vergleich zur pharmakologischen Stress-Echokardiographie und zur Myokardszintigraphie untersucht.

***Borges AC; Richter WS, Witzel C, Witzel A, Grohmann A, Reibis RK, Rutsch W, Baumann G. Myocardial viability assessment short after acute myocardial infarction with combined low dose dipyridamole-dobutamine stress echocardiography and intravenous myocardial contrast echocardiography in comparison with myocardial perfusion scintigraphy. Int J Cardiovasc Imag 2002 (in press).***

## 5 Gewebe-Doppler Echokardiographie

### 5.1 Tracking-Echokardiographie –Validierung mittels MRT

Die Tracking Echokardiographie ist eine neue Methode der Gewebe-Doppler Echokardiographie, bei der eine online Darstellung der Integrale systolischer Wandbewegungsgeschwindigkeiten durchgeführt und als farbiges B-Bild zur direkten Darstellung von regionalen Kinetikstörungen genutzt wird. Im Vergleich zur MRT wird diese Methode anhand von Patienten nach gesichertem Myokardinfarkt validiert. Außerdem könnte es eine neue Methode darstellen, die eine quantitative Erfolgskontrolle der verbesserten Myokardkontraktilität nach neuartigen Therapieoptionen in der Behandlung der Herzinsuffizienz liefert. In einer ersten Pilotstudie konnten wir Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (LVEF < 35%) und Linksschenkelblock (QRS >150 ms) vor und nach Implantation eines biventrikulären Schrittmachersystems untersuchen und die Resynchronisation unter biventrikulärer Stimulation validieren und objektivieren.

**Borges AC**, Kivelitz D, Reibis R, Grohmann A, Baumann G. Tracking vs. Tagging- Tissue Doppler Echocardiography in Comparison with Magnetic Resonance Tomography. *Eur Heart J* 2001; 22; Suppl.: 708.

Reibis RK, **Borges AC**, Bondke HJ, Witte J, Baumann G. Objektivierung der Effizienz der biventrikulären Stimulation bei kongestivem Herzversagen mittels Gewebe-Doppler Echokardiographie. *Z Kardiol* 2001; 90: 1246.

## 5.2 Tracking Echokardiographie zur objektiven Beurteilung von Kinetikstörungen

Die Beurteilung der myokardialen regionalen Kinetik ist meist ein subjektiver Prozeß und hängt stark von der jeweiligen Erfahrung des Untersuchers ab. Die meisten verwendeten quantitativen Verfahren (Tissue Doppler, quantitative Endokardbewegungsanalyse, Color Kinesis) sind meist technisch aufwendig, nur offline verfügbar oder sehr anfällig hinsichtlich Schallbarkeit oder möglicher Artefakte und haben sich in der klinischen Routine nicht durchsetzen können.

Die Tracking Echokardiographie stellt eine online verfügbare Methode dar, deren Wert in der besseren, objektiven Beurteilung von regionalen Kinetikstörungen bei Patienten nach Myokardinfarkt im Vergleich zum MRT überprüft werden soll und dies im Vergleich zwischen einem erfahrenen und einem unerfahrenem Untersucher.

***Borges AC, Kivelitz D, Reibis R, Grohmann A, Baumann G. Tracking vs. Tagging- Tissue Doppler Echokardiographie und Magnetresonanztomographie im Vergleich. 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2001. Z Kardiol 2001; 90: 767.***



## 6 Bedeutung der 3D Echokardiographie

### 6.1 Technik und Validierung der 3 D Echokardiographie

Die dreidimensionale Echokardiographie wird den komplexen räumlichen und funktionellen Zusammenhängen aller Herzstrukturen wesentlich besser gerecht als die zweidimensionale Echokardiographie. Dieser Vorteil wird allerdings durch einen höheren technischen Aufwand und durch eine geringere räumliche und zeitliche Auflösung gemindert. Erste eigene Untersuchungen erfolgten mit transösophagealen Datenakquisitionstechniken und aufwendigen offline Datenanalysen. Dabei wurden Erfahrungen sowohl bei Normalpersonen als auch bei Patienten mit komplexen, angeborenen oder erworbenen Vitien und Herztumoren gesammelt, bei denen eine zweidimensionale Echokardiographie allein nicht ausreichend war – entweder für die genaue Diagnoseerhebung oder für die Vorbereitung auf eine kardiochirurgische Therapie.

Bei den Patienten mit Klappenvitien, Herzinsuffizienz und anderen kardialen Erkrankungen erfolgte eine konventionelle zweidimensionale und anschließend eine dreidimensionale Echokardiographie. Zur hämodynamischen Validierung erfolgte bei entsprechender klinischer Indikation eine invasive Untersuchung mittels Swan-Ganz-Katheter-Untersuchung und Thermodilution. Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen den invasiven hämodynamischen Daten und der dreidimensionalen Echokardiographie. In mehr als 80% der untersuchten Patienten ergab die dreidimensionale Echokardiographie zusätzliche morphologische Informationen.

***Borges AC, Bartel T, Müller S, Baumann G. Dynamic three-dimensional transesophageal echocardiography using a computed tomographic imaging probe-clinical potential and limitation. Intern J Cardiac Imaging 1995; 11: 247-254.***

## 6.2 Präoperative Anwendung der 3 D Echokardiographie

Herztumoren stellen eine besonders seltene Entität auf dem Gebiet der Kardiologie, aber auch in der Herzchirurgie dar. Neben der MRT ist die Echokardiographie weiterhin eine der wichtigsten präoperativen Diagnostikmethoden, die aufgrund ihrer universellen Verfügbarkeit sowohl im Operationssaal als auch auf der Intensivstation anwendbar ist.

In einer für die seltene Krankheitsgruppe der Herztumoren großen Patientengruppe erfolgte die systematische Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit der zweidimensionalen und dreidimensionalen Echokardiographie im Vergleich zu den intraoperativen Befunden und histopathologischen Untersuchungsergebnissen.

Dabei erwies sich die dreidimensionale Echokardiographie als am besten geeignet, eine präoperative Planung der Therapie der Herztumoren zu ermöglichen.

**Borges AC**, Witt C, Bartel T, Müller S, Konertz W, Baumann G. *Preoperative two- and three-dimensional transesophageal echocardiographic assessment of heart tumors. Ann Thorac Surg 1996; 61: 1163-1167.*

## 7 Intravaskulärer Ultraschall (IVUS) der Pulmonalarterien

### 7.1 Wandaufbau und Pulsatilität und Vasodilation bei Gesunden

Erste in vitro-Untersuchungen anhand tierexperimenteller Präparate von Pulmonalarterien zeigten eine hohe diagnostische Genauigkeit in der Bestimmung von Diameter, Querschnittsfläche, Form und Wanddicke. Es konnten ähnliche Erfahrungen bei Normalpersonen in vivo erworben werden, wobei insbesondere Gefäßform und Pulsatilität beurteilt wurden. Auf Grund des hohen Anteils von elastischen Fasern in der Arterienwand erscheint diese mittels IVUS sehr echoreich und eine Differenzierung in Intima, Media und Adventitia ist im Gegensatz zu den Koronararterien, als Arterienwand des muskulären Gefäßtyps, nicht möglich. Auch bei den eigenen Untersuchungen war der Normalbefund der Pulmonalarterien gekennzeichnet durch einen rundlich-ovalären Querschnitt mit einer einzelnen, homogenen echogenen Wand. Die relative Wanddicke war signifikant geringer als bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Die Pulsatilität der normalen Pulmonalarterie kann in einer systolisch-diastolischen Änderung der Querschnittsfläche von 10-20% bestimmt werden. Diese Veränderung ist Ausdruck der normalen Compliance der Gefäßwand.

***Borges AC, Witt C. Intravaskulärer Ultraschall der Pulmonalarterien. Atemw.-Lungenkrh. 2000; 26: 326-332.***

## 7.2 Wandstruktur und gestörte Vasodilatation bei pulmonaler Hypertonie

*Histologische* Untersuchungen dokumentierten die Veränderungen von Lumen und Gefäßwandstruktur der Pulmonalarterien bei primärer und sekundärer pulmonaler Hypertonie. Diese Untersuchungen wurden entweder anhand postmortaler pathologischer Präparate oder aus Proben von Lungenbiopsaten durchgeführt. In vivo Studien beschränkten sich weitgehend auf funktionelle oder indirekte morphologische Beschreibungen. Dabei kamen verschiedene Techniken zur Anwendung, die diese Veränderungen beschreiben konnten: z.B. hämodynamische Analysen, die Angiographie und die Angioskopie, denen allen gemeinsam ist, daß sie die Gefäßwandarchitektur nur indirekt und unzureichend beschreiben können. Die morphologischen Veränderungen der Pulmonalarterien und der Zusammenhang mit funktionellen hämodynamischen Werten besitzen wichtige klinisch relevante Bedeutung für die weitere Therapie des betroffenen Patienten.

IVUS der Pulmonalarterien besitzt die prinzipiellen Möglichkeiten zur Beschreibung des Ausmaßes der morphologischen und funktionellen Wandveränderungen auf direktem Weg. Bisherige Untersuchungen der proximalen und distalen Pulmonalarterien in Tierversuchen und anhand normaler Probanden konnten erste Erfahrungen zu den morphologischen Erscheinungsbildern sammeln. IVUS der Pulmonalarterien kann Aussagen zu Lumendurchmesser und -fläche, zur Pulsatilität und zu charakteristischen Wandveränderungen vor und nach pharmakologischen und anderen Interventionen treffen. Erste Erfahrungen mit IVUS bei Erkrankungen der Pulmonalisstrombahn beschrieben typische Veränderungen bei thrombembolischen Erkrankungen, bei Pulmonalstenose, bei primärer pulmonaler Hypertonie und bei chronischer Herzinsuffizienz.

**Borges AC**, Wensel R, Opitz C, Bauer U, Baumann G, Kleber FX. *Relationship between hemodynamics and morphology in pulmonary hypertension - a quantitative intravascular ultrasound study. Eur Heart J 1997; 18: 1988-1994*

## **8 Diskussion**

Das Spektrum der modernen Methoden der Echokardiographie reicht von der Stress-Echokardiographie über die dreidimensionale Echokardiographie und Gewebe-Doppler-Echokardiographie bis hin zur Kontrast-Echokardiographie und Gewebecharakterisierung mittels Backscatter-Analyse. Damit stehen einer Untersuchungsart mehrere Möglichkeiten zur Verfügung, der komplexen Morphologie und Funktion des Herz-Kreislaufes diagnostisch gerecht zu werden. Neben der Bestimmung von Dimensionen, Hypertrophie und linksventrikulärer Ejektionsfraktion als entscheidende prognostische Parameter werden unter Ruhe- und Belastungsbedingungen sowohl die regionale Kontraktilität als auch die Mikroperfusion erfasst und für die Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik genutzt.

### **Regionale Kinetik und Stress-Echokardiographie**

Der Nachweis der Heterogenität der regionalen linksventrikulären systolischen Funktion gelingt mittels Echokardiographie und Magnetresonanztomographie bei gesunden Probanden sowohl in Ruhe (15) als auch unter Belastung mittels Dobutamin. Dabei bilden morphologische und funktionelle Non-Uniformität des linken Ventrikels eine Einheit. Unterschiede in der regionalen linksventrikulären Architektur und bezüglich der regionalen Wandspannung könnten eine mögliche Erklärung dafür sein. Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie bei Gesunden konnten zeigen, daß die regionale Wanddicke und der zirkumferentielle Radius von der Basis in Richtung Apex abnehmen, der longitudinale Radius dagegen zunimmt. Die regionale Wandspannung nimmt von der Herzbasis zur Herzspitze zu, daraus resultiert eine höhere regionale Ejektionsfraktion an der Herzspitze. Die anteriore Wand ist dünner, zeigt aber die stärkste Wanddickenzunahme mit einer niedrigeren Ejektionsfraktion, die posteriore Wand ist dicker, zeigt einen größeren Radius, eine geringere Wanddickenzunahme, aber eine höhere Ejektionsfraktion (15). Andere Arbeitsgruppen bestätigten diese regional unterschiedlichen Anteile an der systolischen Gesamtfunktion mit aber zum Teil unterschiedlichen Ergebnissen. Die regionale systolische Wanddickenzunahme variiert zum Teil um den Faktor 5, reicht von 32-159% bei gesunden Probanden (108). Unter Ruhebedingungen konnte diese regionale

Heterogenität mittels Echokardiographie von anderen Arbeitsgruppen bestätigt werden (84), systematische Untersuchungen anhand von Gesunden unter inotroper Stimulation fehlten bisher.

Rimmerman et al. konnten mittels M-Mode Echokardiographie einen positiven Anstieg der systolischen Wanddicke unter Dobutamin bei gesunden Probanden nachweisen, wobei der Anstieg posterior schneller als septal verlief (100). Experimentell zeigten Beker et al. anhand von Tierversuchen unter Pacing eine reduzierte Wanddickenzunahme bei Anstieg der Wanddicke ohne die Induktion einer Ischämie (13). Unsere eigenen Untersuchungen zeigten eine regional unterschiedliche Wanddickenzunahme unter Dobutamin bei kardiovaskulär Gesunden in der 2D-Echokardiographie. Im Vergleich zu anderen Wandabschnitten zeigte die inferiore Wand eine reduzierte Wanddickenzunahme, eine relative Hypokinesie. Es konnte eine inverse Korrelation zwischen enddiastolischer Wanddicke und Wanddickenzunahme unter positiv inotroper Stimulation beobachtet werden (17).

Für die Diagnosekriterien in der Stress-Echokardiographie sind diese Erkenntnisse von großer Bedeutung, da sie eine falsche Interpretation mit der Folge von hoher Sensitivität bei niedriger Spezifität bedingen können. Analysen der interinstitutionellen Variabilität der Stress-Echo Befundung zeigten den großen Einfluss der Ischämiekriterien (ausbleibende Hyperkontraktilität vs. neu induzierte Kinetikstörung) auf die diagnostische Genauigkeit und Interobserver-Variabilität (48). Die Übereinstimmung der Befundung betrug für das Gebiet des R. interventricularis anterior 78% und für das Gebiet der rechten Koronararterie zusammen mit dem R. circumflexus 74%. Die Übereinstimmung war am größten für das anteriore basale (>90%) Segment und am geringsten für das basale inferiore (<90%) Segment. Für die koronare Eingefäß-Erkrankung betrug die Übereinstimmung 61% und für die Zweigefäß-Erkrankung 68%. Die Variabilität der Befunde war ganz erheblich beeinflusst durch die Schallbarkeit und Abbildungsqualität der Aufnahmen, nur 43% der Befunde bei schlechter Bildqualität stimmten überein, dagegen stimmten die Befunde 100%ig überein, wenn die Abbildungsqualität sehr hoch war. Durch neue Techniken, z. B. Digitalisierung und second Harmonic Imaging lassen sich die diagnostische

Genauigkeit und die Interobserver-Variabilität verbessern (39). In der Untersuchung von Franke et al. ließ sich die Sensitivität der Dobutamin Stress-Echokardiographie von 64% auf 92% bei unveränderter Spezifität von 75% durch den Einsatz von Second Harmonic Imaging verbessern.

Die Weiterentwicklung anderer Techniken wie der Kontrast-Echokardiographie mit Analyse der Wandbewegungsstörungen und der myokardialen Perfusion (113) sowie der Gewebe-Doppler Echokardiographie ermöglicht in der Zukunft eine weitere Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit, der Interobserver-Variabilität und der Quantifizierung von Koronarstenosen und Koronarreserve (26).

Pathophysiologischer Hintergrund der Gewebe-Doppler-Echokardiographie sind die unterschiedliche anatomische Architektur der Myokardfasern und deren zeitlich und örtlich unterschiedlicher Kontraktionsablauf. Epikardiale Fasern drehen sich helixartig von der Basis zur Herzspitze, während sich die endokardnahen Fasern in entgegengesetzter Richtung drehen. Die subendokardialen und epikardialen Fasern sind longitudinal ausgerichtet. Zuerst erfolgt eine isometrische Kontraktion in diesen Fasern. Danach findet eine überwiegend longitudinal gerichtete Kontraktion statt, gefolgt von einer zirkumferentiellen Faserverkürzung. Die Herzspitze ist relativ stationär und wird durch eine dünne Faserschicht gebildet.

Eigene systematische Untersuchungen demonstrierten die hohe diagnostische Genauigkeit der *Tissue Tracking Doppler Echokardiographie* in der Erkennung von regionalen Kinetikstörungen bei Patienten nach transmuralem Myokardinfarkt in sehr guter Übereinstimmung zur Magnetresonanztomographie (Tagging-Technik), die hier als Referenzmethode gewählt wurde. Im ersten Abschnitt der Studie wurden die Normalwerte anhand gesunder Probanden erhoben, um diese dann mit der Patientengruppe zu vergleichen. Wir konnten einen physiologischen basal-apikalen Gradienten der Geschwindigkeits-Zeit-Integrale mit einer Abnahme in Richtung Apex nachweisen. Dies stimmt prinzipiell mit anderen Voruntersuchungen überein, die dies mittels Tissue Doppler Technik der vorhergehenden Generation für maximale und mittlere Geschwindigkeiten nachweisen konnten (82). Im Gegensatz zu vorgenannten Untersuchungen konnten wir allerdings keine Unterschiede zwischen den einzelnen Wänden nachweisen. Palmes et al. wiesen in ihrer Studie höhere diastolische und

systemische Geschwindigkeiten für die laterale Wand im Vergleich zum Septum nach, dies wurde als Ausdruck einer höheren Compliance der Lateralwand interpretiert. Eine geringere maximale systemische und diastolische Geschwindigkeit im Septum lässt sich durch die unmittelbare Nachbarschaft zum rechten Ventrikel und der damit bedingten geringeren Compliance der septalen Segmente erklären. Dies hat aber, wie in unseren Untersuchungen gezeigt werden konnte, auf das holosystolische Integral der Geschwindigkeiten und damit auf die Gesamt-Longitudinalbewegung der linksventrikulären Segmente in Richtung zur Herzspitze offenbar keinen Einfluß. In der Erkennung von regionalen Kinetikstörungen bei Patienten nach Myokardinfarkt konnte eine erhöhte diagnostische Genauigkeit im Vergleich zum Harmonic Imaging nachgewiesen werden, was besonders für den unerfahrenen Untersucher von größerer praktischer Bedeutung ist. Kinetikgestörte Segmente zeigten ein reduziertes Geschwindigkeits-Zeit-Integral. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter systemischer Funktion des linken Ventrikels (Ejektionsfraktion <35%) ergaben sich mittels Tissue Doppler Methode heterogene Verteilungsmuster der Geschwindigkeits-Zeit-Integrale, der basal-apikale Gradient der Longitudinalbewegung war vollständig aufgehoben, einzelne Wandabschnitte zeigten individuell sehr unterschiedliche Integralwerte.

Eine Limitation dieser Untersuchungsmethode stellt die eingeschränkte Aussagefähigkeit im Bereich der Herzspitze dar. Dies erklärt sich einerseits durch die Reduktion der eigentlichen anatomischen Herzspitze durch die transthorakale Anschalltechnik und andererseits durch die geringen Ausgangswerte der Integrale für die Herzspitze bei Gesunden. Deshalb lassen sich schwere Einschränkungen nicht mehr weiter quantitativ erfassen. Der physiologisch vorhandene epikardiale-endokardiale Geschwindigkeits-Gradient mit höheren Geschwindigkeiten endokardnah lässt sich mit dieser Technik nicht darstellen, hierbei werden nur Longitudinal-Integrale kodiert. Zur Darstellung transmuraler Geschwindigkeits-Gradienten bei Herzinsuffizienz ist die Tissue-Doppler-Technik mit der hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung prinzipiell gut geeignet. Sie ist von den Arbeitsgruppen von Sutherland und Wilkenshoff bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersucht worden (64, 121, 126).



Die einzelnen Techniken der Gewebe-Doppler-Echokardiographie werden unterschiedlichen Fragestellungen und klinischen Problemen gerecht. Die pulsed-wave-Technik ermöglicht Messungen in einzelnen Myokardregionen mit Bestimmung von Maximalgeschwindigkeiten und die Farbdoppler-Technik gibt einen schnellen und guten Überblick über die regionale Kontraktilität mit der Möglichkeit der kontinuierlichen Messung und gleichzeitigen Bestimmung von der Bewegung des Myokards (Endokardeinwärtsbewegung) und der Bestimmung von quantitativen Werten als Farbscala quantitativ dargestellt (Longitudinalbewegung mittels Tissue Tracking Doppler Echokardiographie). Moderne Techniken erlauben heute neben der off-line Analyse quantitativer Daten auch schon die on-line Darstellung quantitativer Gewebe-Doppler-Daten.

Aufgrund des nachgewiesenen Zusammenhanges zwischen myokardialer Geschwindigkeit und myokardialer Perfusion stellt die Gewebe-Doppler Echokardiographie eine geeignete Methode zum quantitativen und objektiven Nachweis von Ischämiereaktionen, zum Nachweis von Vitalität und zur Stress-Echokardiographie dar. Die bisherige Beschränkung durch eine relativ aufwendige off-line Analyse könnte durch neue on-line Verfahren ausgeglichen werden. Erste Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen und erste klinische Daten mittels konventioneller pw- und Farbdoppler-Technik liegen bereits vor. So konnten Derumeaux et al. (28) zeigen, daß eine Ischämie zur Reduktion der systolischen myokardialen Geschwindigkeit führt, es nach Revaskularisation zur Erholung der Geschwindigkeiten kommt, die aber nicht die Ausgangswerte erreichen. Die Geschwindigkeitsveränderungen waren subendokardial stärker ausgeprägt als epikardial. Dies konnte mittels Mikrosphären-Technik in Zusammenhang mit der unterschiedlichen transmuralen Perfusion gebracht werden. Erste Daten zur Stress-Echokardiographie ergaben eine höhere diagnostische Genauigkeit mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 87% für das Kriterium eines reduzierten Geschwindigkeitsanstiegs (<90% Anstieg) unter Dobutaminbelastung (134). Vor einer routinemäßigen Anwendung dieser Techniken bedarf es aber noch weiterer kontrollierter Untersuchungen.

### **Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik bei Herzinsuffizienz**

Zu der Frage der prognostischen Relevanz eines Ischämienachweises kurz nach

akutem Myokardinfarkt konnte durch die EPIC (Echo Persantine International Cooperative) Studie an einem großen Patientenkollektiv (über 1000 Patienten) mit einem multizentrischen, prospektiven Design die Bedeutung und Möglichkeiten der Stress-Echokardiographie verdeutlicht werden. Die Daten dokumentierten ein 1-Jahres Ereignis-Risiko (Re-Myokardinfarkt und Tod) von 2% bei Patienten mit einem negativen Stress Echo und zeigten eine Verdopplung des Risikos bei einem positiven Testergebnis und eine Vervierfachung des Risikos, wenn der Test schon nach der ersten Dipyridamoldosis positiv ausfällt. Dabei ist die Echokardiographie fähig, mehrere prognostische Faktoren gleichzeitig zu bestimmen. Patienten mit einer mittelgradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion und einem positiven Ischämienachweis haben dann ein Ereignisrisiko von 11%. Die Stress-Echokardiographie kann direkt als Entscheidungshilfe für diese Patienten dienen. Wenn Patienten mit einem positiven Stress Test einer koronaren Revaskularisation unterzogen werden, lässt sich ihr Risiko um den Faktor 11 reduzieren, wohingegen Patienten mit einem negativen Stress Test, die einer operativen Koronar-Revaskularisation unterzogen wurden, einen Anstieg des kardialen Risikos um den Faktor 3 aufwiesen.

Trotz des Fortschrittes der medikamentösen Therapie und der Weiterentwicklung von Techniken zur Revaskularisation ist die Prognose der Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, gekennzeichnet durch eine extensive Koronare Herzerkrankung und reduzierte linksventrikuläre Funktion, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 50-60% sehr ernst (14). Die chronische linksventrikuläre Dysfunktion bei diesen Patienten ist das Ergebnis einer Narbenbildung durch myokardiale Nekrose und einer chronischen Hibernation. Hibernation ist gekennzeichnet durch einen die Vitalität von Myokardregionen erhaltenen, residualen Blutflusses, der aber zu gering ist, um eine ausreichende kontraktile Funktion zu gewährleisten. Kommt es zu einer Restitution des Blutflusses, kann sich die kontraktile Funktion verbessern. Bei einigen Patienten wird aber auch das Bestehen von repetitivem Stunning als Mechanismus diskutiert, der für die kontraktile Dysfunktion verantwortlich ist. Aktuelle Untersuchungen konnten als möglichen pathophysiologischen Mechanismus des Hibernations eine reduzierte myokardiale adrenerge Rezeptordichte nachweisen (112).

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nimmt der Nachweis vitalen Myokards bezüglich der weiteren Prognose und der Entscheidung über eine Revaskularisationstherapie eine zunehmende Bedeutung ein (114). Solche diagnostische Methoden können Patienten selektieren, die von einer Revaskularisation profitieren.

Der Langzeitverlauf bei Patienten mit chronischer linksventrikulärer Dysfunktion wird durch klinische Faktoren, die Schwere der linksventrikulären Dysfunktion und wesentlich vom Vorhandensein ischämischen und/oder vitalen Myokards bestimmt. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und positivem Nachweis von vitalem Myokard besitzen eine bessere perioperative und späte Überlebensrate (114), zeigen eine Verbesserung der regionalen und globalen linksventrikulären Funktion, eine bessere Belastbarkeit nach Revaskularisation und eine deutlichere symptomatische Verbesserung (14, 81, 110). Der Umfang der vitalen Myokardzonen bestimmt die weitere Prognose.

Bei diesen Patienten sind die diagnostischen Aussagen durch die Stress-Echokardiographie hinsichtlich Ischämie, Vitalität und globaler Ventrikelfunktion unter Belastung von besonderer Bedeutung für die weiteren therapeutischen Konsequenzen wie konservativ-medikamentöse Therapie, Revaskularisation oder Herztransplantation (1, 4, 14, 41, 56, 65, 6677, 79, 122, 123, 132, 133).

Der entscheidende Vorteil der Belastungs-Echokardiographie besteht in der Nichtinvasivität, dem geringen Nebenwirkungsrisiko und der Möglichkeit, gleichzeitig Aussagen über die hämodynamische Situation, die linksventrikuläre Funktion unter Belastungsbedingungen, über die koronare Flußreserve und zur Prognose der Erkrankung treffen zu können. Unter Beachtung der bekannten Indikationen, Kontraindikationen und Abbruchkriterien für die einzelnen Belastungsformen ergeben sich für Patienten mit einer deutlich reduzierten globalen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF < 35%) kein erhöhtes Risiko und keine signifikant unterschiedliche Nebenwirkungsrate unter Belastung im Vergleich zu Patienten mit normaler Funktion (25, 30, 47, 91, 92, 132, 133). Eine umfangreiche Untersuchung an über 300 Patienten unter Einschluß von 44 Patienten mit einer LVEF < 25% konnte zeigen, daß bei der Stress-Echokardiographie mit Dobutamin bis 40 µg/kg/min und Atropin bis 1 mg keine

schweren Komplikationen wie Tod, Myokardinfarkt oder Kammerflimmern auftraten (25). Die Durchführbarkeit dieses Tests betrug insgesamt 97% und immerhin noch 89% in der Gruppe mit einer LVEF < 25%. Als Nebenwirkungen traten Vorhofflimmern, nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien und Hypotonien auf, die zu keinen ernsten Komplikationen führten. Die gering erhöhte Auslösbarkeit von Tachyarrhythmien in der Gruppe mit einer LVEF < 25% (14% vs. 5%) korrelierte mit einer positiven Anamnese in Bezug auf tachyarrhythmische Herzrhythmusstörungen.

Im Mittelpunkt des Interesses steht die semiquantitative und quantitative Beurteilung der *regionalen Wandbewegung*. Die Bedeutung der Stress-Echokardiographie in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit hat nicht zuletzt dadurch zugenommen, daß die koronare Revaskularisation bei selektierten Patientengruppen mit reduzierter linksventrikulärer Funktion dann die Lebensqualität und die linksventrikuläre Funktion verbessert sowie das Überleben verlängert, wenn ein positiver Ischämie - und/oder Vitalitätsnachweis erbracht werden kann (1, 4, 24, 29, 30, 32, 66, 79, 89, 129, 133).

Der Nachweis myokardialer *Vitalität* erwies sich bei gering oder moderat erniedrigter systolischer Funktion (LVEF > 35%) bisher nicht als ein unabhängiger prognostischer Faktor. Die Entscheidung über eine koronare Revaskularisation wird hierbei durch die Klinik, die Koronaranatomie und den *Ischämienachweis* bestimmt (30, 92).

Im Gegensatz dazu scheinen bei *deutlich erniedrigter linksventrikulärer Funktion* (LVEF < 35%) schon Änderungen der regionalen systolischen Funktion geringen Ausmaßes und damit geringe Änderungen der globalen LVEF von prognostischer Bedeutung zu sein (129). Der Nachweis vitalen Myokards erwies sich bei konservativ-medikamentös behandelten Patienten als prognostisch ungünstig (29), hatte dagegen in anderen Studien einen positiven (79) oder keinen Effekt auf die Prognose der Erkrankung (136). Eine weitere Studie konnte zeigen, daß der Nachweis vitalen oder ischämischen Myokards eine negative prognostische Bedeutung hatte, die unabhängig vom Alter und dem Ausmaß der Reduktion der globalen LVEF war (133). In der Gruppe mit vitalem oder ischämischen Myokard traten bei konservativer Therapie häufiger kardiale Ereignisse (Tod, Herzinfarkt,

instabile Angina) auf. Bei Patienten, die hingegen einer koronaren Revaskularisation unterzogen wurden, hatte der Vitalitätsnachweis einen positiven Einfluß auf die Prognose, die funktionelle Erholung des linken Ventrikels und auf die Verbesserung der klinischen Symptomatik (29, 79, 136).

Eine endgültige Aussage zur Bedeutung der *Vitalitätsdiagnostik* insbesondere bei Patienten mit gering eingeschränkter Ventrikelfunktion kann erst nach Vorliegen der Ergebnisse weiterer großer, prospektiver Multizenter-Studien getroffen werden.

Als *Belastungsformen* für die Vitalitätsdiagnostik bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion kommen in erster Linie die pharmakologische Belastung mit **Dobutamin** im Dosisbereich von 2,5- 10 µg/kg/min (1, 7, 24, 65, 93, 118, 132) und mit **Dipyridamol** in einer Dosierung von 0,28 mg/kg über 4 min (89, 90, 92) für die Praxis in Betracht. Für diese Streßprotokolle ist die diagnostische Genauigkeit ausreichend belegt, wobei umfangreichere Daten für Dobutamin vorliegen. Das Prinzip des Vitalitätsnachweises basiert auf dem positiven Nachweis einer kontraktiven Reserve in einem basal kontraktionsgestörten linksventrikulären Segment. *Dobutamin* wirkt als inotroper Stimulus direkt über den Beta-Rezeptor vermittelten sympathomimetischen Effekt am Myokard. Begrenzte Erfahrungen liegen für *Isoproterenol* (Beta-Rezeptor vermittelt) und für *Enoximon* (Phosphodiesterase-Hemmer, der zu einem intrazellulären cAMP-Anstieg führt) als weitere inotrope Stimuli vor (92).

Als Beispiel für einen vasodilatatorischen Stimulus führt *Dipyridamol* zur Adenosin-Akkumulation und über Adenosin-A<sub>2</sub>-Rezeptoren zur Relaxation der glatten Muskulatur an den koronaren Arteriolen und damit zu einem Flußanstieg. Andere vasodilatatorische Stimuli, wie *Adenosin* oder *Nitrate*, wirken auf ähnliche Weise. Der Anstieg der regionalen kontraktiven Funktion als Folge eines vasodilatatorischen Stimulus wurde als erstes von Gregg (42) beschrieben, wobei als Mechanismus einerseits der sog. „Mini-Starling“-Effekt diskutiert wird, bei dem die Vasodilatation die Sarkomerausgangsdehnung beeinflusst. Andererseits führen komplexe, adenosinvermittelte biochemische Prozesse über den Abbau toxischer Metabolite zur verbesserten regionalen Kinetik (92).

Auch im Zustand des „hibernating myocardium“ besteht noch unterhalb der autoregulatorischen Reserve eine pharmakologisch stimulierbare vasodilatatorische Reserve. Dies wurde sowohl tierexperimentell als auch am Menschen nachgewiesen (88, 92). Längere Zeit bekannt sind die als positiver inotroper Stimulus wirkenden Effekte einer *ergometrischen* Belastung oder *postextrasystolischen* Potenzierung. Umfassende Erfahrungen in der Vitalitätsdiagnostik liegen aber nicht vor.

Vor dem Hintergrund der Kombination vasodilatatorischer und inotroper Stimuli bei gleichzeitig geringer Beeinflussung der hämodynamischen Situation wurden neue pharmakologische Stress-Protokolle entwickelt. Die *Kombination* von *Dipyridamol* (0,28 mg/kg über 4 min) und *Dobutamin* (5-10 µg/kg/min über jeweils 3 min) zeigte in den ersten Untersuchungen eine erhöhte Sensitivität bei gleichbleibender Spezifität in der Vitalitätsdiagnostik bei chronisch ischämischer Herzkrankheit und reduzierter linksventrikulärer Funktion (114, 115). In den eigenen Studien (sowohl in den Multicenter Studien als auch in den Subgruppen Analysen) zeigte sich die Kombination von niedrig dosiertem Dipyridamol plus low dose Dobutamin als sensitiver ohne Spezifitätsverlust im Vergleich zu den einzelnen Substanzen allein und vor allem im Vergleich zur Thallium-Myokardszintigraphie, die im Vergleich zu allem pharmakologischen Stress-Untersuchungen eine signifikant geringere Spezifität aufwies.

Die *diagnostische Genauigkeit* des Vitalitätsnachweises und der Vorhersage einer funktionellen Erholung eines kontraktionsgestörten Segments nach erfolgreicher Revaskularisation mittels Stress-Echokardiographie ist sehr hoch. Sie wird im Vergleich zur Positronen-Emissions-Tomographie oder Thallium-Ruhe-Szintigraphie in der Literatur mit einer Sensitivität zwischen 74-85% (vs 80-90% für SPECT) und einer Spezifität von 86-95% (vs 65-70% für SPECT) angegeben (1, 24, 92, 117,118, 133). Der Vorteil der Stress-Echokardiographie in der Vitalitätsdiagnostik - vor allem mittels Dobutamin - besteht somit gegenüber der Thallium-Myokardszintigraphie und der Positronen-Emissions-Tomographie neben dem geringeren technischen und finanziellen Aufwand in der signifikant höheren Spezifität bei vergleichbarer, nur wenig geringerer Sensitivität (11, 92, 132). Außerdem ist gleichzeitig während einer Untersuchung auch die Diagnostik

ischämischen Myokards möglich (1).

Nachteile der SPECT bestehen in einer geringeren räumlichen Auflösung, Problemen bei adipösen Patienten, Überlagerungsartefakten und dem Unvermögen der Unterscheidung zwischen endokardnaher oder epikardnaher Vitalität.

Sowohl in der Ischämie- als auch in der Vitalitätsdiagnostik, aber auch in der Rejektionsdiagnostik hat die Analyse der zyklischen integrierten *Backscatter-Analyse* eine Bedeutung gespielt, aber aufgrund des technischen Aufwandes und der limitierten Anwendbarkeit sich in der Routinediagnostik noch nicht durchgesetzt. Tierexperimentelle und erste klinische Untersuchungen belegen aber den hohen diagnostischen Wert dieser Methode der Gewebecharakterisierung (92).

Die **Magnetresonanztomographie** (MRT) stellt eine exzellente Methode in der Diagnostik der Vitalität und von regionalen Kinetikstörungen dar. Erste Studienergebnisse zeigten, daß die MRT neben der Echokardiographie die einzige Methode ist, die aufgrund der hohen räumlichen Auflösung das transmurale Ausmaß einer Myokardnarbe bestimmen kann (14, 61). Grundlage für den Vitalitätsnachweis bei der MRT bildet das Hyperenhancement (late enhancement nach Gadolinium-Kontrastmittel) in dyssynergen Myokardarealen als Zeichen einer Avitalität (bedingt durch den verminderten Abstrom des interstitiell angereicherten Kontrastmittels im Narbengewebe). Die Mechanismen dieses Hyperenhancement sind noch nicht genau bekannt. Kim et al. (61) untersuchten dies systematisch in einer Studie anhand von 50 Patienten mit Koronarer Herzerkrankung vor geplanter Revaskularisation. Es konnte nachgewiesen werden, daß das transmurale Ausmaß des Hyperenhancements signifikant mit der Erholung der regionalen kontraktile Funktion nach Revaskularisation zusammenhing (inverse Korrelation). Das bedeutet, je höher das transmurale Ausmaß des Hyperenhancement, desto geringer war die Verbesserung der Kontraktilität. Für akinetische und dyskinetische Segmente betrug der positive prädiktive Wert 88 % und der negative prädiktive Wert 89% bezüglich der Erholung der Kontraktilität für Segmente, für den cut-off Wert von 25% des transmuralen Ausmaßes eines Hyperenhancement (für alle kinetikgestörten

Segmente waren die prädiktiven Werte 77% bzw. 79%). Diese Untersuchung wurde allerdings nur an Patienten mit moderat eingeschränkter EF durchgeführt, vergleichende Untersuchungen zu anderen Methoden (Stress-Echokardiographie oder Myokardszintigraphie) fehlen derzeit.

Deshalb scheint die MRT eine neue vielversprechende Methode bezüglich der Fragestellung der Vitalität zu sein. Der Wert ist aber noch in großen, Methodenvergleichenden Studien zu erbringen. Die MRT besitzt weitere Limitationen durch die eingeschränkte Geräteverfügbarkeit, die hohe Geräte- und Kontrastmittelkosten, eine Ortsgebundenheit und durch die Kontraindikation bei Patienten mit Schrittmachern, AICD und Klaustrophobie.

Wissenschaftliche Studien beschäftigen sich mit weiteren Möglichkeiten der Vitalitätsdiagnostik mittels *Kontrast-Echokardiographie* mit und ohne pharmakologische Belastung (36, 37, 40, 44, 50, 102), mit der Gewebecharakterisierung anhand der *Backscatter-Analyse* (92) und der Bestimmung epi-endokardialer Geschwindigkeits-Gradienten mittels „*Tissue Doppler*“-Echokardiographie (121) unter pharmakologischer Belastung. Weitere Untersuchungen mittels *Doppler Messungen* bei transösophagealer Echokardiographie bei Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion nach großen Vorderwandinfarkten zeigten, daß bei einer Zunahme der *Flußgeschwindigkeit im Ramus interventricularis anterior* unter *Dipyridamol* Rückschlüsse auf die Vitalität in den betroffenen Regionen getroffen werden können (50, 69). Diese Untersuchungen sind jedoch derzeit noch ohne klinisch-praktische Relevanz und bedürfen der weiteren wissenschaftlichen Validierung.

Auch in der Beurteilung der **globalen Leistungsfähigkeit** bei der chronischen Herzinsuffizienz und der Einschätzung kongestiver Herzerkrankungen nicht-ischämischer Ursache finden sowohl die konventionelle Stress-Echokardiographie als auch die Stress-Dopplerechokardiographie ihre Anwendung. Mittels konventioneller *Dobutamin*-Stress-Echokardiographie kann die Unterscheidung zwischen normalen und toxisch geschädigten Herzen durch den Nachweis einer reduzierten Wanddickenzunahme und reduzierten Verkürzungsfraction unter Belastung mit hoher Sensitivität getroffen werden (62). Dies könnte für Verlaufsbeobachtungen bei Patienten unter potentiell kardiotoxischer



zytostatischer Chemotherapie eine zunehmende Bedeutung gewinnen.

Die *belastungsechokardiographisch bestimmte kontraktile Reserve* des linken Ventrikels ist ein sensitiverer Parameter zur Beurteilung der Belastbarkeit und Prognose als die Ruhefunktion. Der *Sphärizitäts-Index* (Quotient aus Länge und Breite des linken Ventrikels im Vierkammer-Blick) korreliert eng mit der globalen linksventrikulären Funktion. Die Änderung unter Belastung stellt ein zuverlässiges und praktikables Maß der Belastungsfähigkeit dar. Je kleiner der Sphärizitäts-Index, desto geringer ist die Belastbarkeit (62). Doppler-Messungen des aortalen Flusses mit Bestimmung der maximalen *Aortenfluß-Akzeleration* (27), der maximalen systolischen aortalen Geschwindigkeit und des Geschwindigkeit-Zeit-Integrals unter ergometrischer Belastung und unter dem Einfluß verschiedener Pharmaka zeigten eine gute Übereinstimmung zwischen den invasiv ermittelten und mittels cw-Doppler bestimmten Parametern und eine enge Korrelation zur globalen systolischen Funktion und Belastbarkeit (45, 102, 122). Die Kalkulation der sog. *linksventrikulären Ejektionskraft* aus der Doppler-echokardiographisch bestimmten Akzeleration und der bewegten Blutmasse zeigte ebenfalls eine gute Übereinstimmung zu den invasiv gewonnenen Daten und zur globalen Funktion mit relativer Nachlastunabhängigkeit (51). Aber auch einfache Messungen der Bewegung der Mitralklappenebene im M-Mode ist ein korrelierendes Maß der systolischen Funktion des linken Ventrikels.

Anhand der *dynamischen Mitralregurgitation* konnte bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz der Einfluß von ergometrischer Belastung, Nitraten und Dobutamin auf die globale Funktion gezeigt werden. Die dynamische Mitralregurgitation stellt damit eine wichtige Determinante der hämodynamischen Situation dar (60). Das Regurgitationsvolumen wurde aus dem Doppler-echokardiographisch bestimmten totalen Schlagvolumen (bestimmt mittels Area-Längs-Methode aus dem Vierkammer-Blick) und dem Vorwärts-Schlagvolumen (bestimmt mittels pw-Doppler-Messung am Aortenklappenring) kalkuliert (60).

Die *Bestimmung der diastolischen transmitralen und transtrikuspidalen Geschwindigkeitsprofile* und *Doppler-Fluß-Messungen in den Lungenvenen unter ergometrischer Belastung* liefert bei Patienten mit dilatiertem und kontraktionsgestörten linken Ventrikel multifaktoriell beeinflusste Konstellationen,

deren endgültige praktische Relevanz noch diskrepant diskutiert wird (10, 122).

Die diagnostische Bedeutung der Stress-Echokardiographie bei Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz reicht somit von der regionalen Vitalitäts- und Ischämiediagnostik bis hin zur Bestimmung der globalen hämodynamischen Situation sowie der Prognose der Erkrankung und ist insbesondere für Verlaufsbeobachtungen gut geeignet.

Die **Kontrast-Echokardiographie** mittels lungengängiger Mikrobläschen-haltiger Kontrastmittel findet Anwendung in der Kontrastierung des linken Ventrikels zur verbesserten Erkennung der Endokardgrenze und genaueren Quantifizierung der globalen und regionalen systolischen Funktion des linken Ventrikels in Ruhe und unter Belastung (Stress-Echokardiographie) und in der Verstärkung von Doppler Signalen, insbesondere bei der Mitralinsuffizienz und bei der Darstellung des Lungenvenenflusses. Zusätzlich ergibt sich die prinzipielle Möglichkeit einer Myokardkontrastierung und damit der myokardialen Perfusion.

Erst mit der Entwicklung von Kontrastmitteln der 3. Generation und Echokardiographiegeräten mit Harmonic-Imaging Technik und Harmonic Power Doppler ist die Möglichkeit der Darstellung myokardialer Perfusion nach intravenöser Kontrast-Applikation und transthorakaler Anschallung möglich und klinisch praktikabel geworden. Die ersten suffizienten Kontrastierungen des Myokards konnten nach intrakoronarer Applikation oder Injektion in die Aortenwurzel erreicht werden. Weitere Entwicklungen in Form von „getriggerten“ oder „intermittierendem Imaging“ ermöglichten eine ausreichende Kontrastierung des Myokards auch nach intervenöser Kontrastgabe. Durch die Einführung und Verwendung geringerer akustischer Energien, die die Mikrobläschen im Kontrastmittel nicht mehr zerstörten (Mechanischer Index 0.1-0.2), gelang die „real-time“ Darstellung der Myokardperfusion mit gleichzeitiger Darstellung des Kontraktionsablaufes. Verschiedene Methoden wie „Pulse inversion Doppler“ oder „Power Modulation“, unterschiedliche Weiterverarbeitungsmodalitäten oder Ansätze in der Quantifizierung wie Videodensitrometrie oder Backscatter-Analyse sind Ausdruck eines bisher noch nicht standardisierten und uneinheitlichen Verfahrens und zeigen die noch nicht beendete Suche nach der optimalen Technik (73, 78).

Erste klinische Studien untersuchten die Validität der Technik im Nachweis von *Perfusionsstörungen* in Ruhe und unter Belastung mittels Vasodilatoren-Stress (46), unter Dobutamin (96) und bei ergometrischer Belastung (113) im Vergleich zur Myokardszintigraphie. Die erreichte Sensitivität betrug zwischen 78-87% und die Spezifität zwischen 90-100%. Durch die Analyse der Videodensitrometrie und Ermittlung der Zeit-Intensitätskurven gelingt es, den myokardialen Blutfluss zu quantifizieren und Koronarstenosen vor dem Auftreten von Wandbewegungsstörungen zu detektieren. Auch beim Vorliegen einer Kardiomyopathie gelingt es mit Hilfe der Kontrast Echokardiographie in einer ersten Studie mittels Power Doppler real-time Perfusion imaging die ischämische Genese zu diagnostizieren (120). Sowohl mittels real-time als auch mittels getriggelter Kontrast-Echokardiographie gelingt die Quantifizierung einer Koronarstenose und die Bestimmung eines transmuralen Perfusionsgradienten (73).

Sowohl nach akutem Myokardinfarkt als auch bei chronisch hibernierendem Myokard mit reduzierter linksventrikulärer Funktion basiert der **Nachweis vitalen Myokards** mittels Kontrast-Echokardiographie auf der Demonstration einer intakten Mikroperfusion. In eigenen Untersuchungen (19) konnte die Durchführbarkeit und gute diagnostische Genauigkeit der intravenösen Kontrast-Echokardiographie bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt innerhalb von 24-48 h nach akuter perkutaner Koronarrevaskularisation im Vergleich zur pharmakologischen Stress Echokardiographie (Kombination aus niedrig dosiertem Dipyridamol und Dobutamin) und zur Myokardszintigraphie nachgewiesen werden. Es ergab sich für die Kontrast-Echokardiographie die höchste Sensitivität (96%) im Vergleich zur SPECT (77%), aber eine geringere Spezifität (58% vs 93%). Die Übereinstimmung in der Einschätzung der einzelnen Segmente zwischen beiden Methoden betrug 69%. Die pharmakologische Stress Echokardiographie konnte mit etwas geringerer Sensitivität eine Voraussage der funktionellen Erholung treffen. Diese Ergebnisse bestätigen die ersten Erfahrungen im Nachweis von Stunning nach intrakoronarer Kontrast-Applikation (2, 105). Sakuma et al. zeigten eine Sensitivität von 91% für die Kontrast-Echokardiographie, verglichen mit 68% mittels SPECT bei allerdings wesentlich geringerer Spezifität (14% vs 75%). In unserer Studie zeigte es sich, daß nicht alle Segmente mit homogener

myokardialer Kontrastierung eine erhaltene kontraktile Reserve aufwiesen und auch nicht alle eine Verbesserung der kontraktilen Funktion. Als mögliche Erklärungen dafür können (1) die zeitliche Diskordanz zwischen myokardialer und mikrovaskulärer Schädigung; (2) die bestehende Hyperämie in der Postinfarktphase nach Revaskularisation, die tierexperimentell zu einer Unterschätzung des Infarktareals in den ersten 24 h führte und durch die Gabe eines Vasodilatators (Dipyridamol oder Adenosin) demaskiert werden kann und (3) das Bestehen des Infarktareals aus Inseln vitalen und nekrotischen Myokards sein.

In einer weiteren Studie wurde mittels intrakoronarer Kontrast-Applikation und Backscatter-Analyse die Vitalität im Vergleich zum nach 3 Tagen durchgeführten Dobutamin Stress Echo bestimmt, wobei sich eine Sensitivität vom Dobutamin Stress von 91% und eine Spezifität von 78% ergab, die homogene Myokardkontrastierung ergab eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 73% (54). Der Vorteil bestand somit in einer schnelleren, schon im Katheterlabor verfügbaren Vitalitätsdiagnostik bei etwa gleicher diagnostischer Genauigkeit.

Die Kontrast-Echokardiographie bei akutem Myokardinfarkt nach Thrombolyse zeigte auch bei Patienten mit TIMI III Fluß im Infarktgefäß und regredienter ST-Elevation im EKG Regionen mit Perfusionsdefekten als Ausdruck der Diskrepanz zwischen dem makrovaskulären und mikrovaskulären Fluß (no-reflow Phänomen), (71). Andere Studien ergaben bei Patienten nach Akut-PTCA eine grobe Übereinstimmung zwischen Regredienz der ST-Elevation und myokardialer Kontrastierung (106). Die Kontrast-Echokardiographie kann zur klinisch praktikablen Methode zur Bestimmung vom Ausmaß einer erfolgreichen Revaskularisation und frühen Risikoabschätzung werden.

Sakuma et al. (105) bestimmten den optimalen Untersuchungszeitraum für Stunning durch eine intrakoronare Kontrast-Applikation unter Papaverin. Die Erholung der Kontraktilität innerhalb von 6 Monaten war das Vitalitätskriterium nach Revaskularisation. Sie zeigten, daß es am Tag 2 nach Revaskularisation am besten ist, die mikrovaskuläre Integrität nachzuweisen, so wie es auch in unserer Studie durchgeführt wurde.

Mittels intravenöser getriggelter Kontrast-Echokardiographie bestimmten Lepper et al. (67) die „Area at risk“ vor Revaskularisation und die „no-reflow“ Region 24 h nach Revaskularisation. Sie korrelierten die Befunde mit der invasiv ermittelten koronaren Flußreserve und zeigten einen guten Vorhersagewert bezüglich der Erholung der regionalen kontraktiven Funktion innerhalb von 4 Wochen. Eine sehr gute Übereinstimmung zwischen Kontrast-Echokardiographie mittels Power-Doppler und SPECT nach intravenöser Applikation konnten Rocchi et al. erreichen, die eine Sensitivität von 82% und einer Spezifität von 95% für die Kontrast-Echokardiographie nachwiesen (101).

Der goldene Standard der Vitalität in fast allen Untersuchungen ist die Erholung der Funktion von primär kinetikgestörten Regionen. Es fehlen derzeit systematische Untersuchungen zur Frage, ob nicht als vital klassifizierte Regionen ohne funktionelle Erholung im Verlauf durch einen positiven Effekt bezüglich eines linksventrikulären Remodellings auch einen prognostisch günstigen Einfluß besitzen. Klinisch bedeutsam ist es vorherzusagen, ob sich aus einem großen kinetikgestörten Areal ein Aneurysma entwickelt oder sich eine linksventrikuläre Dilatation ergibt. Für diese Aussage scheinen sich die sehr sensitiven Methoden wie PET, SPECT, MRT oder Kontrast-Echokardiographie besser zu eignen im Vergleich zu Methoden, die auf dem Nachweis einer kontraktiven Reserve basieren.

Auch bei Patienten mit chronisch hochgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion ( $EF < 35\%$ ) gelingt der Nachweis von **Hibernation**. Shimoni et al. gelang bei diesen Patienten ( $n=20$ ) nach Bypass Operation eine Vorhersage der Erholung der regionalen kontraktiven Funktion mit einer Sensitivität von bis zu 94% und mit einer Spezifität von 55% in der quantitativen Analyse. In der qualitativen Analyse betragen Sensitivität bzw. Spezifität 81% bzw. 49% (113).

Intensiv werden auch die Möglichkeiten der nichtinvasiven Bestimmung der Koronaren Flussreserve mittels Kontrast-Echokardiographie über die Verstärkung der Doppler-Signale von epikardialen Gefäße oder direkt der myokardialen Flussreserve über die Bestimmung des myokardialen Flussvolumens unter Vasodilatoren erforscht (44).

Mit der Kontrast-Echokardiographie steht eine Methode zur Verfügung, die zu verschiedensten Problemen Aussagen treffen kann: Morphologie und regionale kontraktile Funktion, Perfusion in Ruhe und unter Belastung (Ischämie, Vitalität und koronare Flussreserve). Der endgültiger Wert muß noch in großen klinischen Studien untersucht werden und es gibt derzeit keine Standardisierung bezüglich Technik, Quantifizierung und Kontrast-Applikation.

Die **dreidimensionale Echokardiographie** ermöglicht die plastische und räumliche Darstellung des Herzens und eine bessere topographische Zuordnung im Vergleich zur zweidimensionalen Echokardiographie. Prinzipiell können die Daten, die notwendig für eine dreidimensionale Bilderstellung sind, aus transthorakalen und transösophagealen Ableitungen gewonnen werden. Auf Grund der in der Regel besseren Schallbarkeit auf transösophagealen Weg wurden verschiedene Techniken der transösophagealen dreidimensionalen Echokardiographie erarbeitet. Die Akquisition der zweidimensionalen Schnittbilder wird unter Registrierung des jeweiligen Herzzyklus und der Atemlage durch *parallele, rotierende* oder *fächerartige* (longitudinale oder transversale) *Schnittführung* vorgenommen. Als für die meisten Fragestellungen geeignet hat sich die Anwendung einer multiplanen Sonde bewährt, die durch einen Adapter gesteuert eine rotierende Bewegung in einem 180° Sektor ausübt und ein räumlicher Datensatz erstellt wird. Prinzipiell möglich ist auch eine transthorakale Datenakquisition durch einen normalen Schallkopf, wobei ebenfalls von einem Adapter gesteuert eine rotierende Bewegung um die eigene Achse ausgeübt wird und dabei Schnittbilder digital gespeichert werden.

Besonders bei komplizierten pathologischen Veränderungen erleichtert die dreidimensionale Darstellung eine Einschätzung des jeweiligen Krankheitsbildes. Sie ermöglicht bei vielen angeborenen Vitien erst eine ausreichende bildliche Vorstellung und liefert eine Hilfe in der weiteren Therapieplanung. Herzchirurgische Zugangswege und Operationsplanung können mit Hilfe dieser dreidimensionalen dynamischen Bilder simuliert bzw. vorgenommen werden.

In einer eigenen Studie anhand konsekutiver Patienten mit seltenen Krankheitsbildern (Herztumoren und komplizierte angeborene Vitien) konnte die Überlegenheit der 3D Echokardiographie gegenüber der 2D Echokardiographie

demonstriert werden. Die Volumetrie der Herzhöhlen, die Bestimmung von Ejektionsfraktion und die Berechnung der linksventrikulären Masse, von Klappenöffnungsflächen oder intrakardialen Raumforderungen ist besonders bei pathologisch veränderten Zuständen und damit in geometrisch komplizierter Weise mit hoher diagnostischer Sicherheit möglich (85). Wir konnten ebenfalls im Vergleich zu hämodynamischen Messungen mittels Swan-Ganz-Katheter eine gute Übereinstimmung der 3D Echokardiographie mit den invasiven hämodynamischen Daten nachweisen. Dies ist insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz und kompliziert veränderter Ventrikelgeometrie im Rahmen von Therapiestudien von großer praktischer Bedeutung. Dabei kann der Nachweis der positiven Veränderung von Hämodynamik und Ventrikelgeometrie erbracht werden.

Heute gelingt es bereits in real-time, transthorakale 3D echokardiographische Daten zur Determination der linksventrikulären Funktion zu bestimmen (76). Gewebe-Doppler Daten, Farbdoppler-Informationen bei Mitralinsuffizienz, 3D Echokardiographie mit Kontrastmitteln zur verbesserten Endokardabgrenzung, Stress 3D Echokardiographie und 3D myokardiale Kontrast-Echokardiographie zur besseren Kalkulation von ischämischem Gewebe belegen das Bemühen zur Verknüpfung einzelner Methoden, um der Komplexität aus Morphologie und Funktion gerecht werden zu können.

Mit der Entwicklung der Computertechnik wird die weitere Verbindung und die Darstellung vieler einzeln gewonnener Informationen auch in der Echokardiographie verbessert werden.

Trotz rasanter Verbesserung der nichtinvasiven Diagnostik werden auch heute noch einzelne Zusammenhänge zwischen Funktion und Aufbau von Gefäßwänden bei unterschiedlichen Erkrankungen durch die direkte Untersuchung auf invasivem Weg, durch die **intravasale Ultraschalluntersuchung** erst erkennbar, auch wenn die MRT zunehmend Erfolge in der Darstellung von Gefäßwandveränderungen kleinster Gefäße zu verzeichnen hat (21, 61). Auf dem Gebiet der Koronararterien ist der intravasale Ultraschall für viele Fragestellungen noch nicht zu ersetzen und stellt damit für andere Methode der goldene Standard dar.

Wir haben uns mit einer bisher wenig untersuchten Fragestellung auf dem Gebiet der Herzinsuffizienz beschäftigt: Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie und der Wandstruktur und Wandfunktion der pulmonalen Gefäßbahn.

Andere Strukturveränderungen können sowohl bei sekundärer als auch bei primärer pulmonaler Hypertonie in Form von Wandverdickungen, Lumenreduktion, pathologischen Wandstrukturen und Einschränkung der systolisch-diastolischen Pulsatilität beschrieben werden. Die Bestimmung der Pulsatilität und Schlußfolgerungen zur Compliance der Gefäßwand unter Vasodilatoren und die quantitative Erfassung von Wandverdickungen besitzen potentielle prognostische Bedeutung und wurden von einigen Gruppen systematisch untersucht (20, 86). Systematische Untersuchungen vor Herz- und Lungentransplantationen zur Beantwortung dieser interessanten und klinisch relevanten Fragestellung fehlen derzeit noch.

Es konnten derzeit bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu einem Normalkollektiv verschiedene Befunde beschrieben werden, wie Wanddickenzunahme, Inhomogenität des Wandaufbaus, erhöhte Gefäßsteifigkeit und Plaques. Nach eigenen Untersuchungen korrelieren diese Veränderungen bei sekundärer pulmonaler Hypertonie *nicht* mit den hämodynamischen Veränderungen (Druck, pulmonalvaskulärer Widerstand). Bei der primären pulmonalen Hypertonie läßt sich eine Korrelation dagegen zum pulmonalvaskulären Widerstand nachweisen: die relative Wanddicke nimmt mit dem Widerstand zu ( $r=0,86$ ,  $p<0,05$ ;  $n=11$ ) und die Pulsatilität nimmt mit den Widerstand ab ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ;  $n=11$ ).

Bei der **Angioplastie** von erworbenen oder kongenitalen Pulmonalarterienstenosen (z. B. beim Williams-Syndrom) konnte IVUS ähnlich wie bei der Angioplastie von Stenosen von Koronararterien als Guidance und Therapiekontrolle eingesetzt werden (99). So wurden die Lumenquerschnittsfläche vor und nach Ballon-Angioplastie und die genaue Position des Ballons IVUS-gestützt bestimmt. Damit wurde eine bessere hämodynamische Beeinflussbarkeit erreicht. Exzentrische Wandverdickungen konnten zuverlässiger als mit der Angiographie lokalisiert werden und die Durchleuchtungszeit wurde erheblich



reduziert (99).

Bei der **medikamentösen Testung** bei pulmonaler Hypertonie wurde der IVUS zur genauen Bestimmung der Veränderung der Lumenquerschnittsfläche und der Veränderung der Pulsatilität verwendet (20). Hier zeigten sich zum Teil kontroverse Verhaltensweisen bei Patienten mit sekundärer pulmonaler Hypertonie, die in eigenen Untersuchungen keine Veränderungen des Lumenquerschnitts oder der Pulsatilität der großen Gefäße (Leitungsgefäße bis zum Querschnittsdiameter von 4 mm) unter **medikamentöser Testung** mittels Acetylcholin und Nitroprussid-Natrium zeigten (20). In anderen Studien veränderten sich Pulsatilität und/oder Gefäßquerschnittsflächen, die nicht durch Änderungen von Druck und Widerstand vorausgesagt werden konnten (86, 97). Bei IVUS-nachgewiesenen morphologischen Veränderungen der großen und mittelgroßen Pulmonalarterien (bis 2-3 mm Durchmesser) konnte mittels Doppler-Draht-gestützter Flußvolumenmessungen eine intakte Endothelfunktion mit Vasodilatation der peripheren Widerstandsgefäße unter Acetylcholin nachgewiesen werden (20).

Die IVUS-kontrollierte Auflösung von Thromben unter **Thrombolyse** bei pulmonalarterieller Embolie korrelierte mit der Hämodynamik. Bei einer durchschnittlichen Auflösungszeit von 60 min unter Urokinase erwies sich die IVUS-Kontrolle als weniger belastend und aufwendig im Vergleich zur Angiographie mit Kontrastmittel (99).

Auf Grund der hohen Schallfrequenz (15-30 MHz) besitzt diese Technik zwar eine sehr große Auflösung, ist aber in der Eindringtiefe begrenzt (5-20 mm), so daß die großen Pulmonalarterienäste nicht immer vollständig dargestellt werden können. Die stabile zentrale Lage des IVUS-Katheters ist ebenfalls in großen Gefäßen schwierig zu erreichen. In Abhängigkeit vom Diameter des IVUS-Katheters können Gefäße minimal bis etwa 2-3,5 mm Durchmesser untersucht werden.

Auf Grund des hohen Anteils elastischer Fasern in der Gefäßwand der Pulmonalarterien erscheint diese nicht dreischichtig wie bei den Koronararterien, sondern als echogener, homogener Ring. Die Unterscheidung zwischen Intimahyperplasien und Mediahypertrophie ist nicht möglich, die Abgrenzung zu

thrombotischen Auflagerungen oft kompliziert. Auf Grund der meist lufthaltigen Umgebung der Pulmonalarterien ist es nicht immer möglich, die Außenwand des Gefäßes zuverlässig abzugrenzen und damit die Wanddicke zu bestimmen. In eigenen Untersuchungen gelang es, in 88% der Patienten die Wanddicke zu messen (20). Andere Autoren konnten in ihren Studien keine zuverlässigen Messungen der Wanddicke durchführen (86). Als weitere wichtige Limitationen sind die relativ hohen Kosten und die Invasivität dieses Verfahrens zu erwähnen. Kosteneffizienz-Studien fehlen und größere Untersuchungen über den Vorteil und das Ausmaß des Informationsgewinns im Vergleich zu den konventionellen Verfahren für die klinische Praxis liegen ebenfalls nicht vor. Deshalb ist diese Methodik nur einzelnen Fragestellungen vorbehalten.

Insgesamt wird die Echokardiographie weiterhin, auch bedingt durch die Entwicklungen auf dem Gebiet der Kontrast-Echokardiographie und der Gewebe-Doppler-Echokardiographie, die zentrale, nichtinvasive Diagnostikmethode in der Kardiologie sein. Die Echokardiographie ist heute in der Lage, morphologische und funktionelle Zusammenhänge und Veränderungen in hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung, reproduzierbar und quantitativ, breit verfügbar, ortsungebunden, zeit- und kosteneffizient darzustellen. Es gelingt die Darstellung von Ischämie, Vitalität, Koronarreserve, Gefäßarchitektur und -funktion und die Ableitung wichtiger prognostischer Informationen. Die Echokardiographie bleibt auch weiterhin ein Verfahren, das sich exzellent zur Verlaufbeobachtung bei den Patienten mit Koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz eignet.

## 9 Zusammenfassung

Die Ultraschalldiagnostik des Herzens ist eine der wichtigsten nichtinvasiven Diagnostikmethoden in der Kardiologie. Die zuverlässige Bestimmung von Dimensionen, von Hypertrophie und links- und rechtsventrikulärer Funktion, von Parametern der diastolischen Funktion und die Kennzeichnung von Klappenmorphologie und –funktion bilden die Grundlage für die Diagnostik fast aller Entitäten in der Kardiologie und erleichtern eine klinische Einschätzung des Patienten und der weiteren Prognose .

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Darstellung der Möglichkeiten der Echokardiographie, die Komplexität pathophysiologischer Zusammenhänge und Therapieauswirkungen bei der ischämisch bedingten Herzinsuffizienz durch Ischämie und Minderung der Vitalität des linksventrikulären Myokards aufzuzeigen.

Der Nachweis der Heterogenität der regionalen linksventrikulären systolischen Funktion gelingt mittels Echokardiographie und Magnetresonanztomographie bei gesunden Probanden sowohl in Ruhe als auch unter Belastung mittels Dobutamin. Dabei bilden morphologische und funktionelle Non-Uniformität des linken Ventrikels eine Einheit. Unterschiede in der regionalen linksventrikulären Architektur und bezüglich der regionalen Wandspannung könnten eine mögliche Erklärung dafür sein. Die vorliegenden Untersuchungen zeigten eine regional unterschiedliche Wanddickenzunahme unter Dobutamin bei kardiovaskulär Gesunden in der 2D-Echokardiographie. Im Vergleich zu anderen Wandabschnitten zeigte die inferiore Wand eine reduzierte Wanddickenzunahme. Es konnte eine inverse Korrelation zwischen enddiastolischer Wanddicke und Wanddickenzunahme unter positiv inotroper Stimulation beobachtet werden.

Für die Interpretation in der Stress Echokardiographie sind diese Erkenntnisse von großer Bedeutung, da sie eine Überinterpretation mit der Folge von hoher Sensitivität bei niedriger Spezifität verhindern können. Analysen der interinstitutionellen Variabilität der Stress-Echokardiographie-Befundung zeigten den großen Einfluss der Ischämiekriterien (ausbleibende Hyperkontraktilität vs. neu induzierte Kinetikstörung) auf die diagnostische Genauigkeit und

Interobserver-Variabilität. Durch neue Techniken wie Digitalisierung, second Harmonic Imaging und Gewebe-Doppler lassen sich die diagnostische Genauigkeit und die Interobserver-Variabilität verbessern.

Pathophysiologischer Hintergrund der Gewebe-Doppler-Echokardiographie sind die unterschiedliche anatomische Architektur der Myokardfasern und deren zeitlich und örtlich unterschiedlicher Kontraktionsablauf. Die subendokardialen und epikardialen Fasern sind longitudinal ausgerichtet und es wird zuerst in diesen Fasern eine Spannung aufgebaut, es findet eine überwiegend longitudinal gerichtete Kontraktion statt, bevor die zirkumferentielle Faserverkürzung abläuft. Die Herzspitze ist relativ stationär und wird durch eine dünne Faserschicht gebildet.

Es wurde die hohe diagnostische Genauigkeit der *Tissue Tracking Doppler Echokardiographie* in der Erkennung von regionalen Kinetikstörungen bei Patienten nach transmuralen Myokardinfarkt in sehr guter Übereinstimmung zur Magnetresonanztomographie (Tagging-Technik) demonstriert, die hier als Referenzmethode gewählt wurde. Im ersten Abschnitt der Studie wurden die Normalwerte anhand von einem Kollektiv gesunder Probanden erhoben, um diese dann mit der Patientengruppe zu vergleichen. Wir konnten einen physiologischen basal-apikalen Gradienten der Geschwindigkeits-Zeit-Integrale mit einer Abnahme in Richtung Apex nachweisen. In der Erkennung von regionalen Kinetikstörungen bei Patienten nach Myokardinfarkt konnte eine erhöhte diagnostische Genauigkeit im Vergleich zum Harmonic Imaging nachgewiesen werden, was besonders für den unerfahrenen Untersucher von größerer praktischer Bedeutung ist. Kinetikgestörte Segmente zeigten ein reduziertes Geschwindigkeits-Zeit-Integral. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter systolischer Funktion des linken Ventrikels (Ejektionsfraktion <35%) ergaben sich mittels Tissue Doppler Methode heterogene Verteilungsmuster der Geschwindigkeits-Zeit-Integrale, der basal-apikale Gradient der Longitudinalbewegung war vollständig aufgehoben, einzelne Wandabschnitte zeigten individuell sehr unterschiedliche Integralwerte.

Eine Limitation dieser Untersuchungsmethode stellt die eingeschränkte Aussagefähigkeit im Bereich der Herzspitze dar. Dies erklärt sich einerseits durch die Reduktion der eigentlichen anatomischen Herzspitze aufgrund der

transthorakalen Anschlagtechnik und andererseits durch die geringen Ausgangswerte der Integrale für die Herzspitze bei Gesunden. Deshalb lassen sich schwere Einschränkungen nicht mehr weiter quantitativ erfassen.

Die verschiedenen Techniken der Gewebe-Doppler-Echokardiographie wird unterschiedlichen Fragestellungen und verschiedenen klinischen Problemen und Untersuchungsanforderungen gerecht. Die pulsed-wave-Technik ermöglicht Messungen in einzelnen Myokardregionen mit Bestimmung von Maximalgeschwindigkeiten und die Farbdoppler-Technik gibt einen schnellen und guten Überblick über die regionale Kontraktilität mit der Möglichkeit der kontinuierlichen Messung und gleichzeitigen Bestimmung der Bewegung des Myokards (Endokardeinwärtsbewegung) und der Bestimmung von quantitativen Werten als Farbscala quantitativ dargestellt (Longitudinalbewegung mittels Tissue Tracking Doppler Echokardiographie). Moderne Techniken erlauben heute neben der off-line Analyse quantitativer Daten auch schon die on-line Darstellung quantitativer Gewebe-Doppler-Daten.

Trotz des Fortschrittes der medikamentösen Therapie und der Weiterentwicklung von Techniken zur Revaskularisation ist die Prognose der Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, gekennzeichnet durch eine extensive Koronare Herzerkrankung und reduzierte linksventrikuläre Funktion, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 50-60% sehr ernst. Die chronische linksventrikuläre Dysfunktion bei diesen Patienten ist ein Ergebnis einer Narbenbildung durch myokardiale Nekrose und einer chronischen Hibernation.

Der Langzeitverlauf bei Patienten mit chronischer linksventrikulärer Dysfunktion wird durch klinische Faktoren, die Schwere der linksventrikulären Dysfunktion und wesentlich vom Vorhandensein ischämischen und/oder vitalen Myokards bestimmt. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und positivem Nachweis von vitalem Myokard besitzen eine bessere perioperative und späte Überlebensrate, eine höhere Verbesserung der regionalen und globalen linksventrikulären Funktion, eine bessere Belastbarkeit nach Revaskularisation und eine deutlichere symptomatische Verbesserung.

Bei diesen Patienten sind die diagnostischen Aussagen durch die Stress-

Echokardiographie hinsichtlich Ischämie, Vitalität und globaler Ventrikelfunktion unter Belastung von besonderer Bedeutung für die weiteren therapeutischen Konsequenzen wie konservativ-medikamentöse Therapie, Revaskularisation oder Herztransplantation.

Vor dem Hintergrund der Kombination vasodilatatorischer und inotroper Stimuli bei gleichzeitig geringer Beeinflussung der hämodynamischen Situation wurden neue pharmakologische Stress-Protokolle entwickelt. Die *Kombination* von *Dipyridamol* (0,28 mg/kg über 4 min) und *Dobutamin* (5-10 µg/kg/min über jeweils 3 min) zeigte in den ersten Untersuchungen eine erhöhte Sensitivität bei gleichbleibender Spezifität in der Vitalitätsdiagnostik bei chronisch ischämischer Herzkrankheit und reduzierter linksventrikulärer Funktion. In den eigenen Studien (sowohl in den Multicenter Studien als auch in den Subgruppen Analysen) zeigte sich die Kombination von niedrig dosiertem Dipyridamol plus low dose Dobutamin als sensitiver (90%) ohne Spezifitätsverlust (92%) im Vergleich zu den Substanzen allein (Sensitivität: Dipyridamol 82%; Dobutamin 82% und Spezifität: Dipyridamol 95%; Dobutamin 93%) und vor allem im Vergleich zur Thallium-Myokardszintigraphie (Sensitivität 87%), die im Vergleich zu allen pharmakologischen Stress-Untersuchungen eine signifikant geringere Spezifität (61%) aufwies.

Zu der Frage der prognostischen Relevanz eines Ischämienachweises kurz nach akutem Myokardinfarkt konnte durch die EPIC (Echo Persantine International Cooperative) Studie in einem multizentrischen, prospektiven Design an über 1000 Patienten die Bedeutung und Möglichkeiten der Stress-Echokardiographie verdeutlicht werden. Die Daten dokumentierten ein 1-Jahres Ereignis-Risiko (Re-Myokardinfarkt und Tod) von 2% bei Patienten mit einer negativen Stress-Echokardiographie und zeigten eine Verdopplung des Risikos bei einem positiven Testergebnis und eine Vervierfachung des Risikos, wenn der Test schon nach der ersten Dipyridamoldosis positiv ausfällt. Dabei ist die Echokardiographie fähig, mehrere prognostische Faktoren gleichzeitig zu bestimmen. Patienten mit einer mittelgradig eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion und einem positiven Ischämienachweis haben dann ein Ereignisrisiko von 11%. Die Stress-Echokardiographie kann direkt als Entscheidungshilfe für diese Patienten dienen.

Wenn Patienten mit einem positiven Stress Test einer koronaren Revaskularisation unterzogen werden, lässt sich ihr Risiko um den Faktor 11 reduzieren, wohingegen Patienten mit einem negativen Stress Test, die einer operativen Koronar-Revaskularisation unterzogen wurden, einen Anstieg des kardialen Risikos um den Faktor 3 aufwiesen.

Die **Kontrast-Echokardiographie** mittels lungengängiger Mikrobläschen-haltiger Kontrastmittel findet Anwendung in der Kontrastierung des linken Ventrikels zur verbesserten Abgrenzung der Endokardgrenze und genaueren Quantifizierung der globalen und regionalen systolischen Funktion des linken Ventrikels in Ruhe und unter Belastung und in der Verstärkung von Doppler Signalen, insbesondere bei der Mitralinsuffizienz und bei der Darstellung des Lungenvenenflusses. Zusätzlich ergibt sich die prinzipielle Möglichkeit einer Myokardkontrastierung und damit der myokardialen Perfusion.

Erste klinische Studien untersuchten die Validität der Technik im Nachweis von *Perfusionsstörungen* in Ruhe und unter Belastung mittels Vasodilatoren-Stress, unter Dobutamin und bei ergometrischer Belastung im Vergleich zur Myokardszintigraphie. Die erreichte Sensitivität betrug zwischen 78-87% und die Spezifität zwischen 90-100%.

Sowohl nach akutem Myokardinfarkt als auch bei chronisch hibernierendem Myokard mit reduzierter linksventrikulärer Funktion basiert der **Nachweis vitalen Myokards** mittels Kontrast-Echokardiographie auf der Demonstration einer intakten Mikroperfusion. In eigenen Untersuchungen konnte die Durchführbarkeit und gute diagnostische Genauigkeit der intravenösen Kontrast-Echokardiographie bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt innerhalb von 24-48 h nach akuter perkutaner Koronar-Revaskularisation im Vergleich zur pharmakologischen Stress-Echokardiographie (Kombination aus niedrig dosiertem Dipyridamol und Dobutamin) und zur Myokardszintigraphie nachgewiesen werden. Es ergab sich für die Kontrast-Echokardiographie die höchste Sensitivität (96%) im Vergleich zur SPECT (77%), aber eine geringere Spezifität (58% vs 93%). Die Übereinstimmung in der Einschätzung der einzelnen Segmente zwischen beiden Methoden betrug 69%. Die pharmakologische Stress Echokardiographie konnte mit etwas geringerer Sensitivität eine Voraussage der funktionellen Erholung treffen.

Durch die Einführung und Verwendung geringerer akustischer Energien, die die Mikroläschen im Kontrastmittel nicht mehr zerstörten (Mechanischer Index 0.1-0.2), gelingt die „real-time“ Darstellung der Myokardperfusion mit gleichzeitiger Darstellung des Kontraktionsablaufes. Verschiedene Herangehensweisen wie „Pulse inversion Doppler“ oder „Power Modulation“, unterschiedliche Weiterverarbeitungsmodalitäten oder Ansätze in der Quantifizierung wie Videodensitrometrie oder Backscatter-Analyse sind Ausdruck einer bisher noch nicht standardisierten und uneinheitlichen Herangehensweise und zeigen die noch nicht beendete Suche nach der optimalen Technik.

Die **dreidimensionale Echokardiographie** ermöglicht die plastische und räumliche Darstellung des Herzens und eine bessere topographische Zuordnung im Vergleich zur zweidimensionalen Echokardiographie. Auf Grund der in der Regel besseren Schallbarkeit auf transösophagealen Weg, wurden verschiedene Techniken der transösophagealen dreidimensionalen Echokardiographie erarbeitet. Die Akquisition der zweidimensionalen Schnittbilder wird unter Registrierung des jeweiligen Herzzyklus und der Atemlage durch *parallele, rotierende* oder *fächerartige* (longitudinale oder transversale) *Schnittführung* vorgenommen. Als für die meisten Fragestellungen geeignet hat sich die Anwendung einer multiplanen Sonde bewährt, die durch einen Adapter gesteuert eine rotierende Bewegung in einem 180° Sektor ausübt und so ein räumlicher Datensatz erstellt wird.

Besonders bei komplizierten pathologischen Veränderungen erleichtert die dreidimensionale Darstellung eine Einschätzung des jeweiligen Krankheitsbildes. Sie ermöglicht bei vielen angeborenen Vitien erst eine ausreichende bildliche Vorstellung und liefert eine Hilfe in der weiteren Therapieplanung. Herzchirurgische Zugangswege und Operationsplanung können mit Hilfe dieser dreidimensionalen, dynamischen Bilder simuliert bzw. vorgenommen werden.

Anhand eigener Untersuchungen bei Herztumoren und bei komplizierten angeborenen Vitien konnte in einer Studie anhand konsekutiver Patienten die Überlegenheit der 3D Echokardiographie gegenüber der 2D Echokardiographie demonstriert werden. Die Volumetrie der Herzhöhlen, die Bestimmung von Ejektionsfraktion und die Berechnung der linksventrikulären Masse, von



Klappenöffnungsflächen oder intrakardialen Raumforderungen sind besonders bei pathologisch veränderten Zuständen und damit in geometrisch komplizierter Weise mit hoher diagnostischer Sicherheit möglich. Wir konnten ebenfalls im Vergleich zu hämodynamischen Messungen mittels Swan-Ganz-Katheter eine gute Übereinstimmung der 3D Echokardiographie zu den invasiven hämodynamischen Daten nachweisen. Dies ist insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz und kompliziert veränderter Ventrikelgeometrie von großer praktischer Bedeutung, insbesondere im Rahmen von Therapiestudien, die den Nachweis der positiven Veränderung von Hämodynamik und Ventrikelgeometrie erbringen sollen.

Trotz rasanter Verbesserung der nichtinvasiven Diagnostik werden auch heute noch einzelne Zusammenhänge zwischen Funktion und Aufbau von Gefäßwänden bei unterschiedlichen Erkrankungen durch die direkte Untersuchung auf invasivem Weg, durch die **intravasale Ultraschalluntersuchung** erkennbar, auch wenn die MRT erste Erfolge in der Darstellung von Wandveränderungen kleinster Gefäße zu verzeichnen hat. Auf dem Gebiet der Koronararterien ist der intravasale Ultraschall für viele Fragestellungen noch nicht zu ersetzen und stellt damit für andere Methoden den goldene Standard dar.

Wir haben uns mit einer bisher wenig untersuchten Fragestellung auf dem Gebiet der Herzinsuffizienz beschäftigt: Zusammenhänge zwischen Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie und der Wandstruktur und Wandfunktion der pulmonalen Gefäßbahn.

Strukturveränderungen konnten sowohl bei sekundärer als auch bei primärer pulmonaler Hypertonie in Form von Wandverdickungen, Lumenreduktion, pathologischen Wandstrukturen und Einschränkung der systolisch-diastolischen Pulsatilität beschrieben werden. Es konnten derzeit bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu einem Normalkollektiv verschiedene Befunde beschrieben werden: Wanddickenzunahme, Inhomogenität des Wandaufbaus, erhöhte Gefäßsteifigkeit und Plaques. Nach eigenen Untersuchungen korrelieren diese Veränderungen bei sekundärer pulmonaler Hypertonie *nicht* mit den hämodynamischen Veränderungen (Druck, pulmonalvaskulärer Widerstand). Bei der primären pulmonalen Hypertonie läßt sich eine Korrelation dagegen zum

pulmonalvaskulären Widerstand nachweisen: die relative Wanddicke nimmt mit dem Widerstand zu ( $r=0,86$ ,  $p<0,05$ ;  $n=11$ ) und die Pulsatilität nimmt mit den Widerstand ab ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ;  $n=11$ ).

Bei der **medikamentösen Testung** bei pulmonaler Hypertonie wurde der IVUS zur genauen Bestimmung der Veränderung der Lumenquerschnittsfläche und der Veränderung der Pulsatilität verwendet. Hier zeigten sich zum Teil kontroverse Verhaltensweisen bei Patienten mit sekundärer pulmonaler Hypertonie, die in eigenen Untersuchungen keine Veränderungen des Lumenquerschnitts oder der Pulsatilität der großen Gefäße (Leitungsgefäße bis zum Querschnittsdiameter von 4 mm) unter **medikamentöser Testung** mittels Acetylcholin und Nitroprussid-Natrium zeigten. Bei IVUS-nachgewiesenen morphologischen Veränderungen der großen und mittelgroßen Pulmonalarterien (bis 2-3 mm Durchmesser) konnte mittels Doppler-Draht-gestützter Flußvolumenmessungen eine intakte Endothelfunktion mit Vasodilatation der peripheren Widerstandsgefäße unter Acetylcholin nachgewiesen werden .

Auf Grund der hohen Schallfrequenz (15-30 MHz) besitzt diese Technik zwar eine sehr große Auflösung, ist aber dadurch in der Eindringtiefe begrenzt (5-20 mm), so daß die großen Pulmonalarterienäste nicht immer vollständig dargestellt werden können. Die stabile zentrale Lage des IVUS-Katheters ist in großen Gefäßen schwierig zu erreichen. In Abhängigkeit vom Diameter des IVUS-Katheters können Gefäße minimal bis etwa 2-3,5 mm Durchmesser untersucht werden.

Als weitere wichtige Limitationen sind die relativ hohen Kosten und die Invasivität dieses Verfahrens zu erwähnen. Kosteneffizienz-Studien fehlen und größere Untersuchungen über den Vorteil und das Ausmaß des Informationsgewinns im Vergleich zu den konventionellen Verfahren für die klinische Praxis liegen nicht vor. Deshalb ist diese Methodik nur einzelnen Fragestellungen vorbehalten.

Die Echokardiographie wird weiterhin, auch bedingt durch die Entwicklungen auf dem Gebiet der Kontrast-Echokardiographie und der Gewebe-Doppler-Echokardiographie, die zentrale, nichtinvasive Diagnostikmethode in der Kardiologie sein. Es gelingt die Darstellung von Ischämie, Vitalität, Koronarreserve, Gefäßarchitektur und -funktion und die Ableitung wichtiger

prognostischer Informationen. Die Echokardiographie bleibt auch weiterhin ein Verfahren, das sich exzellent zur Verlaufbeobachtung bei den Patienten mit Koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz eignet. Durch die Weiterentwicklung von kleinen, tragbaren und preiswerten Geräten mit guter Bildqualität erhöht sich die Attraktivität und Verbreitung dieser Methode.

## Literatur

1. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995; **91**: 663-670
2. Agati L, Voci P, Autore C, Luongo R, Testa G, Mallus MT. Combined use of dobutamine echocardiography and myocardial contrast echocardiography in predicting regional dysfunction recovery after coronary revascularization in patients with recent myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997; **18**: 771-79.
3. Alcan KE, Stertz SH, Wallsh E, De Pasquale NP, Bruno MS. The role of intraaortic ballon counterpulsation in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1983; **113**: 527-530.
4. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983, **68**: 785-795.
5. American Society of Echocardiography Committee on standarts, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms: Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman AH, Tajik AL. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 1989; **2**: 358-367.
6. Armstrong WF, Feigenbaum H. Echocardiography. Chapter 7. in *Heart Disease* (ed. Braunwald E, Zipes DP, Libby P) 6th edition. W.B. Saunders Company; Philadelphia, London, New York 2001; 160-236.
7. Arnese M, Cornel JH, Salustri A, Maat APWM , Elhendy A, Reijs AEM, Cate FJT, Keane D, Balk AHMM, Roelandt JRTC, Fioretti PM. Prediction of improvement of regional left ventricular function after surgical revascularization. A comparison of low-dose dobutamine echocardiography with 201Tl single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1996; **91**: 2748-2752.

8. Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, Schneider CA, Schicha H, Sechtem U. Assessment of viable myocardium by dobutamine transesophageal echocardiography and comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 343-353.
9. Barilla F, Gheorghiade KP, Alam M, Khaja F, Goldstein S. Low-dose dobutamine in patients with acute myocardial infarction identifies viable but not contractile myocardium and predicts the magnitude of improvement in wall motion abnormalities in response to coronary revascularization. *Am Heart J* 1991; 122: 1522-1531
10. Bartel Th, Müller S, Borges AC, Baumann G. Left and right heart Doppler stress echo in congestive heart failure. *Intern J Cardiac Imaging* 1994; 10: 289-297.
11. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1451-1460.
12. Becher H, Tiemann K, Schlieff R, Lüderitz B, Nanda NC. Harmonic power Doppler contrast echocardiography: preliminary clinical results. *Echocardiography* 1997; 14: 637-42.
13. Beker B, Vered Z, Varda-Bloom N, Ohad D, Battler A, Di Segni E. Decreased thickening of normal myocardium with transient increase in wall thickness during stress echocardiography with atrial pacing. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 381-387.
14. Beller GA. Noninvasive assessment of myocardial viability. *N Engl J Med* 2000; 16: 1488-1490.
15. Bogaert J, Rademakers E. Regional nonuniformity of normal adult left ventricle. *Am J Physiol* 2001; 280: : H610-H620.

16. Bolognese L, Antoniucci D, Rovai D, Buonamici P, Cerisano G, Santoro GM. Myocardial contrast echocardiography versus dobutamine echocardiography for predicting functional recovery after acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1677-83.
17. Borges AC, Pingitore A, Cordovil A, Sicari R, Baumann G, Picano E. Heterogeneity of left ventricular regional wall thickening following dobutamine infusion in normal human subjects. A quantitative two-dimensional echocardiographic study. *Eur Heart J* 1995; **16**: 1726-1730.
18. Borges AC, FR Waldenberger, C Wolf, I Reindl, D Habedank, M Haisjackl, WJ Kox, W Konertz, G Baumann, FX Kleber. Die perkutane „Hochrisiko“ - Angioplastie unter prophylaktischem kardiopulmonalen Support. *Z Kardiol* 1996; **85** (Suppl. 4): 21-28.
19. Borges AC; Richter WS, Witzel C, Witzel A, Grohmann A, Reibis RK, Rutsch W, Baumann G. Myocardial viability assessment short after acute myocardial infarction with combined low dose dipyridamole-dobutamine stress echocardiography and intravenous myocardial contrast echocardiography in comparison with myocardial perfusion scintigraphy. *Int J Cardiovasc Imag* 2002 (in press)
20. Borges AC, Wensel R, Opitz C, Bauer U, Baumann G, Kleber FX. Relationship between hemodynamics and morphology in pulmonary hypertension - a quantitative intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 1997; **18**: 1988-1994.
21. Botnar RM, Stuber M, Kissinger KV, Kim WY, Spuentrup E, Manning WJ. Noninvasive coronary vessel wall and plaque imaging with magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; **102**: 2582-2587.
22. Canty JM, Klocke FJ. Reduced regional myocardial perfusion in the presence of pharmacologic vasodilator reserve. *Circulation* 1975; **71**: 370-377.

23. Casey TM, Arthur PG. Hibernation in noncontracting mammalian cardiomyocytes. *Circulation* 2000; *102*: 3124-3129.
24. Cigarroa CG, De Filippi CR, Brickner E, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 1993; *88*: 430-436
25. Cornel JH, Bax JJ, Elhendy A, Maat APW, Kimman G-JP, Geleijnse ML, Rambaldi R, Boersma E, Fioretti PM. Biphasic response to dobutamine predicts improvement of global left ventricular function after surgical revascularization in patients with stable coronary artery disease. Implications of time course of recovery on diagnostic accuracy. *J Am Coll Cardiol* 1998; *31*: 1002-1010.
26. Daimon M, Watanabe H, Ymagishi H. Physiologic assessment of coronary artery stenosis by coronary flow reserve measurements with transthoracic Doppler echocardiography: comparison with exercise thallium-201-single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001; *37*: 1310-1315.
27. Daley RP, Sagar KB, Wann LS. Doppler echocardiographic measurement of flow velocity in the ascending aorta during supine and upright exercise. *Br Heart J* 1985; *54*: 562-567.
28. Derumeaux G, Ovize M, Loufoua J, Ponitier G, Antre-Fouet X, Cribier A. Assessment of non-uniformity of transmural myocardial velocities by color-coded tissue Doppler imaging: characterization of normal, ischemic and stunned myocardium. *Circulation* 2000; *101*: 1390-1395.
29. Di Carli MF, Davidson M, Little R. 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*: 527-533.

30. Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in hibernating and stunning myocardium. *Circulation* 1993; 87: 11-20.
31. Distanto A, Rovai D. Stress echocardiography and myocardial contrast echocardiography in viability assessment. Editorial. *Eur Heart J* 1997; 18: 714-715.
32. Elefteriades JA, Tolis G, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1411-1417.
33. Emanuelsson H, Serruys PW, van Der Giessen WJ, Dawkins K, Rutsch W, Katus H et al. Clinical and angiographic results with the multi-linkS coronary stent system N The West European Stent Trial (WEST). *J Invasive Cardiol* 1997; 9: 561-8.
34. Everaert H, Vanhove C, Franken PR. Low-dose dobutamine gated single-photon emission tomography: comparison with stress echocardiography. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 413-8
35. Everaert H, Vanhove C, Franken PR. Effect of beta-blockade on low-dose dobutamine-induced changes in left ventricular function in healthy volunteers: assessment by gated SPET myocardial perfusion scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 419-424
36. Firschke C; Lindner JR, Goodman N, Sklyba DM, Wie K, Kaul S. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction using aortic root injections of microbubbles in conjunction with harmonic imaging: potential application in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 207-16.
37. Forman MB, Velasco CE. Role of adenosine in the treatment of myocardial stunning. In: Opie LH (ed). *Stunning, hibernation and calcium in myocardial ischemia and reperfusion*. Kluwer Academic, Dordrecht, pp 98-114.
38. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic



- dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 831-836.
39. Franke A, Hoffmann R, Kuhl HP, Lepper W, Breithardt OA, Schormann M, Hanrath P. Non-contrast second harmonic imaging improves interobserver agreement and accuracy of dobutamine stress echocardiography in patients with impaired image quality. *Heart* 2000; 83: 133-140.
40. Galiuto L, Iliceto S. Myocardial contrast echocardiography in the evaluation of viable myocardium after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 29G-32G.
41. Gould KL. Myocardial viability. What does it mean and how do we measure it? *Circulation* 1991 ; 83: 333-335.
42. Gregg DE. Effect of coronary perfusion pressure or coronary flow on oxygen usage of the myocardium. *Circ Res* 1963; 13: 497-500.
43. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-56.
44. Gunda M, Mulvagh SL. Recent advances in myocardial contrast echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 231-239.
45. Harrison MR, Smith MD, Nissen SE, Grayburg PA, DeMaria AN. Use of exercise Doppler echocardiography to evaluate cardiac drugs: effects of propranolol and verapamil on aortic blood flow velocity and acceleration. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1002-1009.
46. Heinle SK, Noblin J, Goree-Best P. Assessment of myocardial perfusion by harmonic power Doppler imaging at rest und during adenosine stress in comparison with 99m Tc-sestamibi SPECT imaging. *Circulation* 2000; 102: 55-60.

47. Hepner AM, Bach DS, Deeb GM. Safety of dobutamine stress echocardiography in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1993; 88 (Suppl I): I-404.
48. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnese M, Fioretti P, Pingitore A, Picano E, Buck T, Erbel R, Flachskampf FA, Hanrath P. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 330-336.
49. Iliceto S, Marangelli V, Memmola C, Rizzon P. Transesophageal Doppler echocardiography evaluation of coronary blood flow velocity in baseline conditions and during dipyridamole-induced coronary vasodilation. *Circulation* 1991; 83: 61-69.
50. Iliceto S, Galiuto L, Marchese A, Napoli V, Cavallari D, Amico A, Biasco G, Rizzon P. Myocardial echo contrast opacification of dysfunctional myocardial segments after acute myocardial infarction as an expression of myocardial viability. A study with intracoronary contrast echocardiography and dobutamine echocardiography. *Circulation* 1993; 88: I-303.
51. Isaz K, Ethevenot G, Admant P, Bremtilia B, Pernot C. A new Doppler method of assessing left ventricular ejection force in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 64: 81-87.
52. Ito H, Tomooka T, Sakai N. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992, 85: 1699-1705.
53. Ito H, Tomooka T, Sakai N. Time course of functional improvement in stunned myocardium in risk area in patients with reperfused anterior infarction. *Circulation* 1993; 87: 355-62.
54. Iwakura K, Ito H, Nishikawa N. Use of echocardiography for predicting myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85:744-748.

55. Johnson WB, Malone SA, Pantely GA, Anselone CG, Bristow JD. No reflow and extent of infarction during maximal vasodilation in the porcine heart. *Circulation* 1988; 78: 462-472.
56. Kaul S. Echocardiography in coronary artery disease. *Curr Probl Cardiol* 1990; 15: 239-298.
57. Kaul S. Myocardial contrast echocardiography. 15 years of research and development. *Circulation* 1997; 96: 3745-60.
58. Kenner MD, Zajac EJ, Kondos GT et al. Ability of the no-reflow phenomenon during an acute myocardial infarction to predict left ventricular dysfunction at one-month follow-up. *Am J Cardiol* 1995; 75: 861-868.
59. Keren G, Katz S, Gage J, Strom J, Sonnenblick E, LeJemtel TH. Effect of isometric exercise on cardiac performance and mitral regurgitation in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1989; 118: 973-979.
60. Keren G, Katz S, Strom J, Sonnenblick E, LeJemtel TH. Dynamic mitral regurgitation: an important determination of the hemodynamic response to load alterations and inotropic therapy in severe heart failure. *Circulation* 1989; 80: 306-313.
61. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1488-1490.
62. Klewer SE, Goldberg SJ, Donnerstein RL, Berg RA, Hutter JJ. Dobutamine stress echocardiography: a sensitive indicator of diminished myocardial function in asymptomatic doxorubicin-treated long-term survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 394-401.
63. Kramer MS, Feinstein AR. Clinical biostatistics. LIV. The biostatistics of concordance. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 111-123.
64. Kukulski T, Voigt JU, Wilkenshoff UM, Strotmann JM, Wranne B; Hatle L, Sutherland GR. A comparison of regional myocardial velocity information

derived by pulsed and color Doppler techniques: an in vitro and in vivo study. *Echocardiography* 2000; 17: 639-651.

65. La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 617-626.
66. Lee KS, Marwick TH, Cook SA. 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: 2687-2694.
67. Lepper W, Hoffmann R, Kamp O et al. Assessment of myocardial reperfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary percutaneous transluminal coronary angiography in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2368-2379.
68. Letsou GV, Howell JF, Zoghbi WA. Altered adrenergic receptor density in myocardial hibernation in humans. A possible mechanism of depressed myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 2599-2606.
69. Maffei S, Baroni M, Torres M, Varga M, Borges A, Terrazzi M, Biagini A, Picano E. Infra-low dose dipyridamole infusion: any effect on coronary flow? A transoesophageal echocardiographic study. *Eur Heart J* 1994; 16: 450.
70. Marwick TH, Brunken R, Brochet E, Baer FW, Binder T, Flachskampf F et al. Accuracy and feasibility of contrast echocardiography for detection of perfusion defects in routine practice. Comparison with wall motion and technetium-99m Sestamibi single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1260-1269.

71. Marwick TH, Haluska BA, Short L. Prediction of TIMI flow using ECG analysis and contrast echocardiography in acute infarction. *Circulation Suppl. II* 2000; *102*: 747.
72. Marzullo P, Parodi O, Reichenhofer B, Sambuceti G, Picano E, Distanti A, Gimelli A, L'Abbate A. Value of rest Thallium-201/Technetium-99m sestamibi scans and dobutamine echocardiography for detecting myocardial viability. *Am J Cardiol* 1993; *71*: 166-172
73. Masugata H, Lafitte S, Peters B, Strachan M, DeMaria AN. Comparison of real-time and intermittent triggered myocardial contrast echocardiography for quantification of coronary stenosis severity and transmural perfusion gradient. *Circulation* 2001; *104*: 1550-1563.
74. Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM. Dobutamine stress echocardiography for detection and assessment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; *19*: 1203-1211.
75. Memmola C, Iliceto S, Rizzon P. Detection of proximal stenosis of left coronary artery by digital transesophageal echocardiography: feasibility, sensitivity, and specificity. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; *6*: 149-157.
76. Mondelli JA, Di Luzio S, Nagaraj A, Kane BJ, Smulevitz B, Nagaraj AV, Greene R, McPherson DD, Rigolin VH. The validation of volumetric real-time 3 dimensional echocardiography for determination of left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; *14*: 994-1000.
77. Multicenter postinfarction research group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; *309*: 331-336.
78. Mulvagh SL, Foley DA, Aeschbacher BC, Klarich KK, Seward JB. Second harmonic imaging of an intravenously administered echocardiographic contrast agent. Visualization of coronary arteries and measurement of

79. Nesto RW, Cohn ICH, Collins JJ. Inotropic contractile reserve: a useful predictor of increased 5-year survival and improved postoperative left ventricular function in patients with coronary artery disease and reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 1982; 50: 39-43.
80. Opie LH (ed). *Stunning, hibernation and calcium in myocardial ischemia and reperfusion*. Kluwer Academic, Dordrecht 1992.
81. Pagley PR, Beller GA, Watson DD, Gimple LW, Ragosta M. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 1997; 96: 793-800.
82. Palmes PP, Masuyama T, Yamamoto K, Kondo H, Sakata Y, Takiuchi S, Kuzuya T, Hori M. Myocardial longitudinal motion by tissue velocity imaging in the evaluation of patients with myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 818-826.
83. Pantley GA, Bristow JD, Swenson LJ, Ladley HD, Johnson WB, Anselone CG. Incomplete coronary vasodilatation during myocardial ischemia in swine. *Am J Physiol* 1985; 249: 638-647.
84. Pandian NG, Skorton DJ, Collins SM, Falsetti HL, Burke ER, Keber RE. Heterogeneity of left ventricular segmental wall thickening and excursion in 2-dimensional echocardiography of normal human subjects. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1667-1673.
85. Pandian NG, Roelandt JRTC, Nanda NC. Dynamic three-dimensional echocardiography: methods and clinical potential. *Echocardiography* 1994; 11: 237-259.
86. Pandian NG, Weintraub A, Kreis A, Schwartz SL, Konstam MA, Salem DN. Intracardiac, intravascular, two-dimensional high-frequency ultrasound imaging of pulmonary artery and its branches in humans and animals. *Circulation* 1990; 81: 2007-2012.

87. Panza JA, Dilsizian V, Laurienzo JM, Curiel RV, Katsiyannis PT. Relation between thallium uptake and contractile response to dobutamine. Implications regarding myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995; **91**: 990-998.
88. Parodi O, Sambuceti G, Roghi A, Testa R, Inglese E, Pirelli S, Spinelli F, Campolo L, L'Abbate A. Residual coronary reserve despite decreased resting blood flow in patients with critical coronary lesions. A study by technetium-99m human albumin microsphere myocardial scintigraphy. *Circulation* 1993; **87**: 330-344.
89. Picano E, Marzullo P, Gigli G, Reichenhofer B, Parodi O, Diastante A, L'Abbate A. Identification of viable myocardium by dipyridamole-induced improvement in regional left ventricular function assessed by echocardiography in myocardial infarction and comparison with thallium scintigraphy test. *Am J Cardiol* 1992; **70**: 1703-1710.
90. Picano E, Ostojic M, Varga A, Sicari R, Djordjevic-Dikic A, Nedeljkovic I, Torres M. Combined low dose dipyridamole-dobutamine stress echocardiography to identify myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1422-1428
91. Picano E, Mathias W, Pingitore A, Bigi R, Previtalli M, on behalf of the EDIC study group. Safety and tolerability of dobutamine atropine stress echocardiography: a prospective, large scale, multicenter trial. *Lancet* 1988; **344**: 1190-1192.
92. Picano E. *Stress Echocardiography*. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1994.
93. Picano E, Bento de Sousa MJ, de Moura Duarte LF, Pingitore A, Sicari R. Detection of viable myocardium by dobutamine and dipyridamol stress echocardiography. *Herz* 1994 ; **19**: 204-209.

94. 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: 1021-31
95. Poli A, Previtali M, Lanzarini L, Fétique R, Diotallevi P, Ferrario M, Mussini A, Specchia G, Montemartini C. Comparison of dobutamine stress echocardiography with dipyridamole stress echocardiography for detection of viable myocardium after myocardial infarction treated with thrombolysis. *Heart* 1996; 75: 240-246.
96. Porter TR, Xie F, Silver M et al. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 748-753.
97. Porter T, Mohanty PK, Taylor D, Nixon JV, Pandian NG. Loss of regional variations in pulmonary vascular reactivity in heart failure patients: Evidence from in vivo intravascular ultrasound evaluation of pulmonary arteries in different lung fields. *Circulation* 1991; 84: II-594.
98. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-220.
99. Rein AJ, Preminger TJ, Perry SB, Lock JE, Sanders SP. Generalized arteriopathy in Williams syndrome: an intravascular ultrasound study. *Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1727-1730.
100. Rimmerman CM, Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Feigenbaum H. Quantification of myocardial wall thickening during Dobutamin stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6: S8.
101. Rocchi G, Kasprzak JD, Galema TW, de Jong N, Ten Cate FJ. Usefulness of power Doppler contrast echocardiography to identify reperfusion after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 87: 278-282.



102. Rovai D, Zanchi M, Lombardi M, Chella P, Pieroni A, Magagnini E, Lu C, Picano E, Distante A. Residual coronary flow reserve in reversibly damaged myocardium by dipyridamole contrast echocardiography. *Circulation* 1993; 88 (Suppl I): I-302.
103. Sabbah HN, Khaja F, Brymer JF. Noninvasive evaluation of left ventricular performance based on peak aortic blood acceleration measured with continuous Doppler velocity meter. *Circulation* 1986; 74: 323-329.
104. Sachdev V, Agyeman KO, Laurienzo JM. Left ventricular volume measurements in cardiac patients using contrast enhanced real time three-dimensional echocardiography: feasibility and accuracy compared with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 486A.
105. Sakuma T, Otsuka M, Okimoto T. Optimal time for predicting myocardial viability after successful primary angioplasty for acute myocardial infarction: A study using myocardial contrast echo. *Am J Cardiol* 2000; 87: 687-692.
106. Santoro GM, Bolognese L, Carrabba N. Different patterns of ST-segment resolution after primary PTCA for acute myocardial infarction predict different extents of microvascular integrity. *Circulation Suppl. II* 2000; 102: 745.
107. Schwarz KQ, Chen X, Steinmetz S, Phillips D. Harmonic imaging with Levovist. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 1-10.
108. Sechtem U, Sommerhof BA, Markiewicz W. Regional left ventricular wall thickening by magnetic resonance imaging. Evaluation of normal persons and patients with global and regional dysfunction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 149-151.
109. Sechtem U. Imaging myocardial area at risk and final infarct size. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3 (Supplement C): C36-C46.
110. Senior R, Kaul S, Lahiri A. Myocardial viability on echocardiography predicts long-term survival after revascularization in patients with ischemic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1848-1854.
111. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, Nagueh SF, Shimoni S, Verani MS, Keng F,

- Reardon MJ, Sciagra R, Bolognese L, Rovai D, Sestini S, Santoro GM, Cerisano G. Detecting myocardial salvage after primary PTCA: early myocardial contrast echocardiography versus delayed sestamibi perfusion imaging. *J Nucl Med* 1999; *40*: 363-370.
112. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, Nagueh SF, Shimoni S, Verani MS. Altered adrenergic receptor density in myocardial hibernation in humans: a possible mechanism of depressed myocardial function. *Circulation* 2000; *102*: 2599-2606.
113. Shimoni S, Zoghbi WA, Xie F. Real-time assessment of myocardial perfusion and wall motion during bicycle and treadmill exercise echocardiography compared with single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001; *37*: 741-747.
114. Sicari R, Ripoli A, Picano E, Borges AC, Varga A, Mathias W, Cortigiani L, Bigi R, Heyman J, Polimeno S, Silvestri O, Gimenez V, Caso P, Severino S, Djordjevic-Dikic A, Ostojic M, Baldi C, Seveso G, Petix N on behalf of the VIDA (Viability Identification with Dipyridamole Administration) study group. The prognostic value of myocardial viability recognized by low dose dipyridamole echocardiography in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2001; *22*: 837-844.
115. Sicari R, Varga A, Picano E, Borges AC, Gimelli A, Marzullo P. Comparison of combination of dipyridamole and dobutamine during echocardiography with thallium scintigraphy to improve viability detection. *Am J Cardiol* 1999; *83*: 6-10.
116. Silvestri O, Polimeno S, Gaeta G, Boccalatte A. Evaluation of myocardial viability very early after acute myocardial infarction by ultra-low dose echo-dipyridamole test. *G Ital Cardiol* 1996; *26*: 1257-1266.

117. Smart SC, Sawada S, Ryan T, Sagar D, Atherton L, Berkovitz K, Bourdillon PDV, Feigenbaum H. Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; **88**: 405-415.
118. Smart S, Wynsen J, Sagar K. Dobutamine atropine stress echocardiography for reversible dysfunction during the first week after acute myocardial infarction: limitations and determinants of accuracy. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 1667-78.
119. Stevenson LW, Warner SL, Steimle AE. The impending crisis awaiting cardiac transplantation: modeling a solution based on selection. *Circulation* 1994; **89**: 450-457.
120. Strickler DG, Greer T, Carlson TA. Assessment of coronary artery disease using real-time perfusion imaging: Comparison with stress echocardiography and cardiac catheterization. *Circulation, Suppl. II* 2000; **102**: 559.
121. Sutherland GR, Bijmens B, McDicken WN. Tissue Doppler Echocardiography: Historical perspective and technological considerations. *Echocardiography* 1999; **16**: 445-453.
122. Tischler M, Niggel J, Borowski D, LeWinter M. Relation between left ventricular shape and exercise capacity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 751-757.
123. Tischler MD, Plehn JF. Application of stress echocardiography: beyond coronary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; **8**: 185-197.
124. The TIMI study group. The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 1985; **312**: 932-936.
125. Torres MA, Picano E, Parodi G, Sicari R, Veglia F, Gioretti A, Marzullo P, Parodi O. Flow-function relation in patients with chronic artery disease and reduced regional function. A positron emission tomographic and two-dimensional echocardiographic study with coronary vasodilator stress. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 65-70.

126. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; *14*: 85-96.
127. Vanoverschelde JJ, Wijns W, Borgers M, Heyndryckx G, Depré C, Flameng W, Melin JA. Chronic myocardial hibernation in humans: from bedside to bench. *Circulation* 1997; *95*: 1961-1971.
128. Vogel RA, Shawl F, Tommaso C, O'Neill W, Overlie P, O'Toole J, Vandormael M, Topol E, Tabari KK, Vogel J, Smith S, Freedmann R, White C, George B, Teirstein P. Initial report of the national registry of elective cardiopulmonary bypass supported coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990; *15*: 23-29.
129. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, Negri E, Santoro E, Tavazzi L, Tognoni G, the Ad hoc working group of the gruppo Taliano per lo studio della sopravvivenza nell' infarto miocardico (GISSI ) - 2 data base. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: results of the GISSI-2 data base. *Circulation* 1994; *88*: 416-429.
130. Wackers FJ, Gibbons RJ, Verani MS. Serial quantitative planar technetium-99m isonitrite imaging in acute myocardial infarction: efficacy for noninvasive assessment of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1989; *14*: 861-873.
131. Wells PN. Milestones in cardiac ultrasound: echoes from the past. History of cardiac ultrasound. *Int J Card Imaging* 1993; *9 Suppl 2*: 3-9.
132. Williams MF, Odabashian J, Lytle BM, Marwick TH. Prediction of viable myocardium in severe left ventricular dysfunction - follow-up study of dobutamine echo and positron emission tomography. *Circulation* 1995; *92* (Suppl I): I-266.
133. Williams MF, Odabashian J, Lauer MS, Thomas JD, Marwick TH. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular

- dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 132-139.
134. Yamada E, Garcia M, Thomas JD, Marwick TH. Myocardial Doppler velocity imaging: a quantitative technique for interpretation of dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 82: 806-809.
135. Yao J, Teupe C, Takeuchi M. Quantitative 3 dimensional contrast echocardiographic determination of myocardial mass at risk and residual infarct mass after reperfusion: experimental canine studies with intravenous contrast agent NC 100100. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 570-581.
136. Yoshida K, Gould LH. Quantitative relation of myocardial infarct size and myocardial viability by positron emission tomography to left ventricular ejection fraction and 3-year mortality with and without revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 984-997.

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei all meinen Kolleginnen und Kollegen der Medizinischen Klinik der Charité, ohne deren kollegiale Zusammenarbeit und Kooperation meine wissenschaftliche Tätigkeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. G. Baumann für seine Unterstützung und Förderung meiner klinischen Ausbildung und wissenschaftlichen Tätigkeit an der Charité.

Herr Professor Dr. med. W. Wermke und Professor Dr. med. H. Berndt (Charité Berlin) und Herr Professor Dr. med. Gerber (Bern, Schweiz) vermittelten mir den Einstieg in die klinisch wissenschaftliche Tätigkeit.

Ein ebenso herzlicher Dank gilt meinen vielen weiteren akademischen und klinischen Lehrern wie Herrn Prof. Dr. med. Ch. Witt, Herrn Professor Dr. med. J. Witte, Herrn Dr. med. G. Schönfeld und besonders auch Frau Dr. Gerl.

Für die enge wissenschaftliche Kooperation und großartige Inspiration danke ich Dr. Eugenio Picano und Professor Dr. A. Distanto (Pisa, Italien).

Ein besonderer Dank gilt meiner ganzen Familie für ihr Verständnis und ihre Unterstützung.

## **EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG**

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind,

weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;

die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,

dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

---

Datum

Unterschrift