

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin III

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel

Experimentelle Untersuchungen zu radioaktiven Tracern während myokardialer Ischämie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

MELANIE NIEMEYER, geb. SCHMOLL

aus Tübingen

2002

Dekan: Professor Dr. C. Claussen

1.Berichterstatter: Professor Dr. H. M. Hoffmeister

2.Berichterstatter: Professor Dr. Dr. W. Müller-Schauenburg

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Myokardszintigraphie	2
1.1.1	^{201}Tl	2
1.1.2	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI	4
1.1.3	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin	5
1.2	Positronen-Emissions Tomographie	6
1.2.1	^{18}F -Misonidazol	7
1.3	Das Versuchsmodell	9
1.3.1	Das Langendorff-Modell	9
1.3.2	Hibernating Myocardium	9
1.3.3	Stunned Myocardium	10
1.4	Ziel der Arbeit	11
2	Material und Methoden	13
2.1	Versuchstiere und Untersuchungsgruppen	13
2.2	Substanzen	13
2.2.1	Krebs-Henseleit-Puffer	13
2.2.2	Radiopharmaka	14
2.3	Versuchsdurchführung	15
2.3.1	Herzentnahme	15
2.3.2	Langendorffmodell	17

2.3.3	Versuchseinleitung	18
2.3.4	Protokolle	19
2.4	Auswertung	21
2.4.1	Hämodynamik	21
2.4.2	Aktivitätsverlauf	22
2.4.3	Definition von Extraktions-Uptake, Retention, Korrekturfaktoren	22
2.4.4	Statistik	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Hämodynamik	25
3.1.1	Körper- und Herzgewicht, Herzfrequenz, Koronarfluß	25
3.1.2	Linksventrikulärer systolischer Druck	26
3.1.3	maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit	28
3.1.4	maximale linksventrikuläre Druckabfallsgeschwindigkeit	29
3.2	Die Aktivität und ihr Verlauf	30
3.2.1	Kontrollmessungen zur Recovery der Gesamtaktivität	30
3.2.2	Der Aktivitätsverlauf	31
3.2.3	$^{201}\text{Thallium}$	31
3.2.4	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI	32
3.2.5	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin	34
3.2.6	^{18}F -Misonidazol	35
3.3	Extraktions-Uptake und Retention	36
3.3.1	$^{201}\text{Thallium}$	36
3.3.2	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI	38
3.3.3	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin	39
3.3.4	^{18}F -Misonidazol	41
3.4	Vergleich der Tracer untereinander	43
3.4.1	Extraktions-Uptake	43

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	III
3.4.2 flußkorrigierter Uptake = Uptakekonstante	44
3.4.3 Retention	45
3.4.4 korrigierte Retention = Retentionskonstante	46
4 Diskussion	49
4.1 Methodenkritik	49
4.1.1 Langendorffmodell	49
4.1.2 Auswahl und Applikation der Radiopharmaka	50
4.1.3 Auswertung	52
4.2 Diskussion der Ergebnisse	54
4.2.1 Hämodynamik	54
4.2.2 Aktivitätsverlauf	57
4.2.3 Extraktions-Uptake	58
4.2.4 Uptakekonstanten	61
4.2.5 Retention und Retentionskonstanten	63
4.3 Tracervergleich und Schlußfolgerung	65
5 Zusammenfassung	69
Literatur	72
A Abkürzungsverzeichnis	I
B Tabellen	III
B.1 Hämodynamik	III
B.1.1 Kontrollen	III
B.1.2 Stunned	IV
B.1.3 Hibernating über 30min	IV
B.1.4 Hibernating über 3h	V
B.2 Aktivitätsverlauf	VI
B.2.1 ²⁰¹ Thallium	VI

B.2.2	^{99m}Tc -MIBI	VII
B.2.3	^{99m}Tc -Tetrofosmin	VIII
B.2.4	^{18}F -Misonidazol	IX
C	Abbildungen	XI
C.1	Hämodynamik	XI
	Danksagung	XIII

Kapitel 1

Einleitung

Nach Angaben der WHO ist die koronare Herzkrankheit (= KHK) derzeit die häufigste Todesursache der Welt. Die zunehmende Atherosklerose an den Koronarien führt zur Myokardischämie, die sich als Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz manifestieren kann. Neben Elektrokardiogramm, Ergometrie, Echokardiogramm und Koronarangiographie werden auch nuklearmedizinische Verfahren zur Erkennung und Beurteilung des Ausmaßes der Myokardischämie herangezogen.

Während der letzten zwanzig Jahre nahm die Anwendung der nuklearkardiologischen Bildgebung als nicht-invasive Untersuchungsmöglichkeit sowohl in der Forschung als auch im klinischen Alltag zu. Dabei verwendete Radiopharmaka sowie auch die Geräte wurden laufend verbessert.

Heute spielt die Nuklearkardiologie nicht mehr nur im Erkennen von Koronargefäßerkrankungen eine wichtige Rolle, sondern auch bei der myokardialen Funktionsdiagnostik und bei der Detektion von vitalem Myokard, zur Therapiekontrolle und Abschätzung von Risiko und Prognose [180, 178].

1.1 Myokardszintigraphie

Das am weitesten verbreitete Bildgebungsverfahren ist die myokardiale Perfusionszintigraphie. Dabei können entweder planare oder Schnittbilderaufnahmen gemacht werden. Die planare Myokardszintigraphie unterteilt in unterschiedliche Segmente, die Koronarversorgungsgebiete können aber wegen der Überlagerung nicht selektiv beurteilt werden. Um tomographische Schnitte zu erhalten, werden mittels SPECT (single-photon-emission computed tomography) planare Projektionen aus einem Halbkreis um den Patienten verrechnet. Die Versorgungsgebiete der Koronarien sind so besser unterscheidbar. Daher hat sich in den letzten Jahren auch die SPECT zur Standardmethode entwickelt [80].

Dabei wird die Untersuchung in Ruhe und unter Streß (auf dem Fahrradergometer oder auch pharmakologisch) durchgeführt und verglichen. In Ruhe sinkt der Koronarfluß erst ab einem Stenosegrad von mehr als 90%. Ruheaufnahmen zeigen daher eine homogene Flußverteilung, auch wenn schon eine Stenose vorliegt. Relevant zeigt sich diese erst bei Anstrengung, wenn der Sauerstoffbedarf zunimmt und daher eine Zirkulationssteigerung verlangt. Dabei zeigt sich eine Einschränkung der Koronarreserve schon ab einem Stenosegrad von etwa 50% durch eine inhomogene Flußverteilung [50, 81].

Bei der intravenösen Gabe einer radioaktiv markierten Substanz, die sich proportional zur Myokarddurchblutung verteilt, ergibt sich unter Streß in deutlich minderperfundierten Arealen ein sogenannter Defekt. Verschwindet dieser auf einer zweiten Aufnahme in Ruhe, so spricht man von einer reversiblen Belastungsischämie. Bleibt der Defekt in der Ruheaufnahme bestehen, so muß man von einer Narbe, also untergegangenem Gewebe ausgehen.

1.1.1 ^{201}Tl Thallium

Seit der klinischen Einführung 1976 und noch bis in die 90er Jahre war ^{201}Tl Thalliumchlorid der führende Tracer in der Myokardszintigraphie. ^{201}Tl ist ein metalli-

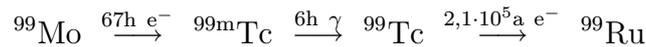
sches Nuklid, das in einem Cyclotron ($^{200}\text{Hg}(d, n)^{201}\text{Tl}$) hergestellt wird. Es zerfällt mit einer physikalischen Halbwertszeit (= HWZ) von 73,1 Stunden zu Quecksilber ($^{201}\text{Tl}(e^-, \gamma)^{201}\text{Hg}$) und emittiert dabei Röntgenstrahlen im Bereich von 69–83 keV und Gammastrahlen mit Energien von 165, 167 und 135 keV, die mit einer γ -Kamera detektiert werden können [75]. Wegen der langen HWZ können nur relativ niedrige Dosen (75–110 MBq) verabreicht werden. Ausgeschieden wird ^{201}Tl über die Nieren, die deswegen zusammen mit der Blase auch die größte Strahlenbelastung haben [170].

$^{201}\text{Tl}^+$ wird zum einen aktiv unter Energieverbrauch über die Na–K–ATPase in die Zelle aufgenommen, äquivalent zu Kalium [85, 104, 126, 102], aber mit einer vierfach höheren Transportkonstante, zum anderen passiv über den elektrochemischen Gradienten. Die Aufnahme in Myokardzellen ist dabei abhängig vom koronaren Blutfluß, der regionalen Muskelmasse und dem Energieverbrauch [17]. Periphervenös verabreicht werden über 80% der Dosis beim first-pass aufgenommen [172, 115]. Diese sogenannte Extraktion bzw. entsprechende Parameter werden in der hier vorgelegten Arbeit unter verschiedenen Bedingungen des Myokardzustands untersucht. Einmal in der Zelle wird ^{201}Tl kontinuierlich ausgetauscht (gleichzeitig wash-in und wash-out) und nach etwa 10 min ein Peak erreicht [121]. Die HWZ der myokardialen Clearance beträgt 3–4 Stunden [17].

Normalperfundiertes Myokard zeigt unter Belastung einen erhöhten Uptake und einen schnellen Washout passend zu der höheren Koronardurchblutung. Regionen mit reversibler Ischämie nehmen im Vergleich dazu während der Belastung weniger Thallium auf, es ergibt sich ein Streßdefekt, der in Ruhe durch Rückverteilung wieder aufgehoben werden kann [75, 146]. Bleibt der Defekt bestehen, so geht man von nicht-vitalem, vernarbtem Gewebe wie z.B. nach einem Infarkt aus.

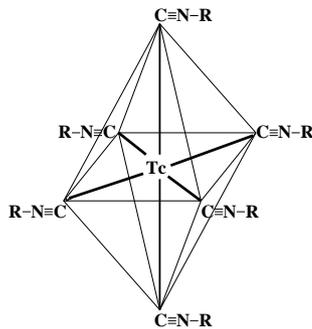
1.1.2 ^{99m}Tc -MIBI

Wegen einiger Nachteile in der klinischen Anwendung von ^{201}Tl , wie z.B. der relativ hohen Strahlenbelastung und der für die Bildaufnahme eher ungünstigen Strahlenphysik, wurde schon in den frühen 80er Jahren nach Alternativen gesucht. Unter anderen wurden ^{99m}Tc markierte Substanzen vorgeschlagen [78, 1, 73, 106]. ^{99m}Tc ist seit etwa 30 Jahren das klassische Isotop der nuklearmedizinischen Diagnostik. Es wird nicht aus einem Cyclotron gewonnen, sondern kann je nach Bedarf aus einem Molybdängenerator gezogen und dann weiter gekoppelt werden. Dadurch ist die Anwendung unabhängig von Zentren mit einem Kreisbeschleuniger und dadurch auch günstiger.



^{99m}Tc emittiert γ -Strahlung mit einer für Bildaufnahmen idealen Energie von 140 keV (weniger Streuung, bessere räumliche Auflösung, höhere Schärfe) bei einer HWZ von 6h. Somit kann auch eine größere Dosis (1GBq) mit einer geringeren Strahlenbelastung appliziert werden.

Von vielen ^{99m}Tc -Komplexen haben sich besonders die Isonitrile in klinischen Studien dem Thallium ähnlich erfolgreich gezeigt [31, 73, 105].

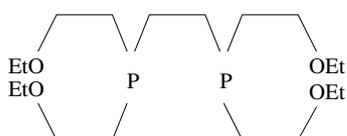


^{99m}Tc -Sestamibi ($^{99m}\text{Tc}(2\text{-Methoxyisobutylisonitril})_6^+$, RP, RP30 oder Cardiolite[®], im Weiteren MIBI abgekürzt), 1982 erstsynthetisiert und zehn Jahre später in klinischem Gebrauch [161], ist sowohl Kation als auch lipophil und wird daher durch passive Diffusion proportional der Durchblutung und Sauerstoffsättigung dem elektrochemischen Gradienten folgend im Zytosol und zu

Abb. 1.1: ^{99m}Tc -MIBI circa 90% in den Mitochondrien der Myokardzellen angereichert [20, 22]. Bei normaler mitochondrialer Funktion wird MIBI wegen seiner positiven Ladung relativ stabil

in den Mitochondrien der Zelle zurückgehalten [125, 126, 20]. Die Clearance aus dem Blut ist mit einer HWZ von 2 min sehr schnell; die first-pass Extraktion beträgt im Gegensatz zu ^{201}Tl aber nur 40–60% [92]. Nach 20 min ist der besseren Retention wegen allerdings wieder eine dem ^{201}Tl vergleichbare prozentuale Tracermenge im Myokard [108]. Wegen der kurzen Verweilzeit im Blut ist für die Ruheszintigraphie eine zweite separate Radioaktivitätsinjektion – neben der Belastungsinjektion – erforderlich. Injektions- und Aufnahmezeitpunkt sind relativ entkoppelt, da es kaum zu Umverteilungsvorgängen kommt [163, 151]. D.h. kurze Zeit nach Injektion steht im Blut keine Radioaktivität mehr zur Verfügung und die myokardiale Clearance ist mit $> 6h$ sehr gering. Die Radioaktivitätsverteilung, die sich in den ersten Minuten nach der Injektion im Myokard einstellt, bleibt dort über viele Stunden praktisch erhalten. Ausgeschieden wird $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI über die Galle; den limitierenden Faktor für Frühaufnahmen stellt darum die Leber dar. Die Lunge nimmt dagegen nur sehr wenig Aktivität auf, so daß die Hintergrundaktivität geringer ist als für Thallium [178, 75, 17, 121].

1.1.3 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin



Ein weiterer $^{99\text{m}}\text{Tc}$ markierter Komplex der Phosphingruppe $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{tetrofosmin})_2\text{O}_2]^+$, Tetrofosmin als funktionalisierter Etherligand: 1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl)-

Abb. 1.2: Tetrofosmin phosphino]ethan, kam in den 90er Jahren dazu. Er ist wie MIBI lipophil und kationisch mit einem Molekulargewicht von 382 und ist ebenfalls ein Perfusionstracer vom Retentionstyp. Die Koppelung an $^{99\text{m}}\text{Tc}$ erfolgt bei Raumtemperatur ohne Erhitzen [75, 121, 86, 87, 153, 79].

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin zeigt eine rasche Blutclearance und wird proportional zum Blutfluß in Herz, Skelettmuskel, Leber, Milz und Nieren aufgenommen [26, 66, 149]. Vergleichbar mit den Isonitrilen ist die Retention von Tetrofosmin eine Funktion des mitochondrialen Transmembranpotentials. Der zelluläre Uptake ist ein passi-

ver, aber spannungsabhängiger Prozeß [127, 176], der nicht durch Ionentransportkanäle (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) unterstützt wird [138, 177]. Der maximale Uptake beträgt nach 5 min 1,2% der injizierten Dosis [87] und verbleibt für mindestens 3-4 Stunden [66, 76, 156, 157, 164]. Die Hintergrundauswaschung erfolgt relativ schnell, so daß unter Streß schon nach 5 min, in Ruhe nach 30 min mit den Aufnahmen begonnen werden kann [76]. Klinische Studien der Phasen I–III ergaben eine der ^{201}Tl -Szintigraphie vergleichbare Sensitivität und Spezifität im Erkennen einer KHK [153, 157, 89, 137, 166, 25, 177]. Seit 1994 ist $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin offiziell zugelassen. Für den klinischen Gebrauch wurden verschiedene Protokolle erarbeitet [12, 165, 158, 5]. Im klinischen Umfeld der Myokardszintigraphie werden Tetrofosmin und MIBI gleichwertig verwendet. Der Unterschied besteht hier lediglich im Herstellungsprozeß (ohne „Versus“ mit Knochen) und im Wissen um geringfügige Unterschiede in der quantitativen Aufnahme ins Myokard und in Details der Mechanismen dabei.

1.2 Positronen–Emissions Tomographie

Eine weitere nuklearmedizinische Möglichkeit der bildgebenden Beurteilung von Myokardperfusion oder –vitalität bietet die Positronen–Emissions Tomographie, kurz PET. Dazu verwendete Nuklide wie ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O oder ^{82}Rb geben beim Zerfall Positronen ab, Teilchen mit der Masse eines Elektrons, aber positiver Ladung. Diese werden durch die Interaktion mit Elektronen im Gewebe schon nach wenigen Millimetern abgebremst. Zur Ruhe gekommen vereinigt sich dann jedes Positron mit einem Elektron zu einem Zwischenzustand, dem sogenannten Positronium, ehe es in zwei hochenergetische Vernichtungsphotonen zerfällt, die in genau 180° Richtung abgestrahlt werden. Die Detektoren der Kamera sind in der Regel als Ring angeordnet. Bei etwa gleichzeitigem Ansprechen zweier Detektoren wird das Zerfallsereignis ihrer Verbindungslinie zugeordnet. Diese räumliche Zuordnung nach Richtungen (Kollimation) ergibt sich also aus der Koinzidenz. Die Information aus dem geringen

Laufzeitunterschied zwischen Zerfall und Detektion wird also nicht verwendet. Die Bildrekonstruktion erfolgt dann nach den gleichen mathematischen Prinzipien wie bei der SPECT (und der klassischen Röntgen-CT) [45, 179].

Mit diesen Nukliden können diverse Substanzen des Zellstoffwechsels wie z.B. Glucose [16, 167], Acetat [15, 3], Pyruvat [46], Aminosäuren [30] oder Fettsäuren [144, 139] markiert werden, die Aufschluß über den metabolischen Zustand von Myokard- und anderen Zellen geben können. Zur Darstellung der Perfusion können Ammoniak [74], Wasser [171, 7] und Rubidium [48, 90] herangezogen werden.

Uptake und Retention dieser Substanzen sind allerdings abhängig vom Status der Myokardzelle, der Menge an zirkulierenden Substraten und Hormonen, dem Koronarfluß und der Dauer der Ischämie vor der Tracergabe [109, 111, 39]. Ein etwas direkterer Indikator für die Balance zwischen Fluß und Sauerstoffnachfrage könnte die Gewebeoxygenierung selber sein [147]. So wurden auch Untersuchungen zu ^{18}F -markiertem Misonidazol als Marker für myokardiale Hypoxie bzw. Ischämie durchgeführt.

1.2.1 ^{18}F -Misonidazol

Ursprünglich wurde Misonidazol aus der Gruppe der Nitroimidazole als Radiosensitizer entwickelt. Es wird in hypoxische Tumorzellen aufgenommen und sensibilisiert die Zelle für ionisierende Strahlung [21]. Untersuchungen an Tumorzellmodellen haben genaueren Aufschluß über den Metabolismus des Misonidazols in der Zelle gegeben [38, 110, 37]:

Misonidazol verteilt sich schnell im Körperwasser und wird antiproportional zum Sauerstoffgehalt in lebensfähige, nicht nekrotische Zellen aufgenommen. Angenommen wird, daß die lipophile Substanz (mit einem Oktanol:Wasser Verhältnis von 0.41 [54]) durch die Zellmembran diffundiert und dort die Nitrogruppe von ubiquitär vorkommenden Enzymen reduziert wird (siehe Abb. 1.3).

Ist ausreichend Sauerstoff vorhanden, wird diesem bevorzugt das überzählige

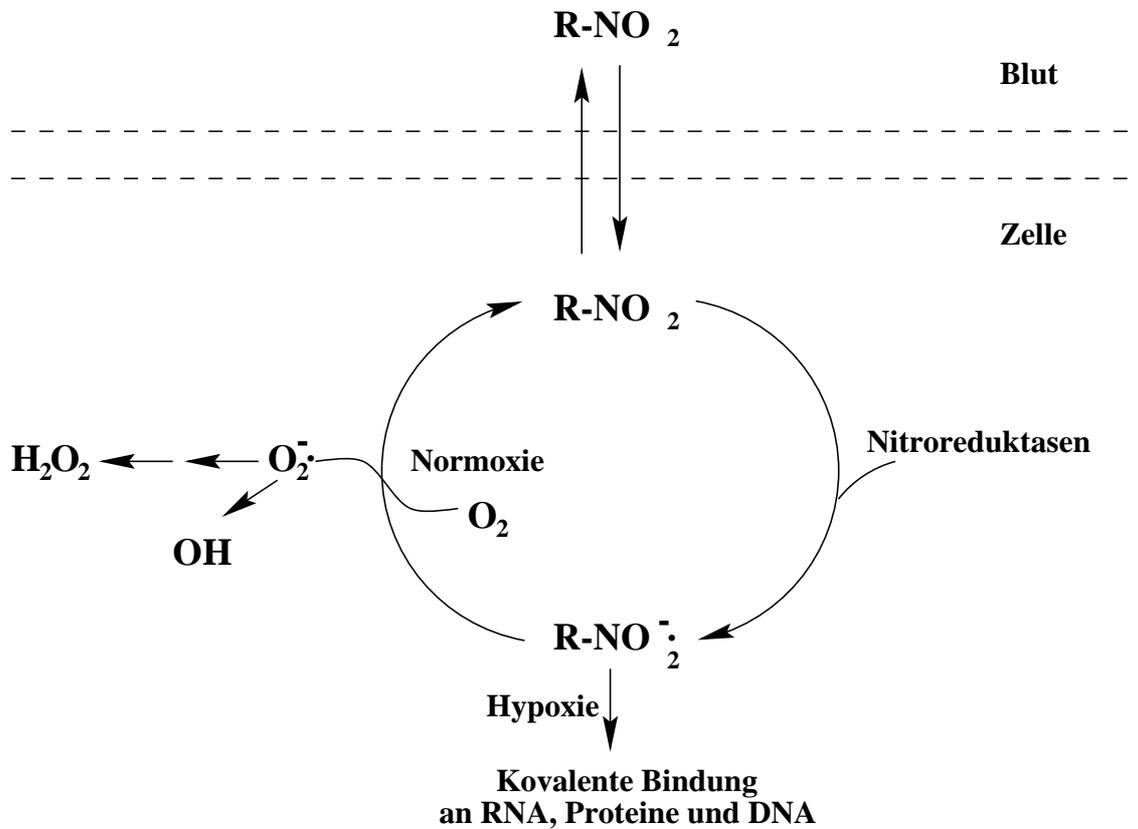


Abb. 1.3: Mechanismus des Trapping von Misonidazol [98]

Elektron zu einem Superoxidanion abgegeben. Dabei wird in einem „futile cycle“ [122] das Misonidazol regeneriert und kann wieder aus der Zelle herausdiffundieren.

In hypoxischem Gewebe fehlt der Elektronakzeptor und das Nitroradikal bindet kovalent an intrazelluläre Makromoleküle wie RNA, Proteine und DNA und bleibt dann irreversibel in der Zelle gebunden (sogenanntes „trapping“).

Nekrotische Zellen haben vermutlich die Fähigkeit zur enzymatischen Reduktion und auch die sarkolemmale Integrität verloren. Daher tritt in diesen Zellen das Phänomen des „trapping“ nicht auf [147].

Diese Annahmen wurden durch Versuche über die Bindung von Misonidazol in der Leber [152] und im Gehirn [67] auch auf nichtmaligne Gewebe übertragen.

Jerabek et al. [77] markierten Misonidazol mit ^{18}F , einem Positronenstrahler mit einer HWZ von 110 min, und machten es damit der PET zugänglich. Auch fluor-markiert folgte Misonidazol dem beschriebenen Metabolismus [128, 133, 134, 83, 100, 99].

Weitere experimentelle Studien zeigten eine zwei- bis dreifach [98, 148] erhöhte Retention von ^{18}F -Misonidazol in ischämischem bzw. hypoxem Myokard. Postischämisches, reperfundiertes Gewebe, das die normale Funktion wieder aufnahm, zeigte dagegen eine den normal perfundierten Arealen entsprechende Aufnahme [147]. Nachweislich nekrotische Zellen nahmen kein Misonidazol auf [97].

1.3 Das Versuchsmodell

1.3.1 Das Langendorff-Modell

Langendorff entwickelte bereits 1895 eine Apparatur, mit der isolierte Herzen retrograd perfundiert und einige Stunden am Leben erhalten werden können [88]. Sein Modell bietet die Möglichkeit, Rattenherzen isoliert vom Körperkreislauf unter Kontrolle der hämodynamischen Parameter wie Druck, Frequenz und Koronarfluß entweder in einem eigenen rezirkulierendem Kreislauf im Sinne eines „working heart“ oder modifiziert ohne Rezirkulation („non working heart“) zu perfundieren [93, 96, 27]. Über die Regelung der Perfusion kann die Sauerstoff- und Substratzufuhr global verändert werden. Daraus können dann Rückschlüsse auf metabolische und hämodynamische Veränderungen unter verschiedenen Perfusionsbedingungen gezogen werden [113, 168, 29, 90, 181].

1.3.2 Hibernating Myocardium

Vorübergehend oder auch länger minderperfundierte Herzmuskelareale können durchaus noch vital sein und nach Revaskularisierung eine Besserung der Kontrak-

tilität zeigen [129, 130].

Rahimtoola prägte 1985 in diesem Zusammenhang den Begriff „hibernating myocardium“ [131, 140]. Gemeint ist damit die unter Minderperfusion auftretende Adaptation des Myokards im Sinne von verminderter Muskelkontraktion und der Herzfrequenz und damit auch geringerem Sauerstoffverbrauch zum Schutz des Gewebes [62]. Dabei vermindert sich die Kontraktionskraft proportional zur Minderperfusion [141] ohne Auftreten eines bleibenden Gewebeschadens, also eines Infarkts [101], sofern nicht inotrop stimuliert wird [145].

Innerhalb der ersten fünf Minuten nach Koronarverschluß sinken der venöse pH-Wert und die Laktatausschöpfung bei ansteigendem $p\text{CO}_2$. Während weiterer Ischämie erholen sich diese Parameter aber wieder auf Kontrollwerte [34]. Ebenso reagiert auch Kreatinphosphat. Die kontraktile Funktion bleibt aber während der ganzen Ischämiezeit vermindert [120, 69, 71].

Betrifft dieser Zustand nur einige wenige Stunden, so spricht man auch von „short-term“ hibernating [145, 63].

1.3.3 Stunned Myocardium

Daß sich Herzmuskelgewebe auch nach kurzzeitig vollständiger Unterbrechung der Blutzirkulation wieder erholen kann, ohne daß Infarkte auftreten, ist schon länger bekannt [8, 64, 175, 61]. Die kontraktile Funktion bleibt aber vorübergehend eingeschränkt und regeneriert erst allmählich, das Myokard erscheint angeschlagen bzw. gelähmt – im Englischen „stunned“ [65, 13]. Unter inotroper Stimulation treten keine [4, 2, 49] oder nur geringe [181] metabolischen Veränderungen auf und es entwickelt sich auch auf längere Sicht keine Nekrose [11].

Als Ursache wurde seit den 80er Jahren der Abbau von ATP und Glykogen sowie der Auswaschung der Metabolite während der Reperfusion und dadurch die erst allmähliche Wiedergewinnung von Energielieferanten diskutiert [28, 135, 36]. Seit

kurzem nimmt man eine direkte Schädigung des Myokards zu Beginn der Reperfusionphase durch während der Ischämie entstandenen Sauerstoffradikale an [10]. Außerdem vermutet man eine durch Proteolyse der Myofilamente verminderte Ca^{2+} -Sensibilität und dadurch gestörte kontraktile Funktion [40, 82].

1.4 Ziel der Arbeit

Minderperfundierter aber noch vitaler Herzmuskel – also „Hibernating Myocardium“ – kann sich nach Wiederherstellung der Perfusion z.B. durch Revaskularisierung wieder vollständig erholen. Zur nichtinvasiven Erkennung solcher Regionen im Herzen wurden bisher wie oben beschrieben u.a. verschiedene Radionuklid-Tracer in der Szintigraphie verwendet. Es bestehen aber ständig Bestrebungen, noch differenziertere Methoden und Substanzen zu erforschen, um eine möglichst genaue Diagnostik und auch Prognose zu ermöglichen.

Anhand eines zu einem offenen System ohne Rezirkulierung modifizierten Langendorffmodells wurde in der vorliegenden Arbeit die Kinetik klinisch bereits angewandeter Substanzen wie ^{201}Tl und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI sowie dem etwas neueren Tracer $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin mit der Frage nach der Darstellung von Myokardperfusion und -vitalität näher untersucht bezüglich ihres Extraktions- und Retentionsverhaltens und mit einem bisher v.a. für die diagnostische und therapeutische Onkologie vorbehaltenem Hypoxiemarker, ^{18}F -Misonidazol, verglichen. Die Versuche wurden in Anlehnung an bereits etablierte Modelle [55, 70, 69, 71] unter prolongierter Hypoperfusion, sogenanntem „short-term hibernating“, und Reperfusion nach halbstündiger no-flow Ischämie („stunning“) im Vergleich zu Kontrollen am isolierten Rattenherzen durchgeführt.

Kapitel 2

Material und Methoden

2.1 Versuchstiere und Untersuchungsgruppen

Die Untersuchungen wurden an 93 männlichen, normotensiven Wistar-Ratten (Stamm Chbb: THOM (SPF)) von der Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach a. d. Riss, durchgeführt. Diese wurden jeweils in Zweier- bzw. Dreiergruppen in Standardkäfigen (Fa. Wenzel, Detmold) bei einer Raumtemperatur von 22°C, einer Luftfeuchtigkeit von 55% und unter Beibehaltung des normalen Tag-Nacht-Rhythmus (Dunkelphase von 19–7h) für ca. eine Woche eingewöhnt. Dabei erhielten sie Standard-Trockenkost (Altromin[®]-Pellets, Lage a. d. Lippe) und Leitungswasser ad libitum. Zum Operationszeitpunkt waren die Tiere zwischen 24 und 30 Wochen alt und wogen durchschnittlich 385 g.

2.2 Substanzen

2.2.1 Krebs-Henseleit-Puffer

Für das Perfusionsmedium wurde vor jedem Versuch ein Bicarbonatpuffer folgender Zusammensetzung (nach Krebs und Henseleit [84]) hergestellt: NaCl 115,0 mmol/l, NaHCO₃ 25,0 mmol/l, KCl 4,0 mmol/l, KH₂PO₄ 0,9 mmol/l, MgSO₄·7H₂O 1,1 mmol/l,

CaCl₂ 2,6 mmol/l und Glucose 5,5 mmol/l und über eine Rollerpumpe (Drake-Willock, Portland Oregon USA) gefiltert (High Press Filter Holder, Filterpapier mit 5 µm Poren, Millipore Corporation). Die verwendeten Chemikalien waren analysenreine Substanzen der Firma E. Merck in Darmstadt.

2.2.2 Radiopharmaka

Für den Aktivitätsbolus und ein Bolusäquivalent wurden je 0,1–0,2 MBq einer der folgenden Substanzen mit physiologischer Kochsalzlösung (Fresenius AG, Bad Homburg) auf 1 ml in Insulinspritzen aufgezogen.

2.2.2.1 ²⁰¹Tl

²⁰¹Tl erhielten wir von Amersham Buchler, Braunschweig, in 2 ml Durchstechfläschchen, gelöst in 0,9% NaCl Lösung.

2.2.2.2 ^{99m}Tc-Sestamibi

Sestamibi (Tetrakis(2-methoxy-2-methylpropanisocyanid)Kupfer(1+)-tetra fluoroborat), Cardiolite[®] der Firma Du Pont, Bad Homburg, in Durchstechfläschchen mit 1 mg MIBI, 0,075 mg Zinnchlorid-Dihydrat, 1 mg Cysteinhydrochlorid-Monohydrat, 2,6 mg Natriumcitrat-Dihydrat und 20 mg Mannitol, wurden mit einer Aktivität von nicht mehr als 1 GBq bzw. 1–3 ml Natrium[^{99m}Tc]pertechnetat gemischt und für zehn Minuten im kochenden Wasserbad inkubiert.

2.2.2.3 ^{99m}Tc-Tetrofosmin

Tetrofosmin (1,2bis[bis(2-ethoxyethyl)phosphino]ethan, MyoviewTM) wurde von Amersham Buchler, Braunschweig, bezogen, in Durchstechfläschchen mit je 0,23 mg Tetrofosmin, 0,03 mg Zinnchlorid-Dihydrat, sowie als Hilfsstoffe 5-Sulfosalicylsäure, Dinatriumsalz, Natrium-D-Gluconat und Natriumhydrogencarbonat, gefriergetrocknet und in Stickstoffatmosphäre. Der Trockensubstanz wurden 4-8 ml Natrium-

[^{99m}Tc]-pertechnetatlösung mit einer Aktivität von maximal 1 GBq zugegeben und nach Schütteln für zehn Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.

2.2.2.4 ^{18}F -Misonidazol

^{18}F -MISO wurde vor jedem Versuch von der Radiopharmazie Tübingen nach einem Syntheschema, erstbeschrieben von Grierson et al. [53, 52], hergestellt.

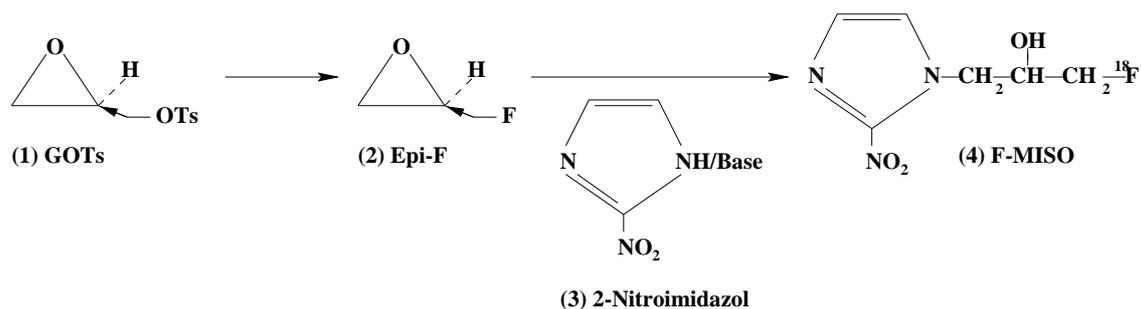


Abb. 2.1: Synthese von ^{18}F -Misonidazol [154, 155]

Die Synthese beruhte auf der Produktion von ^{18}F -epifluorohydrin (2) aus Glycidyltosylat (1). Nach Destillation reagierte es mit 2-Nitroimidazol (3). ^{18}F wurde in einem Cyclotron durch Bestrahlung von 97 prozentig $^{18}\text{O}_2$ angereichertem Wasser mit 16,5 MeV Protonen gewonnen. Gereinigt und isoliert wurde ^{18}F -MISO mittels HPLC (high pressure liquid chromatography). Die Gesamtsynthesedauer betrug ungefähr zwei Stunden, die Verbindung blieb nachweislich mindestens 6h stabil.

2.3 Versuchsdurchführung

2.3.1 Herzentnahme

Zur Narkose erhielten die Tiere in zwei Etappen 2,5 ml/kg einer 50% Urethanlösung (Urethan = Carbamidsäureethylester, Universitätsapotheke Tübingen) intraperitoneal gespritzt. Dabei wurde die Narkosetiefe durch äußere Schmerzreize mit einer Pinzette kontrolliert. Vor dem Eingriff wurden die Tiere gewogen.

Nach Befestigung auf einem Operationsbrett wurde zuerst in der Leiste Haut und subkutanes Gewebe entfernt und 0,02 ml Liquemin[®] ($\hat{=}$ 100 IU Heparin) zur Antikoagulation in die Vena femoralis gespritzt. Auch vom Epigastrium bis zum Hals wurden Haut und Subkutangewebe entfernt, die Trachea stumpf freipräpariert; durch eine Inzision zwischen zwei Knorpelspannen wurde ein Kunststoffschlauch als Tubus eingeführt, ligiert und mit einem Beatmungsgerät (D. Kossmann, Beihingen) verbunden. Beatmet wurde mit maximal 2 bar 100% O₂.

Epigastral wurde nun das Xiphoid freipräpariert und das Sternum durchtrennt und gespreizt. Das Herz wurde von mediastinalem Bindegewebe und vom Perikard befreit, ebenso ein Großteil des Thymus entfernt und der Aortenbogen freigelegt. Nach Ligatur des rechten Truncus brachiocephalicus und Abschalten der Beatmung wurde das Herz durch zwei Schnitte, welche die großen Gefäße durchtrennten, entnommen und sofort in 4 °C kalte physiologische Kochsalzlösung gebracht.

Nach Sistieren der Kontraktionen wurde der Aortenstumpf auf die Stahlkanüle einer modifizierter Langendorffapparatur geschoben und mit einem Faden unterhalb des ersten Gefäßabganges festgebunden. Ab diesem Zeitpunkt begann die retrograde Perfusion, so daß zwischen Unterbrechung der Koronarzirkulation und dem Beginn der Aortenperfusion nicht mehr als 60-90 s vergingen. [88, 112, 114, 35]

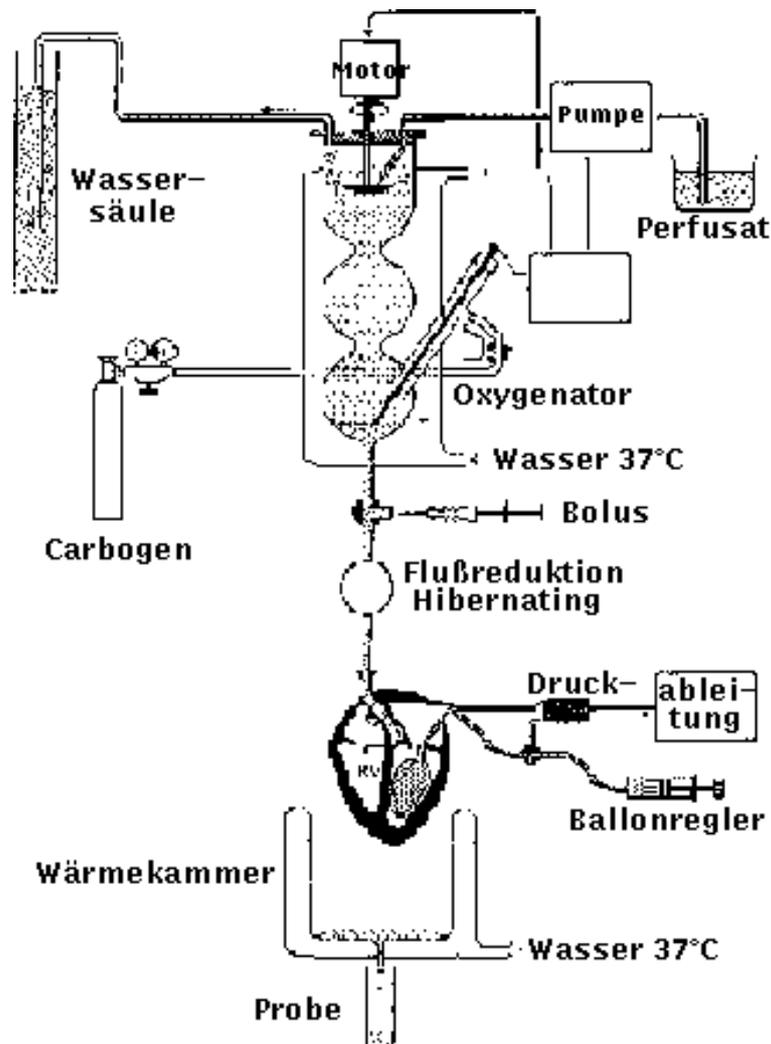


Abb. 2.2: Versuchsaufbau

2.3.2 Langendorffmodell

Um das Effluat aus den Herzen zur Auswertung von Volumina und Radioaktivität dem Perfusionskreislauf entnehmen zu können, wurde auf eine Rezirkulierung verzichtet und die Langendorff-Apparatur damit wie bereits durch Herrn Prof. Hoffmeister etabliert zu einer „non working heart“ Perfusion modifiziert [55, 70, 69, 71]. Daraus ergab sich folgender Versuchsaufbau:

Das Herz hing an einer Stahlkanüle, die zugleich die Perfusionsflüssigkeit (= Krebs-Henseleit-Lösung) zuführte. Umschlossen wurde es von einer doppelwandigen Wärme-

und Feuchtigkeitskammer, durch deren Boden das Effluat aus dem Sinus coronarius abtropfen und aufgefangen werden konnte. Die Perfusionsflüssigkeit wurde vor dem Versuch für 10 min mit Carbogen (5% CO₂, 95% O₂) vorbegeat. Über eine Rollerpumpe (Ismatec Variopumpsystem) wurde das Perfusat auf eine rotierende Scheibe gepumpt und in einen Kugeloxygenator dispensiert. Dieser war ebenfalls doppelwandig und wurde wie die Herzkammer von einem Wasserbad von 37 °C versorgt. Darin befand sich Carbogengas, dessen Druck über eine Wassersäule reguliert wurde, so daß über dem Herzen ein konstanter Druck von 100 cm Wasser entstand. Dadurch wurde der Verschluß der Aortenklappe und die ungehinderte Perfusion der Koronararterien gewährleistet [88, 29]. Pumpe und Scheibenmotor wurden durch den sinkenden Perfusatspiegel mittels Elektroden aktiviert. Durch die Carbogenbegeung wurde ein pO₂ von 600 mmHg und ein pH von 7,4 erreicht. [88, 112, 35]

2.3.3 Versuchseinleitung

Fünf Minuten nach Beginn der Koronarperfusion wurde durch einen kleinen Schnitt ins linke Herzohr ein Latexballon mit ca. 150 µl Füllungsvolumen über die Mitralklappe in die linke Kammer gebracht. Über ein mit Wasser gefülltes Dreiwegehahn-system war dieser mit einer Glasspritze (Hamilton-Microliter-Spritze, Hamilton Bonaduz, Schweiz; in Abb. 2.2 als Ballonregler bezeichnet) verbunden, um dem Ballon unterschiedlich viel Volumen vorzugeben, und an einen Druckwandler (Statham[®], Herzkathetermeßplatz MK4 mit Verstärker EM41X und Drucker MKS6) gekoppelt. Dadurch konnte zum einen der Herzaktion ein diastolisches Druckäquivalent entgegengesetzt und die Kontraktion und der dadurch entstehende Druck gemessen werden. Zu vorgegebenen Zeitpunkten wurden also der EDP (= enddiastolischer Druck), LVSP (= linksventrikulärer systolischer Druck), dP/dt_{max}, dP/dt_{min} (= maximale bzw. minimale Änderung des Druckes über die Zeit) sowie die HF (= Herzfrequenz) registriert. Außerdem wurden an beiden Herzohren Klemmen für einen Schrittmacher (HSE Stimulator P, Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten)

befestigt. Nach weiteren fünf Minuten wurde erneut die HF gemessen und das Herz mit 20 Schlägen/min über der Ausgangs-HF stimuliert. Dazu waren Impulse von 0,1 ms Dauer und einer Amplitude von ca. 1–2,5 Volt notwendig. Nach 20 min retrograder Perfusion (= 20'rP) wurde in kleinen Schritten solange Volumen über die Hamiltonspritze in den Ballon gegeben, bis ein EDP von 5,8 mmHg als Standarddruck erreicht war. Nach 15 min wurden dann EDP, LVSP, dP/dt_{\max} , dP/dt_{\min} und der CF (= Koronarfluß) als Referenzwerte erhoben (Zeitpunkt 15min: Standarddruck = 15'SD). Der CF wurde durch Auffangen des vom Sinus coronarius abtropfenden Effluats über die Zeit gemessen.

Herzen, die mit dem LVSP unter 100 mmHg lagen, wurden von den folgenden Untersuchungen ausgeschlossen.

2.3.4 Protokolle

Im Weiteren wurden die isolierten Rattenherzen unter drei verschiedenen Versuchsbedingungen untersucht:

Für die **Kontrollgruppen** wurden die Versuche unverändert noch 15 min weitergeführt, bevor gespritzt wurde.

Bei den **Stunned Herzen** (no-flow ischemia) wurde der Perfusionszufluß 30 min lang gänzlich abgedreht, der Schrittmacher abgestellt und der Ballon entleert. Bei der Reperfusion wurde zunächst wieder auf die anfängliche HF stimuliert (bis 15'RP = Reperfusion), dann auch das Ballonvolumen wieder zugegeben (5'SD, 10'SD). Die Temperatur in der Wärmekammer blieb währenddessen gleichmäßig bei 37 °C.

Bei den Gruppen der **Hibernatingherzen**, wurde der CF über eine Klemme für 15 min bzw. 3 h auf 15% des Ausgangswertes zum Zeitpunkt 15'SD reduziert.

Danach wurde über einen Dreiwegehahn ein Bolus von 1 ml des jeweiligen **Radiopharmakons**, vorher auf 37 °C erwärmt, gleichmäßig über 30 s gespritzt, ohne die laufende Perfusion zu unterbrechen. Dabei wurde kontinuierlich das Effluat in

Radiopharmakon	Gruppe	Anzahl	Protokoll
^{99m} Tc-Mibi	Kontrolle	6	15'Kon, 30'post Inject.
	Stunned	7	30' no flow, 15'Reperf., 10'SD, 30'pI
	Hibernating 15'	6	15'Hib, 30'pI
	Hibernating 3h	4	3h Hib, 30'pI
^{99m} Tc-Tetrofosmin	Kontrolle	8	15'Kon, 30'pI
	Stunned	9	30' no flow, 15'Reperf., 10'SD, 30'pI
	Hibernating 15'	9	15'Hib, 30'pI
	Hibernating 3h	6	3h Hib, 30'pI
¹⁸ F -Misonidazol	Kontrolle kurz	2	15'Kon, 10'pI
	Kontrolle lang	8	15'Kon, 30'pI
	Hibernating kurz	7	15'Hib, 10'pI
	Hibernating lang	5	15'Hib, 30'pI
	Hib. + Reperf.	2	15'Hib, 10'pI Hib, 20'pI Reperf.
²⁰¹ Thallium	Kontrolle	4	15'Kon, 30'pI
	Stunned	4	30' no flow, 15'Reperf., 10'SD, 30'pI
	Hibernating 15'	4	15' Hib, 30'pI
	Hibernating 3h	4	3h Hib, 30'pI

Tabelle 2.1: Gruppeneinteilung

Reagenzgläschen (Greiner Labortechnik) aufgefangen; und zwar bei Kontrollen und Stunned in folgenden Zeitabständen: während der Injektion alle 10 s (Proben A1–3), danach viermal 15 s und bis 10'pI (= 10 min post injectionem) alle 30 s (Proben E1–22); dann wurde bis 15'pI in einen Becher gesammelt (Probe I1 = Interim1), dann 30 s wieder in ein Röhrchen (Probe 15min), bis 20'pI in einen Becher (Probe I2), 30 s in ein Röhrchen (Probe 20min), bis 30'pI wieder in einen Becher (Probe I3) und zuletzt noch eine 30 s Probe in ein Röhrchen (Probe 30min). danach wurde die Perfusion abgedreht und das Herz (Probe Herz) vom Modell abgehängt.

Außerdem wurden auch alle entstandenen kontaminierten Abfälle für die Bilanz gesammelt. Bei den Hibernatingherzen wurden wegen des geringeren Flusses die Röhrchen seltener gewechselt: Probe A1 während des Bolus, je 30 s Proben E1-20;

die weiteren Proben (I1, 15min, I2, 20min, I3, 30min) entsprachen denen der anderen Versuche.

2.4 Auswertung

2.4.1 Hämodynamik

Aus der Transducerregistrierung wurden LVSP, dP/dt_{\max} , dP/dt_{\min} , sowie die HF zu oben beschriebenen Zeitpunkten abgelesen. Außerdem wurden BV und CF notiert.

Das folgende Beispiel wurde zum Zeitpunkt 15'SD aufgezeichnet. Die HF war 245/min, der LVSP 172mmHg, dP/dt_{\max} 5000mmHg/min, dP/dt_{\min} 2800mmHg/min.

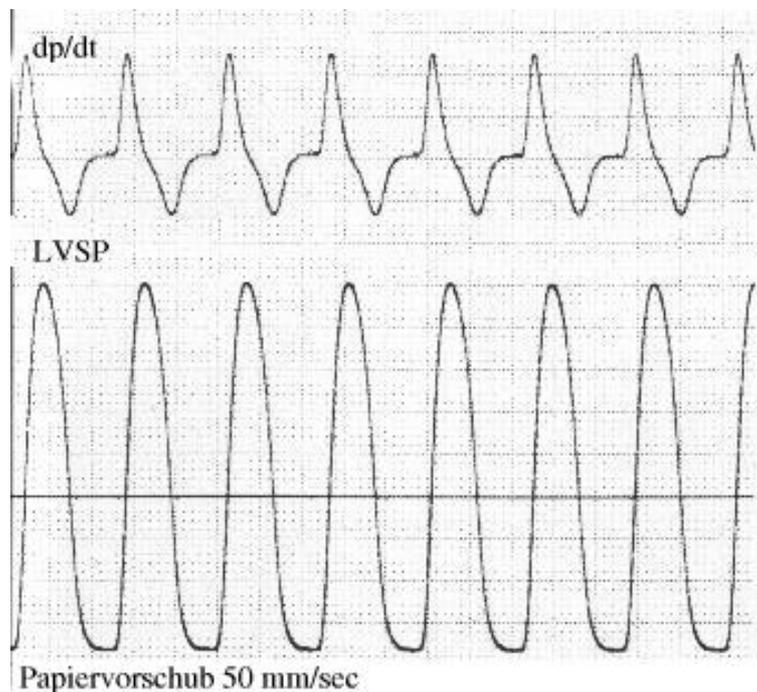


Abb. 2.3: Transducerausdruck

Die Ergebnisse wurden in Excel97 übertragen und dort weiterbearbeitet.

2.4.2 Aktivitätsverlauf

Die Aktivität aller Proben wurde im γ -Counter über eine Minute gezählt und auf den Zeitpunkt der Injektion zerfallskorrigiert. War in den Röhren mehr als 2ml Flüssigkeit, so mußte wegen der Meßgeometrie des Kristalls im Counter ein Aliquot abpipettiert, gemessen und hochgerechnet werden.

Die zeitliche Anreicherung im Herzen errechnete sich aus der Differenz von der gesamt durchgespülten Aktivität und den Effluaten. Für die Qualitätskontrolle wurde die Gesamtaktivität des Auswaschs und des Herzens mit dem Bolusäquivalent verglichen. Die Aktivitäten wurden nicht in absoluten Zahlen angegeben, sondern als Anteil an der Summe von Gesamtauswasch und Restaktivität im Herzen berechnet und jeweils prozentual dargestellt.

Die Abbildungen im Ergebnisteil wurden mit Gnuplot (Linux Version 3.7, ©Thomas Williams, Colin Kelley u.a.) erstellt und zeigen die jeweils aus den Einzelversuchen gemittelten Werte mit Standardabweichung.

2.4.3 Definition von Extraktions–Uptake, Retention, Korrekturfaktoren

Für den Vergleich der erhaltenen Aktivitätskurven untereinander und die Übertragung auf die Situation im intakten Organismus wurden zusätzlich einzelne Schwerpunkte während der Kinetik gesetzt und durch eine Flußkorrektur standardisiert.

In Anlehnung an ähnlich aufgebaute Studien definierten wir dazu die initiale Traceraufnahme als „Extraktions–Uptake“ sowie die verbleibende Aktivität im Herzen als „Retention“ [136, 23, 85, 44, 6, 6, 93, 160].

Da eine direkte Berechnung der Extraktion nach Crone und Renkin [136, 23, 24] nicht möglich war, wurden die Daten zur weiteren Kurvendiskussion in Matlab (Matlab professional, Unix) übertragen und jeder einzelne Versuch dort dem Kurvenverlauf entsprechend einem biexponentiellem Fit unterzogen. Das entsprechende

Fitprogramm wurde von J. van den Hoff (Institut für Nuklearmedizin Medizinische Hochschule Hannover; file: kidney.m 01/1994) übernommen und modifiziert.

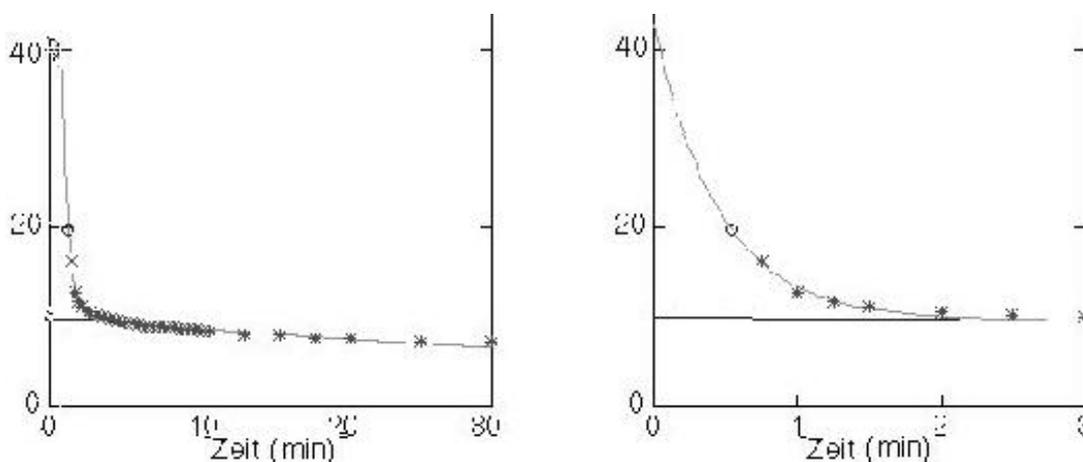


Abb. 2.4: Matlabfit am Beispiel „Kontrolle Nr.1 MIBI“

Daraus ergab sich für die ersten Minuten wie auch bei anderen Autoren eine steile Kurve, die sogenannte schnelle Auswaschkomponente, und eine flache Asymptote für die spätere, langsame Auswaschkomponente [85, 160]. Aus der schnellen wurde zur Bolusmitte die initiale Aufnahme zurückextrapoliert und mit „Extraktions-Uptake“ bezeichnet (in Abb. 2.4 mit einem Kreis auf der exponentiellen Kurve markiert, die y-Achse zeigt die prozentualen Aktivität). Die Restaktivität im Herzen am Ende der Versuche (30'pI) kennzeichnete, direkt im γ -Counter gemessen, die Retention.

Bei erheblichen Koronarflußunterschieden zwischen z.B. Kontrollen und Hibernating-Versuchen wurde zur Vereinheitlichung und besseren Vergleichbarkeit der Experimente eine Flußkorrektur durchgeführt und dafür Uptake und Retention mit dem CF multipliziert [27, 47, 96]. Die so standardisierten Werte wurden als „flußkorrigierter Uptake bzw. flußkorrigierte Retention“ oder synonym als „Uptakekonstante bzw. Retentionskonstante“ entsprechend dem K1-Wert von Kinetikmodellen [23, 24, 136] bezeichnet.

Außerdem war aufgrund des kristallinen Perfusats der CF grundsätzlich etwa drei-

fach höher als der physiologische, so daß für Vergleiche mit in vivo-Versuchen mit entsprechend zellulärer und kolloidaler Durchblutung zusätzlich eine nochmalige Umnormierung durch Multiplikation mit dem Faktor drei nötig war, um einen auf einen normalen Fluß korrigierten Uptake bzw. eine auf einen normalen Fluß korrigierte Retention zu erhalten (Kurzbezeichnung „Norm-Uptake“ bzw. „Norm-Retention“).

2.4.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm JMP[®] (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Alle Daten wurden in der Regel, falls nicht anders vermerkt, als Mittelwerte (MW) \pm Standardfehler (SF) in Prozenten der Referenzwerte (Hämodynamik: 15'SD bzw. bei Stunned Herzen 10'SD; Aktivitätskinetik: Gesamtauswasch plus Restaktivität im Herzen) angegeben.

Auf Signifikanz wurde bei Vergleichen mehrerer Gruppen mit einer Kontrollgruppe mit dem Dunnett-Test [32, 33], ansonsten mit dem Student-t-test für unverbundene Stichproben geprüft, wobei eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit (α -Wert) von $p < 0,05$ mit „signifikant“, $p < 0,01$ mit „sehr signifikant“ und $p < 0,001$ mit „hoch signifikant“ bezeichnet wurde.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Häodynamik

Da sich der grundsätzliche Versuchsaufbau für die einzelnen Tracer nicht unterschied, konnten die Häodynamikergebnisse der drei Versuchsbedingungen Kontrollen, Stunned und Hibernating zusammengefaßt werden.

3.1.1 Körper- und Herzgewicht, Herzfrequenz, Koronarfluß

Kontrollen

Die 26 Kontrolltiere wogen durchschnittlich $373 \pm 11\text{g}$ (von 245g bis 465g). Die Herzfrequenz war durchschnittlich auf 274 ± 6 Schläge/min (215–320/min) eingestellt. Die Koronardurchblutung pendelte sich gleichbleibend auf durchschnittlich $14,9 \pm 0,40\text{ml/min}$ (10,2–18,0ml/min) ein. Von 20 Versuchen wurden am Ende die Herzen gewogen mit durchschnittlich $1,67 \pm 0,04\text{g}$ (1,45–2,04g).

Stunned

Bei den 20 Stunned-Versuchen betrug das durchschnittliche Körpergewicht $386 \pm 12\text{g}$ (305–525g). Die Herzfrequenz war 287 ± 6 Schläge/min (240–335/min), der Koronarfluß $14,6 \pm 0,18\text{ml/min}$ (8,4–20,0ml/min). Alle Herzen wurden gewogen mit einem Gewicht von $1,78 \pm 0,05\text{g}$ (1,46–2,26g).

Hibernating über 15min

Die 31 Tiere der Gruppen Hib 15min wogen durchschnittlich $375 \pm 5\text{g}$ (320–455g). Die Herzfrequenz war 274 ± 7 Schläge/min (200–340/min), der Koronarfluß war zum Zeitpunkt 15'SD $15,2 \pm 0,41\text{ml/min}$ (10,8–18,8ml/min), dann wurde er auf 15% des Ausgangswertes gedrosselt und war zum Zeitpunkt 5'Int. bei $2,45 \pm 0,11\text{ml/min}$ (1,65–4,3ml/min), nach 15'Int. – also vor dem Spritzen – bei $2,36 \pm 0,07\text{ml/min}$ (1,46–3,17ml/min). Von 24 Versuchen wurden die Herzen gewogen mit einem Gewicht von $1,45 \pm 0,04\text{g}$ (1,15–2,19g).

Hibernating über 3h

Diese 14 Tiere wogen durchschnittlich $410 \pm 17\text{g}$ (310–505g). Die Herzfrequenz war 281 ± 6 Schläge/min (245–320/min), der Koronarfluß war zum Zeitpunkt 15'SD $14,5 \pm 0,42\text{ml/min}$ (12,4–17,8ml/min), dann wurde er auf 15% des Ausgangswertes gedrosselt und war zum Zeitpunkt 5'Int. bei $3,48 \pm 0,37\text{ml/min}$ (2,4–7,6ml/min), zum Zeitpunkt 15'Int. bei $2,50 \pm 0,09\text{ml/min}$ (1,95–3,0ml/min), nach 3hInt. - also vor dem Spritzen - bei $2,18 \pm 0,06\text{ml/min}$ (1,87–2,6ml/min). Alle Herzen wurden gewogen mit einem Gewicht von $1,75 \pm 0,07\text{g}$ (1,35–2,08g).

3.1.2 Linksventrikulärer systolischer Druck

Wie in Abbildung 3.1 zu sehen ist, lag der LVSP bei den **Kontrollen** zum Zeitpunkt 15'SD bei durchschnittlich $139 \pm 4,02\text{mmHg}$ und sank bis zum Spritzzeitpunkt (15'Int.) nicht signifikant auf $131 \pm 3,69\text{mmHg}$. Erst 20 min nach dem Spritzen war der Druckabfall signifikant mit $120 \pm 3,77\text{mmHg}$ bzw. nach 30 min mit $114 \pm 3,57\text{mmHg}$.

Bei den **Stunned**-Versuchen lag der initiale Wert bei $152 \pm 4,19\text{mmHg}$ und war nach der halbstündigen Ischämiephase und zehnminütiger Erholung signifikant auf $121 \pm 4,49\text{mmHg}$ gesunken. Zum Abschluß der Versuche war der LVSP mit $98 \pm 5,09\text{mmHg}$ nochmal signifikant im Bezug auf 10'Int. gesunken.

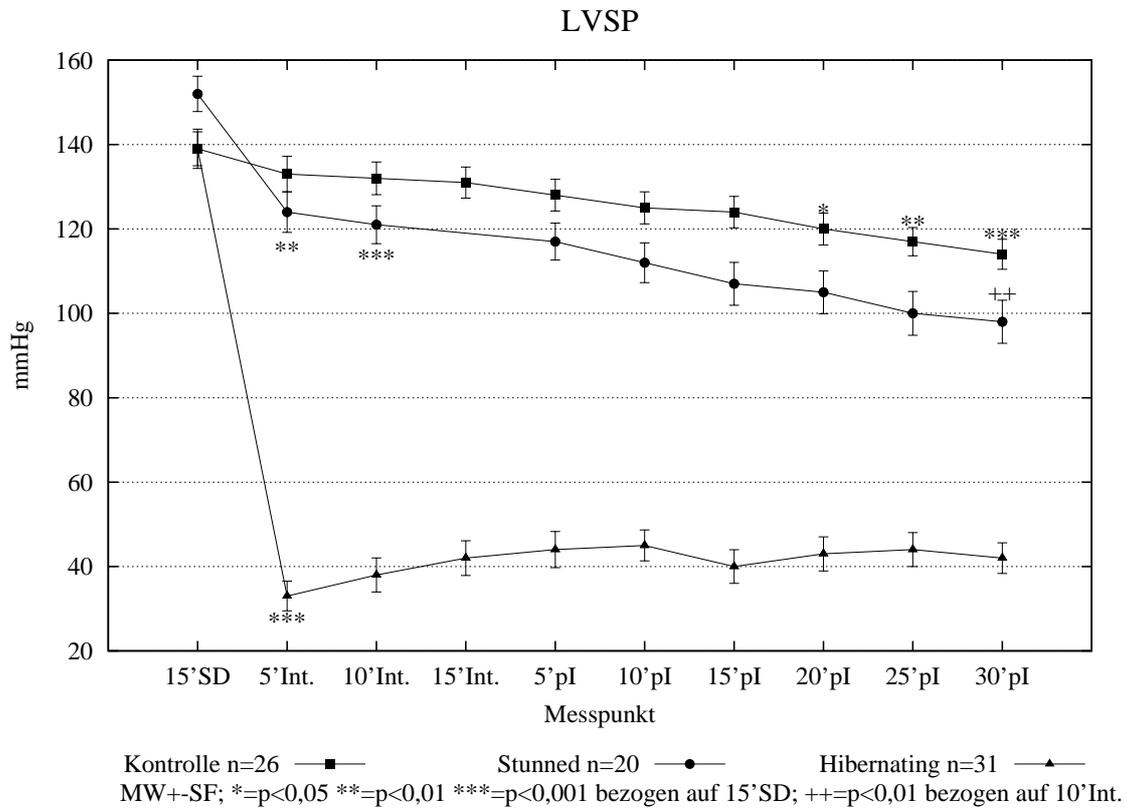


Abb. 3.1: LVSP

Nach 15'SD pendelte sich der LVSP der **Hibernating über 15'**-Gruppe auf $139 \pm 4,64$ mmHg ein. Nach der Flußreduktion sank der Druck signifikant auf $33 \pm 3,52$ mmHg. Nach Versuchsende (30'pI) war der LVSP nicht signifikant verändert $42 \pm 3,63$ mmHg.

Die **Hibernating über 3h**-Versuche (s. Abb. C.1 auf Seite XI) waren vergleichbar mit einem Ausgangsdruck von $156 \pm 3,44$ mmHg und einem Abfall auf $37 \pm 2,72$ mmHg nach 5'Int. Der LVSP hielt sich über die 3h Hibernating und die halbstündige Auswaschphase; zum Zeitpunkt 30'pI war er bei $43 \pm 3,18$ mmHg.

3.1.3 maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit

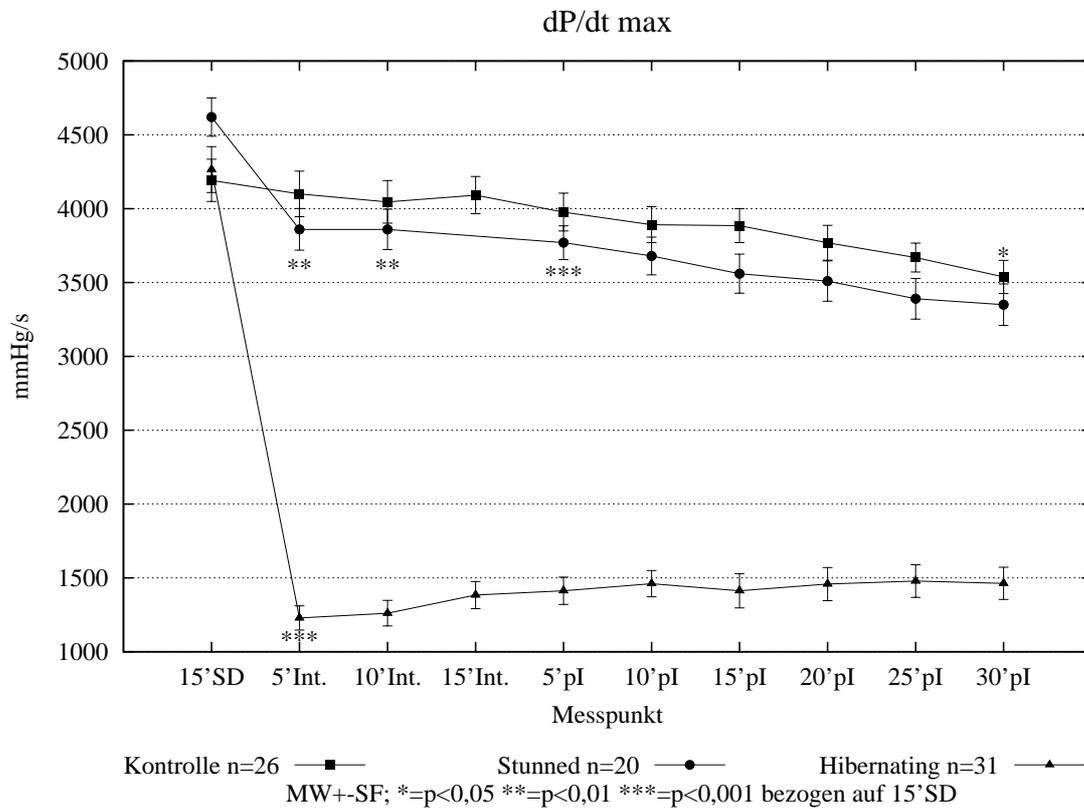


Abb. 3.2: dP/dt_{\max}

Wie aus Abbildung 3.2 ersichtlich ist, verhält sich die dP/dt_{\max} konform zum LVSP.

Unter **Kontroll**bedingungen war die dP/dt_{\max} zum Zeitpunkt 15'SD bei durchschnittlich $4192 \pm 143,57$ mmHg/s stabil bis zum Zeitpunkt 30'pI, an dem sie mit $3538 \pm 112,47$ mmHg/s signifikant nach unten abweicht.

Die **Stunned**-Gruppe zeigte wie beim LVSP einen signifikanten Abfall der dP/dt_{\max} von $4620 \pm 129,7$ mmHg/s (15'SD) auf $3860 \pm 136,96$ mmHg/s (10'Int.). Nach 30'pI ergab sich mit $3350 \pm 140,58$ mmHg/s kein weiterer signifikanter Abfall.

Bei den **Hibernating über 15'**-Versuchen sank die dP/dt_{\max} signifikant von $4265 \pm 155,03\text{mmHg/s}$ (15'SD) auf $1229 \pm 82,07\text{mmHg/s}$ (5'Int.). Nach 30'pI war sie gleichbleibend auf $1463 \pm 109,15\text{mmHg/s}$.

Die **Hibernating über 3h**-Versuche (s. Abb. C.2 auf Seite XII) hatten anfangs eine dP/dt_{\max} von $4471 \pm 97,46\text{mmHg/s}$, die nach 5'Int. signifikant auf $1486 \pm 61,89\text{mmHg/s}$ abgesunken war und auf diesem Niveau bis zum Versuchsende blieb (30'pI: $1407 \pm 78,07\text{mmHg/s}$).

3.1.4 maximale linksventrikuläre Druckabfallgeschwindigkeit

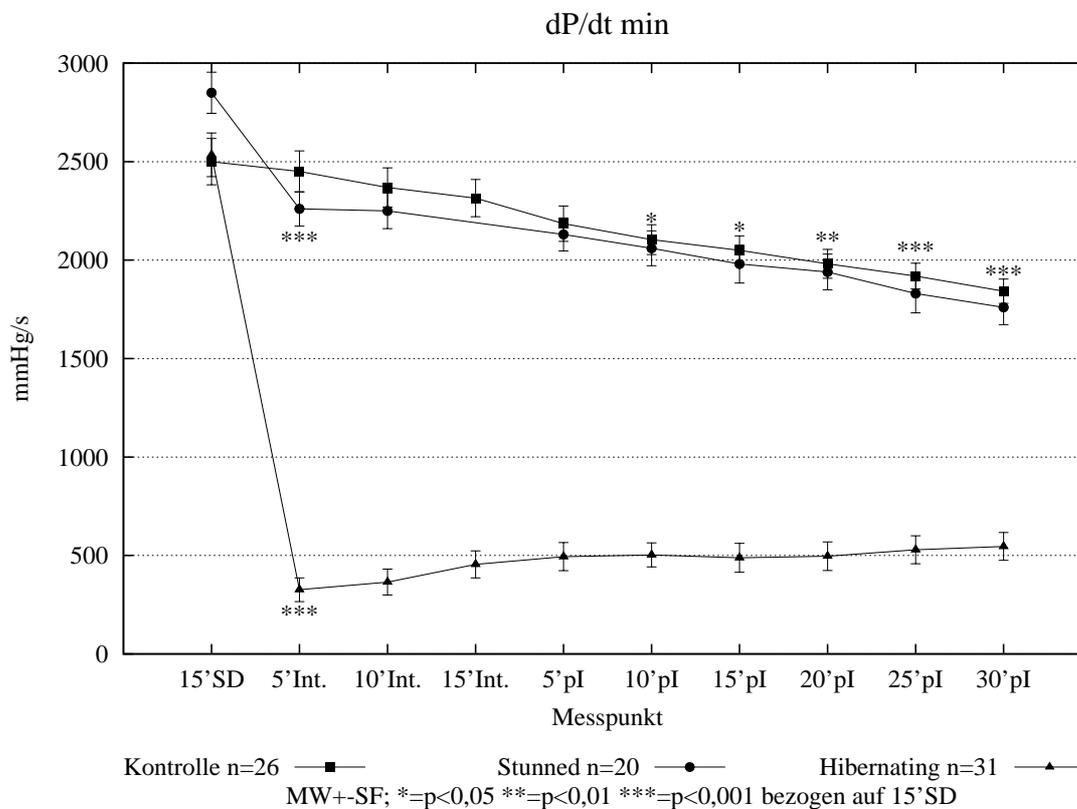


Abb. 3.3: dP/dt_{\min}

Auch die dP/dt_{\min} entspricht im Verlauf dem des LVSPs (s. Abbildung 3.3).

Bei den **Kontrollen** war die dP/dt_{\min} anfänglich bei $2500 \pm 117,54\text{mmHg/s}$ und sank während der Auswaschphase bis zu einem signifikanten Wert von $1842 \pm 61,81\text{mmHg/s}$ zum Zeitpunkt 30'pI.

In der **Stunned**-Gruppe fiel die dP/dt_{\min} postischämisch signifikant von $2850 \pm 104,50\text{mmHg/s}$ (15'SD) auf $2260 \pm 87,18\text{mmHg/s}$ (5'Int.), sank im Weiteren aber nicht signifikant (30'pI: $1760 \pm 87,78\text{mmHg/s}$).

Die dP/dt_{\min} der **Hibernating über 15'**-Gruppe war nach 5'Int. mit $326 \pm 60,28\text{mmHg/s}$ signifikant abgefallen im Bezug auf den 15'SD-Ausgangswert von $2535 \pm 110,67\text{mmHg/s}$. Nach 30'pI lag der Wert allerdings nicht signifikant angestiegen bei $546 \pm 70,45\text{mmHg/s}$.

Entsprechend verhielt sich die dP/dt_{\min} bei den **Hibernating über 3h**-Versuchen (s. Abb. C.2 auf Seite XII) mit $2757 \pm 78,95\text{mmHg/s}$ zum Zeitpunkt 15'SD, $407 \pm 45,04\text{mmHg/s}$ nach Flußreduktion und $457 \pm 49,96\text{mmHg/s}$ zu Versuchsende.

3.2 Die Aktivität und ihr Verlauf

3.2.1 Kontrollmessungen zur Recovery der Gesamtaktivität

Der Vergleich der injizierten Aktivität mit der als 100% definierten Summe von Gesamtauswasch und Restaktivität im Myokard ergab einen Aktivitätsverlust von $25,9 \pm 2,5\%$ bei den ^{201}Tl -Versuchen, $22,1 \pm 2,5\%$ bei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, $16,3 \pm 1,3\%$ bei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin und $10,9 \pm 3,4\%$ bei ^{18}F -Misonidazol. Die fehlende Aktivität blieb im Laufe des Versuchs an der Apparatur hängen, was durch stichprobenartige Messungen der Apparatur verifiziert werden konnte.

3.2.2 Der Aktivitätsverlauf

Der Aktivitätsverlauf in den Herzen war bei allen Versuchen annähernd biphasisch, zeigte anfänglich eine rasche Auswaschphase mit steilem Abfall bis circa 1–2'pI und eine zweite langsame mit flachem Abfall und Annäherung an eine Asymptote.

Zur Untersuchung auf signifikante Unterschiede wurde die Aktivität zu den Zeitpunkten 1'pI, 5'pI, 10'pI und 30,5'pI anhand des Dunnett-Tests mit den Kontrollen verglichen.

Die einzelnen Meßwerte finden sich auch in Anhang B.2.

3.2.3 $^{201}\text{Thallium}$

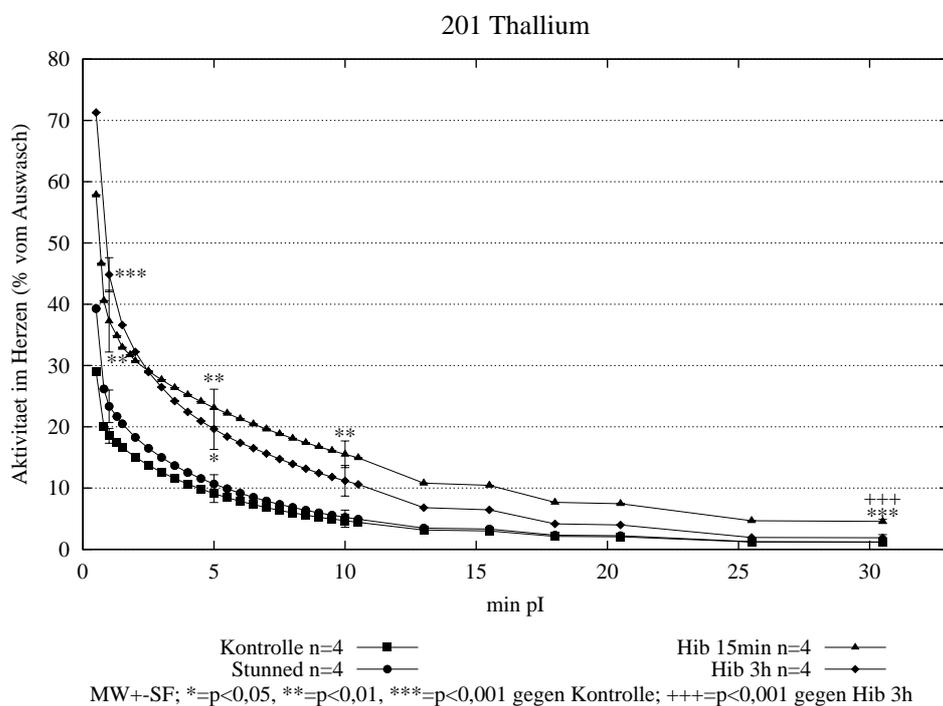


Abb. 3.4: Thallium-Auswaschkurven

Bis circa 30s nach Ende der Bolusgabe (also 1'pI) sank die ^{201}Tl -Aktivität (s. Abb. 3.4) in den Kontrollherzen schnell auf $18,25 \pm 1,20\%$ des Gesamtauswaschs ab. Danach wurde die Aktivitätskurve flacher und zum Zeitpunkt 5'pI lag sie bei $9,1 \pm 1,45\%$, weitere fünf Minuten später (10'pI) bei $4,66 \pm 1,06\%$. Am Ende des Versuchs (30,5'pI) wurde ein Wert von $1,18 \pm 0,30\%$ erreicht.

Die Aktivität der Stunned-Versuche verhielt sich konform und zeigte keine signifikanten Unterschiede (1'pI: $23,34 \pm 2,66\%$, 5'pI: $10,67 \pm 1,50\%$, 10'pI: $5,23 \pm 1,16\%$, 30,5'pI: $1,20 \pm 0,29\%$).

Die Herzen, bei denen der Fluß vor der Bolusgabe 3h lang reduziert war (Hib 3h), zeigten ebenfalls eine biexponentielle Auswaschung. Die Aktivität lag anfänglich mit abnehmender Signifikanz höher als die der Kontrollen (1'pI: $44,82 \pm 2,78\%$, $p < 0,001$; 5'pI: $19,64 \pm 3,32\%$, $p < 0,05$). Zu den Zeitpunkten 10'pI ($11,18 \pm 2,50\%$) und 30,5'pI ($1,88 \pm 0,51\%$) lag die Kurve nicht signifikant höher.

Die Werte nach Hibernating über 15min lagen während des gesamten Auswaschvorgangs sehr signifikant (1'pI: $37,25 \pm 5,05\%$, 5'pI: $23,08 \pm 3,06\%$, 10'pI: $15,51 \pm 2,18\%$; alle $p < 0,01$) und am Versuche mit $30,54,56 \pm 0,33\%$ ($p < 0,001$) hoch signifikant über den Kontrollwerten. Eine hohe Signifikanz konnte mit Hilfe des Student's-t-Tests auch zwischen den beiden Hibernating-Protokollen festgestellt werden.

3.2.4 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI

Der Kurvenverlauf der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Aktivität (s. Abb. 3.5) war mit den Thalliumversuchen vergleichbar, zeigte aber einen deutlicheren Knick zwischen schneller und langsamer Auswaschphase.

Die Werte der Kontrollen lagen zum Zeitpunkt 1'pI, also am Ende der schnellen Auswaschphase, bei $15,68 \pm 1,10\%$ und sanken danach noch auf $12,96 \pm 1,20\%$ (5'pI) und lagen nach 10'pI bei $12,26 \pm 1,22\%$ und zum Zeitpunkt 30,5'pI bei $10,93$

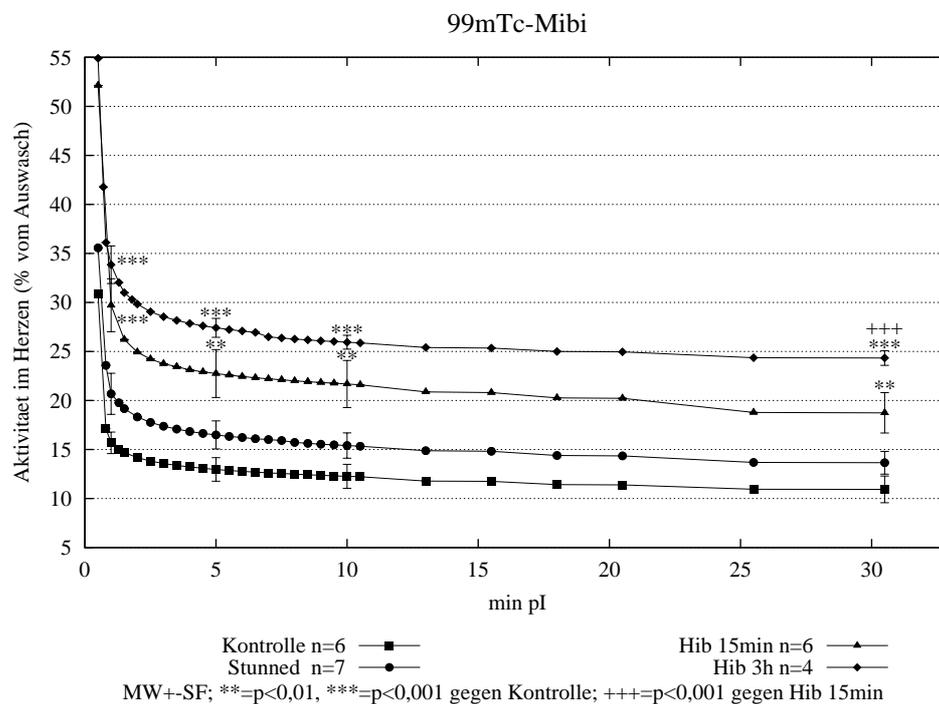


Abb. 3.5: MIBI-Auswaschkurven

$\pm 1,36\%$ und somit höher als die ^{201}Tl aktivität.

Die Stunnedversuche lagen auch hier nicht signifikant höher als die Kontrollen (1'pI: $20,68 \pm 2,10\%$, 5'pI: $16,48 \pm 1,43\%$, 10'pI: $15,40 \pm 1,29\%$, 30,5'pI: $13,65 \pm 1,16\%$). Bei Hibernating über 15min lag die Kurve nach der schnellen Auswaschphase anfangs hochsignifikant (1'pI: $29,71 \pm 2,7\%$; $p < 0,001$) und dann sehr signifikant über der Kontrollkurve (5'pI: $22,75 \pm 2,45\%$, 10'pI: $21,68 \pm 2,4\%$, 30,5'pI: $18,74 \pm 2,06\%$; $p < 0,01$).

Die Hib 3h-Herzen dagegen lagen während der ganzen Auswaschphase hoch signifikant über denen der Kontrollen (1'pI: $33,85 \pm 1,92\%$, 5'pI: $27,41 \pm 0,97\%$, 10'pI: $25,94 \pm 0,71$, 30,5'pI: $24,33 \pm 0,75\%$; $p < 0,001$). Zum Zeitpunkt 30,5'pI lag im Unterschied zu den Thalliumversuchen die Aktivität der langen signifikant über der der kurzen Hibernatingversuche ($p < 0,05$, Student's-t).

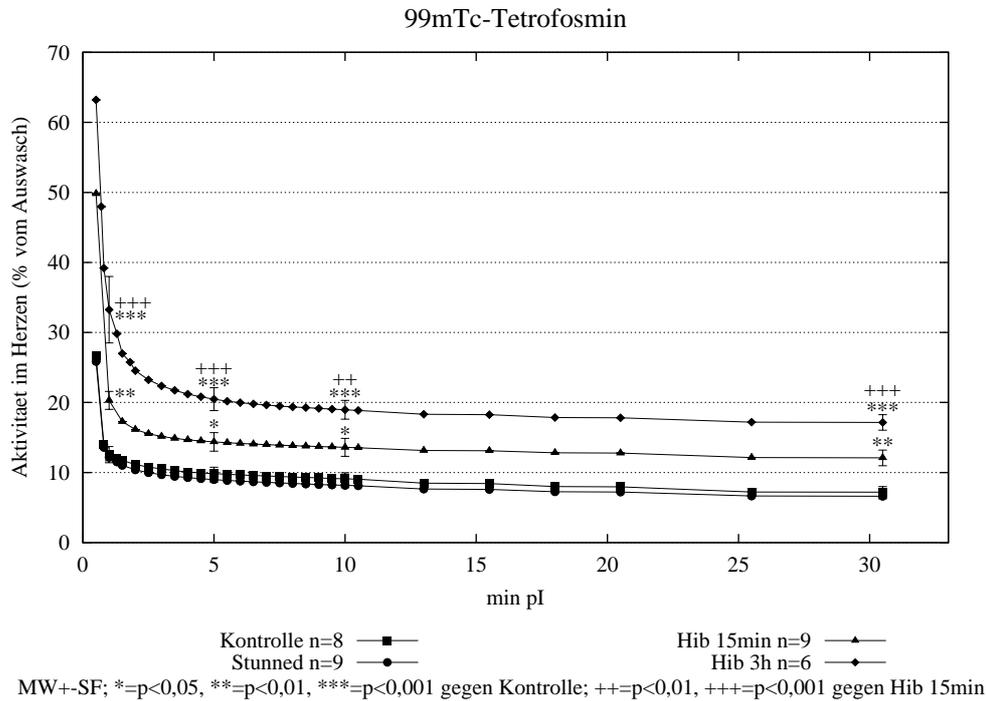


Abb. 3.6: Tetrofosmin-Auswaschkurven

3.2.5 ^{99m}Tc -Tetrofosmin

Die Tetrofosminaktivitätskurven (s.Abb. 3.6) lagen insgesamt leicht unter den MIBI-, aber noch deutlich über den Thalliumkurven. Die Steigung der Kurven war mit den MIBI-Versuchen vergleichbar.

Der Aktivitätsverlauf der Kontrollen und der Stunned-Herzen deckte sich beinahe. Nach 1'pI war die ^{99m}Tc -Tetrofosminaktivität bei $12,55 \pm 1,16\%$ vs. $12,2 \pm 0,54\%$ und fiel bis 5'pI auf $9,84 \pm 0,91\%$ vs. $8,99 \pm 0,35\%$. Der weitere Abfall war noch flacher (10'pI: $9,1 \pm 0,85\%$ vs. $8,17 \pm 0,34\%$, 30,5'pI: $7,19 \pm 0,81\%$ vs. $6,62 \pm 0,38\%$). Die Kurven der Hib 15min lagen ständig signifikant bzw. sehr signifikant über den Kontrollen (1'pI: $20,3 \pm 1,29\%$, $p > 0,01$; 5'pI: $14,37 \pm 1,32\%$, 10'pI: $13,59 \pm 1,29\%$, beide $p < 0,05$; 30,5'pI: $12,09 \pm 1,12\%$, $p < 0,01$) und nahmen dabei den gleichen flachen Verlauf der langsamen Auswaschung.

Durchweg hoch signifikant über den Kontrollversuchen verlief die Aktivität bei Hi-

bernating über 3h (1'pI: $33,25 \pm 4,75\%$, 5'pI: $20,47 \pm 1,63\%$, 10'pI: $18,96 \pm 1,34\%$, 30,5'pI: $17,15 \pm 1,11\%$; $p < 0,001$). Die Werte zeigten sich auch im direktem Vergleich mit den kurzen Hibernatingversuchen hoch signifikant ($p < 0,001$, außer 10'pI: $p < 0,01$).

3.2.6 ^{18}F -Misonidazol

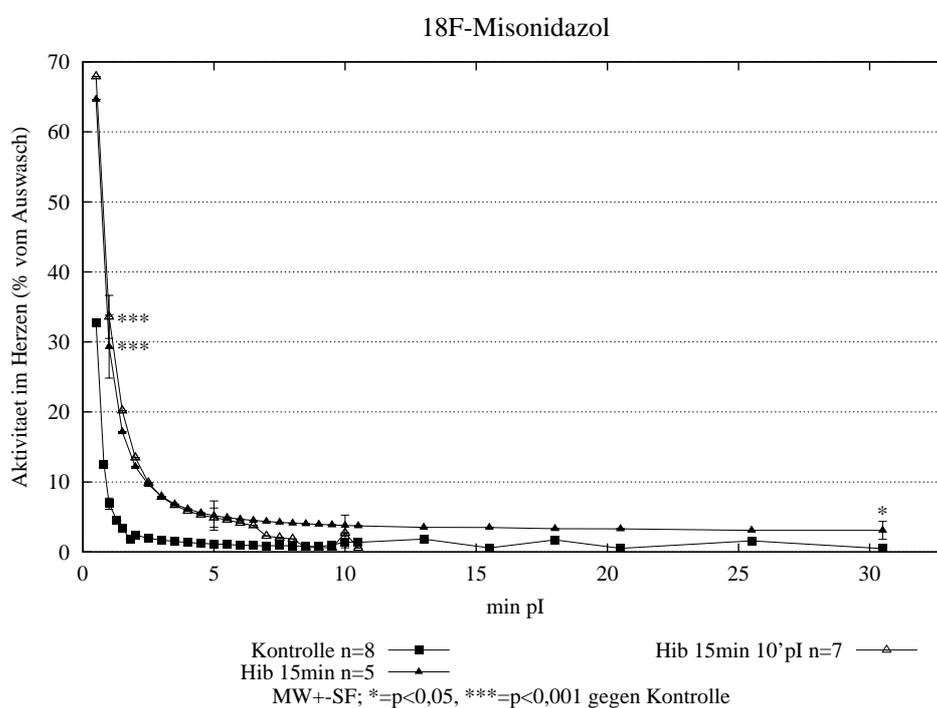


Abb. 3.7: Misonidazol-Auswaschkurven

Die Traceraktivität im Herzen sank bei den ^{18}F -Misonidazol-Versuchen besonders schnell auf Werte ab, die deutlich unter denen der anderen Substanzen lagen (s. Abb. 3.7 auf S. 35).

Bei den Kontrollen fand sich nach 1'pI nur noch eine Aktivität von $6,9 \pm 0,8\%$, die dann im Weiteren noch auf $1,15 \pm 0,35\%$ (5'pI), $1,43 \pm 0,83\%$ (10'pI) und dann bis 30'pI auf $0,49 \pm 0,29\%$ sank.

Die beiden Hibernatingprotokolle (Hib über 15min: 1 Gruppe normal 30 min aufgefangen, die zweite Gruppe nur 10 min gesammelt) erbrachten primär fast deckende Ergebnisse. Zum Zeitpunkt 1'pI erwiesen diese sich gegenüber den Kontrollen als hochsignifikant (30' aufgefangen: $29,33 \pm 4,5\%$, 10' aufgefangen: $33,58 \pm 3,08\%$; $p < 0,001$). 5'pI ergab sich dagegen kein signifikanter Unterschied mehr (30' aufgefangen: $5,2 \pm 2,1\%$, 10' aufgefangen: $4,9 \pm 1,38\%$). Ab 7'pI divergierten die beiden Kurven, die kürzer gehaltenen Versuche fielen ab und näherten sich den Ergebnissen der Kontrollversuche, allerdings nicht signifikant. Zum Zeitpunkt 10'pI lag die Aktivität der 10' aufgefangenen Versuche bei $2,73 \pm 1,39\%$ vs. $3,79 \pm 1,48\%$ der 30' aufgefangenen. Gegenüber den Kontrollen errechnete sich für beide Protokolle kein signifikanter Unterschied. Die Aktivität der Versuche, bei denen 30 min lang gesammelt wurde, lag am Ende (30'pI) mit $3,09 \pm 1,29\%$ signifikant ($p < 0,05$) über der Kontrollaktivität.

3.3 Extraktions–Uptake und Retention

Die Retention im Herzen ergab sich durch direkte Messung des Herzens im γ -Counter am Ende des Versuchs. Der Uptake errechnete sich anhand eines biexponentiellen Fits (s. auch Kapitel 2.4.3). Zur besseren Vergleichbarkeit bei verschiedenen Koronarflüssen wurden außerdem die Uptake- und Retentionswerte jeweils mit dem CF multipliziert. Man erhielt dadurch sogenannte Uptake- bzw. Retentionskonstanten.

3.3.1 ^{201}Tl

Der errechnete Extraktions–Uptake der ^{201}Tl -Aktivität war bei den Kontrollen mit 20,9% und bei den Stunned–Versuchen mit 27,6% nicht signifikant unterschiedlich. Daraus ergab sich ein Verhältnis von Stunned zu Kontrolle von 1,32.

Hib 15min und Hib 3h hatten einen in sich nicht signifikant unterschiedlichen Uptake von 55,7% bzw. 58,5%. Er zeigte sich gegenüber den Kontrollherzen als sehr signifikant und lag 2,66 bzw. 2,80fach höher.

Intervention		Extraktions-Uptake	Retention	CF [ml/min]
Kontrolle	in %	20,9 ± 1,25	0,42 ± 0,14	13,8 ± 1,46
	korr.	2,8 ± 0,18	0,05 ± 0,02	
Stunned	in %	27,6 ± 3,59	0,49 ± 0,22	12,9 ± 1,40
	korr.	3,4 ± 0,06	0,06 ± 0,03	
Hib 15min	in %	55,7 ± 9,32 **	4,04 ± 0,57 *** ++	2,5 ± 0,27
	korr.	1,3 ± 0,23 ***	0,10 ± 0,02	
Hib 3h	in %	58,5 ± 6,25 **	1,83 ± 0,50	2,3 ± 0,11
	korr.	1,4 ± 0,14 ***	0,04 ± 0,01	

MW ± SF in % und flußkorrigiert als Uptake- bzw. Retentionskonstante

=p<0,01; *=p<0,001 jeweils gegen Kontrolle; ++=p<0,01 gegen Hib 3h

Tabelle 3.1: Thallium – Extraktions-Uptake und Retention

Quotient	Extraktions-Uptake	Retention	CF	Uptake-Konstante	Retentions-Konstante
Stun / Kon	1,32	1,14	0,94	1,20	1,14
Hib 15min / Kon	2,66	9,51	0,18	0,48	1,90
Hib 3h / Kon	2,80	4,32	0,17	0,48	0,78

Tabelle 3.2: Thallium – Quotienten

Im Herzen verblieben nach Ende der Kontrollversuche 0,42% der Gesamtaktivität; in den Stunnedherzen fand sich noch 0,49%, was einem Quotienten von 1,14 entspricht. Die 15min Hibernating-Herzen hatten zu Versuchsende noch 4,04% der Aktivität, was gegenüber den Kontrollen hoch signifikant einer 9,51fach höheren Retention entsprach und sich auch den 3h Hibernatingversuchen gegenüber als sehr signifikant erwies. Die Retention der Hib 3h-Herzen von 1,83% (entsprechend einem Quotienten von 4,32) war dagegen nicht signifikant.

Nach Flußkorrektur ergab sich insgesamt eine um jeweils 0,48 hochsignifikant geringere Uptakekonstante für die Hibernatingherzen (1,3 bzw. 1,4) gegenüber den Kontrollen mit 2,8. Stunned–Herzen lagen 1,2fach über den Kontrollen mit 3,4, aber ohne Signifikanz.

Ebenso verhielt sich das Verhältnis Stunned zu Kontrolle bezüglich der Retentionskonstante (0,06 vs. 0,05, Faktor 1,14). Nach 15 min Hibernating fand sich mit 0,10 in den Herzen 1,9 mal mehr Aktivität als bei den Kontrollen, für die langen Hibernatingversuche war der Faktor nur 0,78, bei einer korrigierten Retention von 0,04. Dieser Unterschied ergab ebenfalls keine Signifikanz.

3.3.2 ^{99m}Tc –MIBI

Intervention		Extraktions–Uptake	Retention	CF [ml/min]
Kontrolle	in %	18,3 ± 0,88	10,7 ± 1,23	15,4 ± 0,83
	korr.	2,8 ± 0,19	1,65 ± 0,20	
Stunned	in %	23,3 ± 2,22	13,6 ± 1,16	14,2 ± 1,06
	korr.	3,2 ± 0,14	1,87 ± 0,13	
Hib 15min	in %	35,2 ± 3,16 ***	18,6 ± 2,04 **	2,4 ± 0,28
	korr.	0,8 ± 0,11 ***	0,45 ± 0,08 ***	
Hib 3h	in %	46,0 ± 4,77 *** +	24,1 ± 0,68 *** +	2,1 ± 0,13
	korr.	1,0 ± 0,09 ***	0,51 ± 0,04 ***	

MW ± SF in % und flußkorrigiert als Uptake– bzw. Retentionskonstante

=p<0,01; *=p<0,001 jeweils gegen Kontrolle; +=p<0,05 gegen Hib 15min

Tabelle 3.3: MIBI – Extraktions–Uptake und Retention

Bei den ^{99m}Tc –MIBI–Versuchen wurde für die Kontrollen ein Uptake von 18,3% und für die Stunned–Herzen von 23,3% mit einem Verhältnis von 1,27 errechnet.

Die Hib 3h–Versuche ergaben einen signifikant höheren Uptake von 46,0% gegenüber

Quotient	Extraktions- Uptake	Retention	CF	Uptake- Konstante	Retentions- Konstante
Stun / Kon	1,27	1,27	0,92	1,13	1,13
Hib 15min / Kon	1,92	1,74	0,16	0,29	0,27
Hib 3h / Kon	2,51	2,26	0,14	0,34	0,31

Tabelle 3.4: MIBI – Quotienten

den 15min-Versuchen (35,2%). Gegenüber den Kontrollen zeigten sich beide Protokolle hoch signifikant mit einem Extraktions-Uptakequotient von 2,51 (3h) bzw. 1,92 (15min).

Die Tracerretention im Herzen verhielt sich ähnlich. In den Stunned-Herzen verblieben 13,6% der Gesamtaktivität vs. 10,7% bei Kontrollen. Dies ergab wiederum einen Quotienten von 1,27.

Hib 15min-Herzen retinierten 18,6% ($p < 0,01$ vs. Kontrolle, Quotient 1,74). Die längeren Hibernatingversuche ergaben dagegen eine signifikant höhere Retention von 24,1% ($p < 0,001$ vs. Kontrolle, Quotient 2,26).

Durch Flußkorrektur ergaben sich Uptakekonstanten von 2,8 für Kontrollen bzw. 3,2 für Stunned-Herzen. Das Verhältnis zeigte sich wie auch für die entsprechenden Retentionskonstanten (1,65 vs. 1,87) mit jeweils 1,13 nicht signifikant.

Der korrigierte Uptake der kurzen Hibernatingversuche lag mit 0,8 0,29fach niedriger als bei den Kontrollen, die langen lagen bei 1,0, was einem Faktor von 0,34 entsprach. Die Retentionskonstante errechnete sich mit 0,45 (Hib 15min) bzw. 0,51 (Hib 3h) 0,27 bzw. 0,31fach unter dem Kontrollwert ($p < 0,001$).

3.3.3 ^{99m}Tc -Tetrofosmin

Nach Injektion von ^{99m}Tc -Tetrofosmin errechnete sich sowohl für Kontrollen als auch für Stunned-Herzen ein Uptake von 15,8% (Quotient 1,00).

Intervention		Extraktions-Uptake	Retention	CF [ml/min]
Kontrolle	in %	15,8 ± 1,15	6,8 ± 0,73	15,6 ± 0,59
	korr.	2,4 ± 0,14	1,07 ± 0,10	
Stunned	in %	15,8 ± 0,92	6,6 ± 0,41	15,2 ± 0,74
	korr.	2,4 ± 0,14	0,97 ± 0,06	
Hib 15min	in %	25,0 ± 1,49	12,0 ± 1,11 ***	2,3 ± 0,10
	korr.	0,6 ± 0,04 ***	0,28 ± 0,03 ***	
Hib 3h	in %	60,4 ± 7,25 *** ++++	16,8 ± 0,98 *** ++++	2,1 ± 0,09
	korr.	1,3 ± 0,15 *** ++++	0,36 ± 0,03 ***	

MW ± SF in % und flußkorrigiert als Uptake- bzw. Retentionskonstante

***=p<0,001 gegen Kontrolle; +++=p<0,001 gegen Hib 15min

Tabelle 3.5: Tetrafosmin – Extraktions-Uptake und Retention

Quotient	Extraktions-Uptake	Retention	CF	Uptake-Konstante	Retentions-Konstante
Stun / Kon	1,00	0,96	0,97	0,98	0,90
Hib 15min / Kon	1,58	1,76	0,15	0,24	0,26
Hib 3h / Kon	3,83	2,45	0,14	0,53	0,33

Tabelle 3.6: Tetrafosmin – Quotienten

Der Uptake bei Hib 15min war mit 25,0% gegenüber den Kontrollen nicht signifikant höher (Quotient 1,58).

Die Hib 3h–Herzen hatten verglichen mit den Kontrollen und auch mit den kurzen Hibernatingversuchen einen hoch signifikant höheren Extraktions-Uptake von 60,4% und einen Quotienten von 3,83.

Im Herzen verblieben am Ende der Kontroll- bzw. Stunned–Versuche 6,8 bzw. 6,6% Aktivität (Quotient 0,96).

Hib 15min–Herzen hatten eine 1,76fach höhere Retention als die Kontrollen (12,0%, $p < 0,001$). Die langen Hibernatingprotokolle retinierten 16,8% und lagen damit ebenfalls hoch signifikant über den Kontrollen (Quotient 2,45) und auch über dem Wert der kurzen Protokolle.

Flußkorrigiert ergab sich für Kontroll– wie auch Stunned–Versuche eine Uptakekonstante von 2,4. Im Herzen selber verblieben jeweils 1,07 bzw. 0,97 mit einem Faktor von 0,9.

Im Gegensatz dazu hatten Hibernating–Herzen nach dem kurzen Protokoll nur eine flußkorrigierte Uptakekonstante von 0,6 und lagen damit hochsignifikant 0,24fach unter den Kontrollen. Nach 3h Hibernating errechnete sich mit 1,3 ein zu den Kontrollen 0,53fach kleinerer Wert ($p < 0,001$), der aber verglichen mit den kurzen Versuchen hochsignifikant höher lag.

Für die Retention war der Unterschied dagegen nicht signifikant untereinander, aber mit 0,28 (Hib 15min) bzw. 0,36 (Hib 3h) lagen auch diese Werte hochsignifikant unter den Kontrollergebnissen (Faktor 0,26 bzw. 0,33).

3.3.4 ^{18}F –Misonidazol

In den ^{18}F –Misonidazol–Gruppen erreichten die Kontrollen einen Extraktions–Uptake von 23%. Die Hib 15min–Versuche hatten hochsignifikant einen 2,16fach höheren Uptake von 49,7%. Für die früher abgebrochenen Versuche errechnete sich mit 62,1% ein gegenüber der 15min–Gruppe signifikant höherer Extraktions–Uptake, der verglichen mit den Kontrollen ebenfalls hoch signifikant höher lag (Faktor 2,70).

Die Aktivität, die letztendlich als Extraktions–Retention im Herzen verblieb, war bei den Hib 15min–Versuchen mit 3,07% 27,90fach und bei den kürzeren Hibernatingversuchen mit 2,69% 24,42fach höher als bei den Kontrollen. Insgesamt aber konnte kein signifikanter Unterschied berechnet werden.

Intervention		Extraktions-Uptake	Retention	CF [ml/min]
Kontrolle	in %	23,0 ± 2,35	0,11 ± 0,04	14,0 ± 0,88
	korr.	3,1 ± 0,21	0,02 ± 0,005	
Hib 15min	in %	49,7 ± 3,79 ***	3,07 ± 1,29	2,5 ± 0,15
	korr.	1,3 ± 0,14 ***	0,07 ± 0,03 *	
Hib 15min (10'pI)	in %	62,1 ± 3,79 *** +	2,69 ± 1,40	2,2 ± 0,04
	korr.	1,4 ± 0,10 ***	0,03 ± 0,005	

MW ± SF in % und flußkorrigiert als Uptake- bzw. Retentionskonstante

*=p<0,05, ***=p<0,001 jeweils gegen Kontrolle; +=p<0,05 gegen Hib 15min

Tabelle 3.7: Misonidazol – Extraktions-Uptake und Retention

Quotient	Extraktions- Uptake	Retention	CF	Uptake- Konstante	Retentions- Konstante
Hib 15min / Kon	2,16	27,90	0,18	0,41	4,90
Hib 15' (10'pI)/Kon	2,70	24,42	0,16	0,44	1,92

Tabelle 3.8: Misonidazol – Quotienten

Nach Flußkorrektur fand sich bei den Kontrollen eine Uptakekonstante von 3,1 und eine Retentionskonstante von 0,02. Die Hibernatingversuche lagen im Uptake mit 1,3 0,41fach hochsignifikant unter den Kontrollen, retinierten aber signifikant 4,9mal soviel (0,07, p<0,05).

Bei den Hibernatingherzen mit kurzem Auffangprotokoll war der korrigierte Uptake mit 1,4 0,44fach kleiner. Bezüglich der Retention fand sich hier dagegen kein signifikanter Unterschied mit 0,03 und einem Faktor von 1,92.

3.4 Vergleich der Tracer untereinander

3.4.1 Extraktions-Uptake

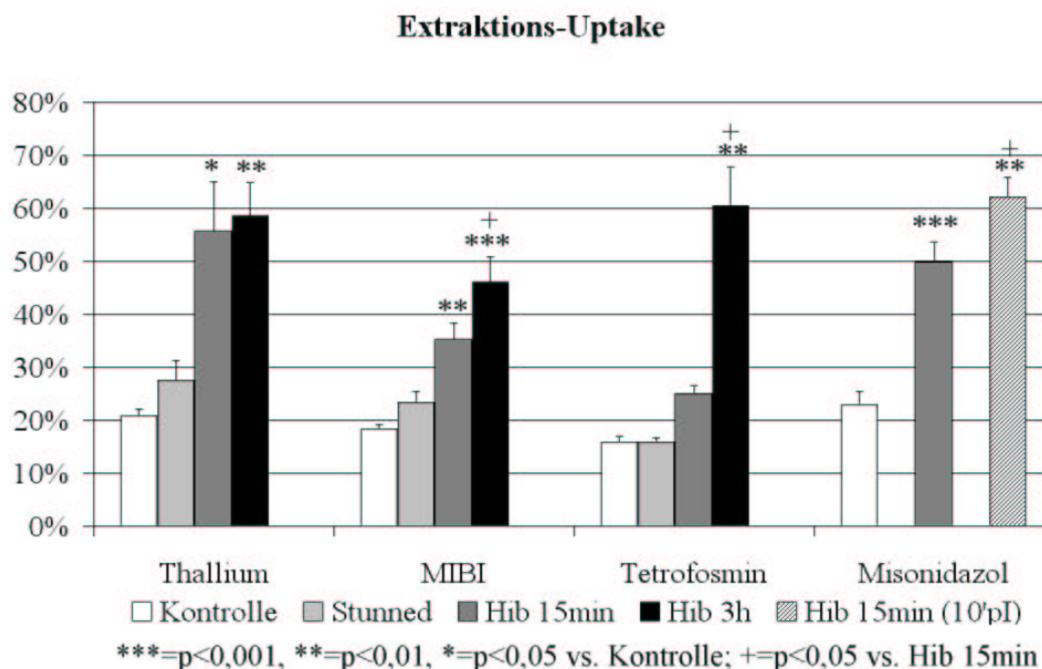


Abb. 3.8: Extraktions-Uptake

Der errechnete Extraktions-Uptake zur Bolusmitte lag unter Kontrollbedingungen für alle Tracer zwischen 16% (Tetrofosmin) und 23% (Misonidazol, s. auch Tab. 3.5 bis 3.7).

Nach „no-flow“ Ischämie nahmen die ^{201}Tl - und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Herzen geringfügig mehr auf (ns). Der Tetrofosmin-Extraktions-Uptake errechnete sich sowohl bei Kontrollen als auch Stunned-Herzen gleich mit 16%. Mit Misonidazol wurden keine Stunnedversuche durchgeführt.

Unter Hypoperfusion wurden alle Tracer deutlich stärker aufgenommen: von 25% $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin bis sogar 56% ^{201}Tl , was sehr signifikant einem Quotienten von

circa 2,5 entsprach (s. Tab. 3.2). Die Aufnahme in die ^{18}F -Misonidazol-Herzen wurde durch Flußminderung auf 15% hochsignifikant auf 50% verdoppelt. Mit MIBI erreichte man ebenfalls eine hochsignifikante Verdoppelung von 18% auf 35%. Lediglich bei Tetrafosmin war dieser Unterschied nicht signifikant.

Nach dreistündiger Hypoperfusion war eine noch deutlichere Differenz zu verzeichnen.

Thallium wurde etwas höher im Vergleich zu den kurzen Hibernating-Versuchen extraktions-angereichert (ns), aber MIBI wurde noch stärker aufgenommen (46% vs. 35%, $p < 0,05$). Für Tetrafosmin war mit 60% jetzt ein hochsignifikant höherer Uptake im Vergleich zur Kontrolle zu verzeichnen, der auch sehr signifikant höher als bei kurzem Hibernating lag.

Mit Misonidazol wurden wiederum keine langen Hibernating-Versuche durchgeführt. Die kürzer ausgewaschenen Herzen nach 15-minütiger Hypoperfusion erreichten aber mit 62% den höchsten Extraktions-Uptake aller Tracer, der auch im Vergleich zu den über einen längeren Zeitraum protokollierten Misonidazol-Versuchen signifikant war.

3.4.2 flußkorrigierter Uptake = Uptakekonstante

Korrigierte man den Uptake durch Multiplikation mit dem Koronarfluß, so verhielten sich die Uptakekonstanten vergleichbar zum Extraktions-Uptake selber.

Stunned-Herzen lagen bei Thallium und MIBI etwas höher (ns), aber vergleichbar um 3,0. Misonidazol-Kontrollen erreichten ebenfalls 3,0, Tetrafosmin-Herzen lagen mit 2,5 leicht darunter.

Hibernatingversuche nahmen in den Thallium-, Tetrafosmin- und Misonidazol-Gruppen alle mit einer Konstante von 1,3 bzw. 1,4 hochsignifikant weniger auf. MIBI lag mit 0,8 (Hib 15min) und 1,0 (Hib 3h) gering darunter.

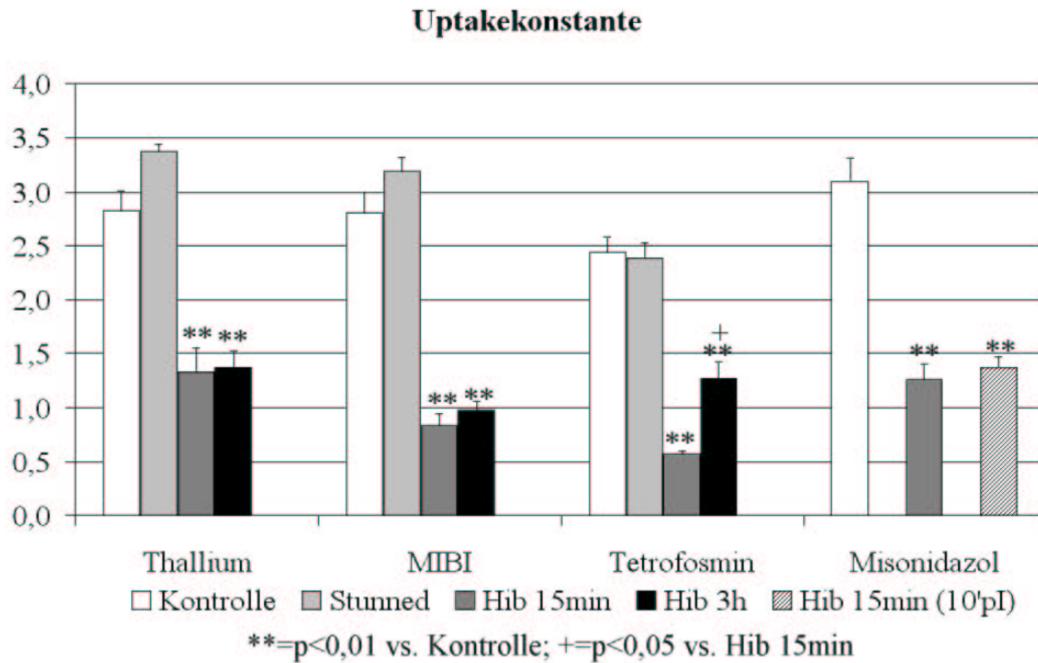


Abb. 3.9: Uptakekonstante

Bei Tetrofosmin wurde wieder innerhalb der langen und der kurzen Versuchen (0,6; s. Tab 3.5) ein signifikanter Unterschied gesehen.

3.4.3 Retention

Nach Versuchsende wurde die Aktivität der Herzen gemessen. Die höchsten Retentionswerte erreichten MIBI-Hezen (11–24%), knapp gefolgt von Tetrofosmin (7–17%). Thallium und Misonidazol lagen mit 0,4–4% bzw. 0,1–3% deutlich darunter.

Kontrollen und Stunned verzeichneten wie auch schon beim Extraktions-Uptake gesehen keine signifikanten Unterschiede.

Hibernating über 15min führte zu einer sehr (MIBI) bzw. hochsignifikanten (Thallium, Tetrofosmin) Mehranreicherung. Misonidazol reicherte sich zwar in beiden Hibernatinggruppen ausgesprochen stärker an, es errechnete sich aber keine Signifikanz.

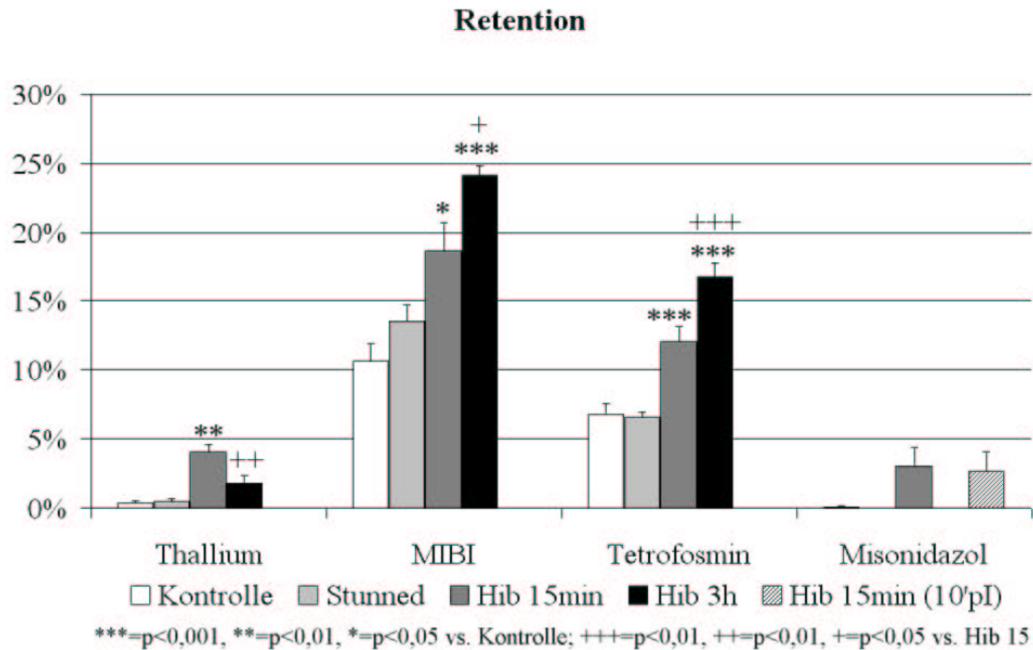


Abb. 3.10: Retention

Die Retention nach dreistündigem Hibernating lag bei MIBI und Tetrofosmin im Vergleich zur kurzen Hypoperfusion nochmals signifikant bzw. sogar hochsignifikant höher. Thallium verhielt sich gegensätzlich: nach Hib 15min war die Retention im Verleich zu Hib 3h sehr signifikant geringer (1,8% vs. 4%) und auch im Verhältnis zur Kontrolle (0,4%) nicht siginifikant höher.

3.4.4 korrigierte Retention = Retentionskonstante

Flußkorrigiert kehrten sich für MIBI und Tetrofosmin wiederum die Ergebnisse um, wobei MIBI-Kontrollen und -Stunnedversuche mit 1,7 bzw. 1,9 noch deutlich über den Tetrofosminkonstanten lagen (1,1 bzw. 1,0).

Nach Hypoperfusion sank die Retentionskonstante hochsignifikant auf 0,5 (MIBI) bzw. 0,3 und 0,4 (Tetro: Kontrolle und Stunned).

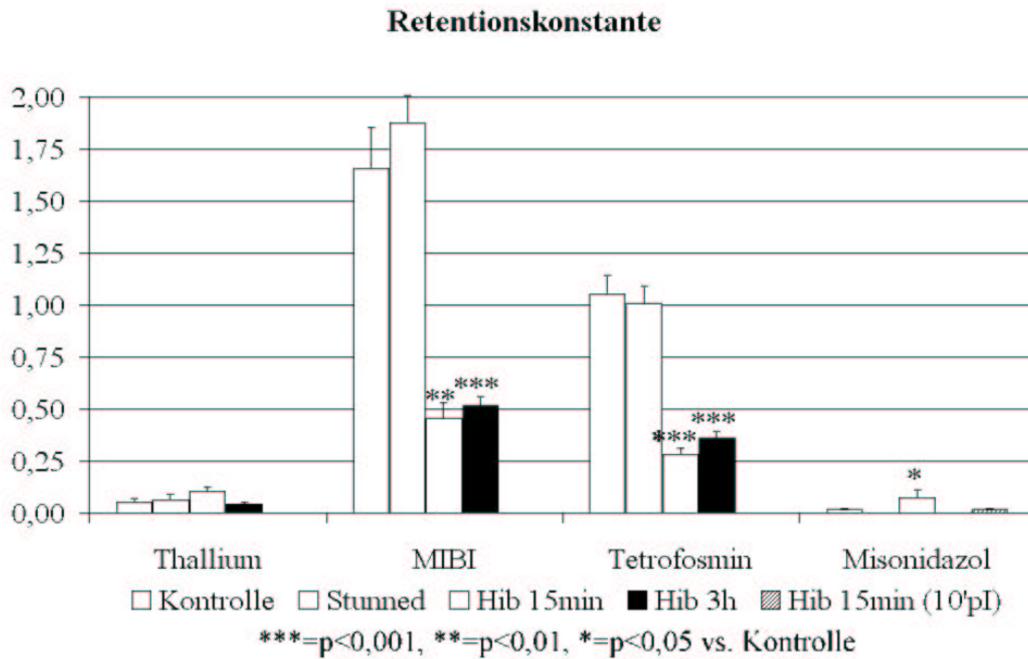


Abb. 3.11: Retentionskonstante

Im Vergleich dazu zeigte die korrigierte Retention bei den Thalliumversuchen keinerlei Signifikanzen. Lediglich nach Hib 15min lag die Konstante mit 0,1 etwas über der der anderen Versuchsbedingungen (0,04–0,06).

Die Retentionskonstante in den ^{18}F -Misonidazolgruppen erreichte ebenfalls nur niedrige Werte. Die Hib 15min-Versuche retinierten aber signifikant mehr als Kontrollen (0,07 vs. 0,02).

Kapitel 4

Diskussion

4.1 Methodenkritik

Bei experimentellen Untersuchungen zu physiologischen und pathologischen Vorgängen im menschlichen Körper kann man sich primär immer nur Modellvorstellungen aufbauen und diese durch vereinfachte und abstrahierende Versuche z.B. an Zellen oder an Organen prüfen und dann auf Organismen und schließlich den Menschen selber übertragen.

Dies gilt vor allem, wenn neue Substanzen erforscht und ausprobiert werden sollen.

4.1.1 Langendorffmodell

Die Kinetik verschiedenster radioaktiver Tracer im Myokard mit und ohne Ischämie wurde daher bereits an verschiedenen Modellen untersucht, angefangen mit Experimenten auf zellulärer Ebene mit myokardialen Zellkulturen [110, 125, 126, 99, 127] über Versuche an isolierten Organen [44, 148, 20, 26, 127, 176] bishin zu in vivo-Untersuchungen [172, 42, 77, 117, 108, 97, 149, 164] und zum Teil auch schon klinischen Studien [85, 73, 161, 170, 92, 66, 121, 177].

Wir haben uns, um möglichst kontrollierte und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, für die Durchführung der Experimente an einem modifizierten Langendorffmo-

dell entschieden, das schon seit einigen Jahren erfolgreich in unserer Arbeitsgruppe eingesetzt wird [70, 69, 72, 71]. Um das Effluat in einzelnen Proben auffangen und dann untersuchen zu können, wurde auf eine „working heart“-Präparation mit rezirkulierendem Kreislauf verzichtet [93, 96, 27].

Für alle Versuche wurden männliche Wistar-Ratten eines Stammes herangezogen, um genetische Variationen und geschlechtsspezifische Einflüsse weitgehen zu minimieren [123]. Durch Isolation der Herzen von hormonellen und nervalen Regulationskreisen konnten Herzfrequenz und Durchblutung von außen vorgegeben und vereinheitlicht werden [168]. Das standardisierte oxygenierte Perfusat ermöglichte es, die Hämodynamik über mehrere Stunden stabil zu halten [84, 113, 9].

4.1.2 Auswahl und Applikation der Radiopharmaka

Auswahl

Seit Anfang der 90er Jahre wurden auch in Deutschland verschiedene ^{99m}Tc markierte Tracer zur Beurteilung der myokardialen Perfusion und Vitalität kommerziell eingesetzt, wobei in Tübingen v.a. ^{99m}Tc -Sestamibi (^{99m}Tc (2-Methoxyisobutylisonitril) $_6^+$, Cardiolite[®]) und neuerdings auch ^{99m}Tc -Tetrofosmin (1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl)phosphino]ethan, Myoview[®]) verwendet werden.

Zu Beginn dieser Versuchsreihe waren v.a. zu dem erst seit 1994 zugelassenen Tetrofosmin noch wenig Daten über die myokardiale Kinetik und die Vor- und Nachteile gegenüber ^{99m}Tc -MIBI vorhanden. Wir haben deswegen das Verhalten beider Tracer im Vergleich zu ^{201}Tl , das schon seit zwei Jahrzehnten zum klinischen Alltag gehörte, unter verschiedenen Perfusionsbedingungen am isolierten Rattenherzen untersucht.

Des weiteren wurde im Radiopharmazeutischen Institut der Universität Tübingen mit dem Hypoxiemarker ^{18}F -Misonidazol (aus eigener Herstellung [155]) experimentiert. Bis dato war dieser vor allem als Radiosensitizer und Tumormarker für die PET eingesetzt worden [21]. Es stellte sich uns die Frage, ob sich diese Substanz ob ihrer

Fähigkeit, in hypoxischen Gewebe fest gebunden zu werden [38, 110, 37], sich nicht auch für die Verwendung am Herzmuskel zur Darstellung hypoxischen Myokards eigne. Wir haben sie deswegen wie auch schon andere Arbeitsgruppen [147, 99, 98, 148, 97, 19] in unsere Experimente mit eingeschlossen.

Herstellung und Dosierung

Um konstante und stabile Lösungen zu erhalten, wurden die Radiopharmaka an jedem Versuchstag morgens frisch hergestellt. Die Dosis errechnete sich am Beispiel der klinischen Anwendung von ^{201}Tl -Chlorid am Menschen mit 80MBq pro Injektion, die sich auf ein Blutvolumen von ca. 5l verteilen. Für ein Perfusionsvolumen des Rattenherzens während der Bolusgabe von ca. 7,5ml ergab sich daher eine sinnvolle Dosierung von 0,1–0,2 MBq für den Bolus. Da wir dadurch gut meßbare Aktivitäten in den Effluaten und einfachere Vergleichsmöglichkeiten erhielten, wurde die gleiche Dosierung auch für die anderen Tracer verwendet, auch wenn diese normalerweise in der klinischen Diagnostik ca. zehnfach höher dosiert werden.

Es wurden also jeweils 0,1–0,2 MBq eines Radiotracers mit Kochsalz auf 1ml aufgezo-gen. Problematisch war hierbei die Gewinnung dieser relativ geringen Aktivitätsmen-gen. Durch entsprechende Verdünnungsreihen konnte die Schwankungsbreite jedoch minimiert werden.

Applikation

Das jeweilige Radiopharmakon wurde über einen Dreiwegehahn dem Perfusat direkt oberhalb der Stahlkanüle zugegeben. Dadurch sollte möglichst eine Verteilung der Aktivität in die zuführenden Schläuche verhindert werden. Dennoch wurde ein Aktivitätsverlust von ca. 10–30% durch Adhäsion der radioaktiven Substanzen im Dreiwegehahn und in der Stahlkanüle sowie an die Wärmekammer unterhalb des Herzens gemessen.

Mit der gleichmäßigen Applikation wurde eine Kurzinfusion entsprechend der An-flutung im Körperkreislauf nach i.v.-Injektion imitiert. Da die Injektion wegen des

geringen Volumens jedoch von Hand über 30s durchgeführt wurde, waren geringe Schwankungen nicht zu vermeiden.

Alle Ergebnisse wurden wegen der gefundenen Aktivitätsverluste in der Apparatur nicht in absoluten Aktivitäten angegeben, sondern als prozentualen Anteil an der Summe von Gesamtauswasch und Restaktivität im Herzen.

4.1.3 Auswertung

Die hämodynamischen Meßwerte wurden direkt aus dem vor Versuchsbeginn kalibrierten Drucktransducer entnommen und der Koronarfluß mit einem genormten Glaszylinder gemessen. Sauerstoffsättigung (600mmHg), Temperatur (37°C) und pH-Wert des Perfusats (7,4) wurden stichprobenartig untersucht und entsprachen den Vorgaben [88, 112, 35, 72, 71].

Die Probenröhrchen wurden nach Beendigung der Versuche baldmöglichst im γ -Counter gemessen. War die Aktivität für eine initiale Messung zu hoch, wurden einige Halbwertszeiten abgewartet und nachgemessen, um das Öffnen der Gefäße und Abpipettieren mit eventuellen Ungenauigkeiten zu vermeiden.

Die Aktivität wurde nach der Zerfallsformel $N(t) = N_0 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} \cdot t}$ auf den Versuchsbeginn hochgerechnet und wie in 4.1.2 beschrieben auf den Gesamtauswasch normiert.

Zwei-Kompartimente-Modell

Bei ähnlichen Versuchen anderer Arbeitsgruppen hatte sich für die Verteilungsvorgänge zwischen Blut und Zellen zwei geschwindigkeitsdeterminierende Komponenten herausgestellt; zum einen die schnelle Verteilung bzw. die Auswaschung aus dem intravasalen Raum, zum anderen die deutlich langsamere Aufnahme bzw. die Auswaschung aus der Zelle [23, 85, 44, 6, 93]. Die interstitielle Verteilung subendothelial wurde dabei dem Intravasalraum zugeordnet. Entsprechende Kurvenverläufe fanden sich auch bei den jetzigen Versuchen (s. Kurvenbeschreibungen in Kapitel

3.2.2). Die Daten wurden daher zur weiteren Kurvendiskussion in Matlab (Matlab professional, Unix) übertragen und einem biexponentiellen Fit unterzogen (s. auch 2.4.3 und 4.2.2).

Extraktion bzw. Extraktions–Uptake

Eine Berechnung der Extraktion mit der Crone–Renkin Formel [136, 23, 24] war wegen fehlendem rein intravasalem Perfusionsmarker wie z.B. Albumin jedoch nicht möglich. Denn bei Versuchen unter Zusatz von ^{131}J –Albumin zeigten alle Herzen eine deutlich verminderte Kontraktilität und eine erhöhte Bereitschaft zu Kammerflimmern und wurden deswegen aus der Versuchsreihe herausgenommen. Am wahrscheinlichsten war eine intrakapilläre, obstruierende Komplexbildung der Albumine mit zusätzlicher ischämischer Schädigung des Myokards die Ursache.

Die Traceraufnahme wurde deswegen jeweils durch Extrapolation (s. S. 22, Kapitel 2.4.3) der schnellen Auswaschphase auf die Bolusmitte ermittelt und als „Uptake“ bezeichnet, entsprechend dem E_{max} –Wert vorhergehender Studien [136, 23, 6, 93]. Da sich wie oben beschrieben der Rechenweg unterschied, wurden bewußt neue Bezeichnungen definiert.

Retention

Die langsame Auswaschkurve des zweiten Fits näherte sich einer Assymptote und war mit der letztendlich im Herzen verbleibenden Aktivität quasi gleichzusetzen. Diese Aktivität wurde „Retention“ genannt und entsprach sinngemäß der Nettoextraktion E_{net} der Bassingthwaighe– und ähnlicher Auswertungen [136, 23, 6, 93, 96, 27].

Flußkorrektur

Zur Flußkorrektur (s. auch Kap. 2.4.3) wurden die Ergebnisse danach mit dem CF multipliziert [27, 47, 96]. Die so standardisierten Werte wurden als „korrigierter Uptake bzw. Retention“ oder synonym als „Uptake– bzw. Retentionskonstante“ [27,

47, 96] entsprechend dem K_1 -Wert anderer Kinetikmodelle [23, 24, 136] bezeichnet. Letztendlich mußte für Vergleiche mit in vivo-Versuchen wegen der dreifach höheren physiologischen Perfusion nochmals mit dem Faktor drei unnormiert werden, um einen Norm-Uptake und eine Norm-Extraktion zu erhalten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Hämodynamik

Allen Experimenten lagen der gleiche Versuchsaufbau wie auch schon bei anderen Studien unserer Arbeitsgruppe zu Grunde [70, 69, 72, 71]. Einzelne Stichproben, die zur Sicherheit durchgeführt wurden, entsprachen wie bereits beschrieben, den alten Erfahrungen.

Körper- und Herzgewicht, Herzfrequenz, Koronarfluß

Die Versuchstiere entsprangen alle dem gleichen Stamm und waren zum Zeitpunkt der Versuche etwa gleich alt und durchschnittlich 380g schwer. Das nach Beendigung der Versuche gemessene „feuchte“ Herzgewicht lag bei allen Versuchgruppen zwischen 1,45 und 1,75g (im Durchschnitt 1,60g).

Die Herzfrequenz wurde durch einen externen an den Herzohren angebrachten Schrittmacher auf Werte zwischen 274 und 284 Schlägen/min eingestellt, was der physiologischen Frequenz entsprach.

Die Koronardurchblutung resultierte in der Kontroll- und Stunned-Gruppe aus der freien retrograden Perfusion mit einem Druck von 100cm Wassersäule mit 14,9 bzw. 14,6ml/min, der Ausgangsfluß der Hibernatingherzen lag bei 15,2 (Hib 15min) bzw. 14,5ml/min (Hib 3h). Diese Ergebnisse entsprachen ebenfalls früheren Untersuchungen [35, 70, 69, 72, 71]. Im Vergleich zu der Durchblutung in situ von ca. $3 \frac{ml}{g \cdot min}$ [29], bei einem durchschnittlichen Herzgewicht von 1,6g also 4,8ml/min, war die Perfusion etwa dreimal höher, was damit gerade noch einer ausreichenden

Kontaktzeit zwischen Myokard und Kapillaren entsprach [17]. Ursächlich sind am wahrscheinlichsten rheologische Eigenschaften kristalloider Lösungen im Vergleich zu erythrozytenhaltigen Perfusaten [9]. Dennoch wurde hierbei kein Maximalfluß im Sinne einer Luxusdurchblutung erzeugt, es bleibt immer noch eine deutliche Perfusionsreserve erhalten, was bereits durch Versuche unter Stimulation z.B. mit Dopamin bewiesen worden war [70, 69, 72]. Eine bereits bei Normalbedingungen existierende Hypoxie mit regulativer Hyperperfusion konnte außerdem durch Messungen des O_2 -Partialdruckes sowie der energiereichen Phosphate ausgeschlossen werden [118, 119, 113, 69].

Nach Reduktion auf 15% erreichte der Koronarfluß vor dem Spritzen der Aktivität bei den kurzen Hibernatingversuchen 2,79ml/min, bei den langen Versuchen 2,50ml/min, was circa der Hälfte der in-situ-Durchblutung entsprach.

Linksventrikulärer systolischer Druck

Alle Herzen entwickelten unter isovolumetrischen Kontraktionsbedingungen durchschnittlich einen linksventrikulären systolischen Druck von 140–160mmHg entsprechend den normotensiven Werten vorangegangener Studien unseres Labors [72, 71]. Die Drücke der Kontrollen sanken im Laufe der Versuche diskret und nicht signifikant um 5,8% von 139 auf 131mmHg vor dem Spritzen der Aktivität; in der Literatur sind 3–5% Druckverlust beschrieben [71, 70]. Nach 30minütiger no-flow Ischämie erreichte der LVSP dagegen mit 121mmHg hoch signifikant nur noch 79,6% des Ausgangswertes (152mmHg) als Zeichen der kontraktiven Dysfunktion. Werte um 80% waren auch bei früheren Versuchen und in anderen Arbeitsgruppen zu verzeichnen gewesen [29, 70, 69].

Nach Reduktion des Koronarflusses auf 15% sanken auch die linksventrikulären Drücke auf je 23,7% des Ausgangswertes im Sinne eines „perfusion-contraction-matching“ [141]. Innerhalb von 15min erholten sich die Herzen etwas, der LVSP stieg wieder auf 30,2% an. Nach 3h Hibernating entwickelten die Herzen immerhin noch Drücke um 28,8%. In Versuchen anderer Doktoranden sank der LVSP entspre-

chend nach 15min Hibernating auf 21,8% und erholte sich auf 30,1% nach 3h [71].

maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit

Als relativ einfacher und verlässlicher Parameter kann zur Bestimmung der myokardialen Kontraktilität, also der Herzkraft, die Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt_{\max} herangezogen werden [159, 143].

So ließ bei den Kontrollen die Druckanstiegsgeschwindigkeit während der Versuche kaum nach (4192 auf 4092mmHg/s). Bei den Stunned–Herzen war der Abfall jedoch vor allem initial sehr signifikant als Zeichen einer deutlichen kontraktilen Dysfunktion (4620 auf 3860mmHg/s $\hat{=}$ 83,5%). Im weiteren Verlauf nahm die Kontraktilität dann paralell zu den Kontrollen weiter langsam ab. Durch Absenken der Perfusion auf 15% sank auch die Kontraktilität in den ersten fünf Minuten auf minimal 28,8% des Ausgangswertes. Manche Autoren beschrieben sogar eine direkte Proportionalität von kontraktiler Dysfunktion und Reduktion der Durchblutung [169, 173, 41, 18], oder auch sogenanntes „perfusion–contraction–matching“ [140, 141]. Die kontraktile Funktion erholte sich aber innerhalb der kurzen Hibernatingversuche auf 34,3% und blieb dann auch bei den über 3h geführten Versuchen konstant bei 33,2% im Sinne einer Adaptation. Auch dieser Effekt wurde bereits bei früheren Studien nachgewiesen [71].

energiereiche Phosphate

Da bereits in früheren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe (s. Abb. 4.1) unter entsprechenden Bedingungen der Gehalt an den energiereichen Phosphaten ATP, AN (= Gesamtmenge der Adenonucleotide) und Kreatinphosphat (CrP) bestimmt wurde, haben wir bei diesen Versuchen darauf verzichtet.

Unter Kontrollbedingungen war der ATP–Gehalt während der Versuche gleichbleibend. Nach no–flow Ischämie zeigte sich der ATP–Gehalt signifikant erniedrigt mit einem Shift zu Di– und Monophosphaten [71] im Sinne einer kontraktilen Dysfunktion. Der Kreatinphosphatgehalt war aber unverändert bzw. sogar leicht erhöht.

	Meßzeitpunkt	Kontrolle	Stunned	Hibernating
ATP (in $\mu\text{mol/gww}$)	15min	3,3–4,2	2,0–2,5	2,3
	3h	2,9		1,1
AN (in $\mu\text{mol/gww}$)	15min	4,5–5,5	2,9–3,7	4,3
	3h	4,7		2,1
CrP (in $\mu\text{mol/gww}$)	15min	3,6–5,0	5,8	2,3
	3h	3,6		2,5

Tabelle 4.1: energiereiche Phosphate [68, 70, 71, 69]

Ähnlich verhielt sich der Energiegehalt unter Hibernatingbedingungen. Bei länger-dauernder Hypoperfusion sank der ATP-Level aber noch deutlicher, obwohl auch hier die Kreatinphosphatreserve erhalten blieb.

Vor Applikation der Radiopharmaka zeigten also alle Versuche eine sehr homogene Hämodynamik und mit Experimenten früherer Doktoranden vergleichbare Ergebnisse [70, 69, 72, 71].

Hämodynamische Messungen nach Injektion der radioaktiven Substanzen mußten sich allerdings aus strahlenschutz- und meßtechnischen Gründen auf die Druckkurven beschränken.

4.2.2 Aktivitätsverlauf

Nach Injektion des Radiopharmakons über 30s erhielten wir zunächst wie zu erwarten einen Anstieg der Traceraktivität im Herzen. Danach fand sich der Großteil der Aktivität innerhalb weniger Minuten im Effluat, ein kleinerer Teil wurde im Weiteren langsam ausgewaschen, der Rest war auch nach 30 Minuten noch in den Herzen nachweisbar. Dieser zweiphasige Wash-out konnte in den Aktivitätskurven annähernd durch zwei Exponentialfunktionen ausgedrückt werden (s. Kapitel 2.4.3), aus denen dann wie beschrieben der Extraktions-Uptake errechnet wurde. Die Re-

tention ergab sich aus direkter Messung der Herzen nach Versuchsende.

Dieses biexponentielle Auswaschverhalten, wie es auch schon in früheren Studien gesehen wurde [136, 23, 85, 44, 6, 6, 93, 160, 55, 55, 58, 56, 57, 60, 59] legte für die Traceraufnahme ein Zwei-Kompartimente-Modell nahe. Für die schnelle Komponente nahmen wir vor allem einen direkten vaskulären Durchfluß ohne zellulären Extraktions-Uptake sowie eine schnelle Diffusion durch das Interstitium an. Dies entspräche der minutenschnellen Clearance aus dem Blut, wie es für die verwendeten Tracer bekannt ist [172, 115, 92, 26, 66, 149]. Die Aufnahme in die Zelle selber schien rasch zu erfolgen und beeinflusste die schnelle Auswaschphase dadurch kaum, weswegen wir von einem Drei-Kompartimente-Modell absahen und die zelluläre Retention als zweites Kompartiment wählten. Diese wurde unserer Ansicht nach durch die langsamere Wash-out Komponente charakterisiert.

Für ^{201}Tl wird diese langsame Phase durch die Na-K-ATPase dominiert [85, 104, 126, 102, 17], die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tracer folgen passiv dem elektrochemischen Gradienten [20, 22] und werden dem mitochondrialen Transmembranpotential entsprechend retiniert [125, 126, 127, 176]. Misonidazol dagegen wird in der Zelle reduziert und antiproportional zum Sauerstoffgehalt gespeichert [38, 110, 37].

4.2.3 Extraktions-Uptake

Kontrollen und Stunned

Als initiale maximale Traceraufnahme, also die Extraktion beim First-pass, wurde der Extraktions-Uptake aus der schnellen Auswaschkomponente zum Zeitpunkt der Bolusmitte berechnet. Bei den Kontrollversuchen fand sich dann für $^{201}\text{Thallium}$ ein Extraktions-Uptake von 20,9% der Gesamtauswaschmenge [55, 58]. Der Extraktions-Uptake der anderen Tracern lag in ähnlichen Bereichen: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 18,3%, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin 15,8% [56, 57, 94] und ^{18}F -Misonidazol 23,0% [95, 60, 59]. Nach no-flow

Ischämie nahmen ^{201}Tl - (27,6%) und MIBI-Herzen (23,3%) unwesentlich, d.h. nicht signifikant, mehr auf. Die Werte der Tetrafosmin-Kontrollen und Stunned-Herzen waren sogar gleich. Der Extraktions-Uptake schien also bei wiedererlangter gleicher Durchblutung und nur minimaler postischämischen kontraktile Dysfunktion nicht beeinträchtigt [4, 2, 63].

$^{201}\text{Thallium}$ und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI

Betrachtet man nun die Extraktions-Uptakewerte der Hibernatingversuche, so fällt zum Beispiel in den Thalliumgruppen ein 2,7 (15min Hib) bzw. 2,8 fach (3h Hib) und damit sehr signifikanter höherer Extraktions-Uptake auf. Geht man davon aus, daß Thallium in schlechter durchblutetes Gewebe deutlich geringer aufgenommen wird, so könnten die Ergebnisse primär unlogisch erscheinen, doch der erhöhte Extraktions-Uptake ist durch die längere Kontaktzeit bei niedrigem Fluß erklärt.

In vorausgegangenen Studien war aber für ^{201}Tl wie auch für die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -marker eine zumindest für unseren Koronarflußbereich (1,35–20,0ml/min) annähernd lineare Proportionalität zwischen Fluß und Uptake nachgewiesen worden [172, 85, 103, 93, 150, 108, 17].

Da unsere isolierten und erythrozytenfrei perfundierten Herzen mit einem durchschnittlichen Koronarfluß von 14,9ml/min eine etwa dreifach höhere Durchblutung im Vergleich zu in-situ und damit blutperfundierten Herzen aufwiesen (s. 4.2.1 [29]), würde man unter der Annahme einer Fluß-Uptake Proportionalität umnormiert durch Multiplikation mit 3 für ^{201}Tl einen Norm-Uptake von 64,9% und für $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI von 56,7% erhalten. Leppo und Meerdink [93] fanden zum Vergleich bei isolierten, aber blutperfundierten Kaninchenherzen eine ^{201}Tl -Extraktion von 57% und eine MIBI-Extraktion von 41%. Diese Werte lagen zwar auf einem etwas niedrigeren Niveau, das Verhältnis zwischen MIBI und Thallium war aber mit 87% vs. 72% ähnlich.

^{99m}Tc–Tetrofosmin

Auch der ^{99m}Tc–Tetrofosmin–Norm–Uptake lag nach Multiplikation mit dem Faktor 3 mit 48,8% im der Literatur entsprechenden Bereich. Glover et al. [43] berichteten 1997 nach Koronarligatur bei thorakotomierten Hunden über eine initiale First–Pass Extraktion von 54,0%. Für MIBI fand diese Arbeitsgruppe wiederum eine Extraktion von 68,3%.

Der Extraktions–Uptake nach 15minütigem Hibernating lag dann aber im Vergleich zu den anderen Tracern nicht signifikant etwas höher bei 25,0% (oder multipliziert mit 3 als Norm–Uptake bei 75%). Überraschenderweise fand man bei den 3h–Versuchen aber einen hochsignifikanten Extraktions–Uptake von 60,4% (ohne Korrektur). Da diese Versuche unter den gleichen Bedingungen stattfanden, ist dieser Unterschied primär nicht zu erklären.

¹⁸F–Misonidazol

Bei den ¹⁸F–Misonidazol–Versuchen ergab sich unter Kontrollbedingungen ein Extraktions–Uptake von 23,0%. Nach 15minütigem Hibernating war dieser doppelt so hoch mit 49,7%. Multiplizierte man wiederum mit 3, so erhielt man einen Norm–Uptake von 71%. Dies entspricht in–vivo–Versuchen an Hunden von Martin et al. 1989, bei denen ein initialer Miso–Uptake von ca. 70% resultierte [98]. Bei einem auf 10–60% reduzierten Fluß fanden sie ebenfalls einen 1,8–2,4 fach erhöhten Uptake.

Die Herzen, bei denen das Effluat nur 10min lang aufgefangen wurde, zeigten einen höheren Uptake (62,1%) als Hib 15min. Allerdings war der CF bei den langen Versuchen mit 2,1 ml/min gegenüber 2,4 ml/min etwas geringer, so daß sich nach Flußkorrektur der Unterschied minimierte (s. 4.2.4).

Insgesamt wurden also alle Tracer in minderperfundiertes Myokard stärker extrahiert als in normal durchblutetes. Bei gleicher Injektionsaktivität und –menge lag aber Kontrollen bzw. Stunned und Hib 15min bzw. Hib 3h ein unterschiedlicher Koronarfluß zugrunde. Bei niedrigerem Fluß und trotzdem gleicher Aktivität und

Menge war der Kontakt des Myokards mit den Tracern länger und das Perfluat selber höher konzentriert, weswegen eine Flußkorrektur notwendig wurde. Wie auch andere Autoren [27, 47, 96] multiplizierten wir Fluß mit Extraktions-Uptake und erhielten daraus Uptakekonstanten.

4.2.4 Uptakekonstanten

²⁰¹Tl

Auch nach Flußkorrektur schienen die Stunned–Herzen etwas mehr ²⁰¹Tl aufzunehmen (Faktor 1,2) als die Kontrollen, der Unterschied war aber nicht signifikant [55, 58]. Unter Hibernatingbedingungen war die Uptakekonstante jedoch hoch signifikant halbiert (Faktor 0,48), unabhängig davon, wie lange die Ischämie vor Injektion der Aktivität bereits angedauert hatte. Im Vergleich dazu fanden Gray und Gewirtz im Schweinemodell 1991 nach Ligatur einer Koronararterie ein etwas höheres Uptakeverhältnis von 0,62 zwischen ischämischem und normalem Myokard [51]. Der Koronarfluß war aber durch die Ligatur auch nur etwas mehr als halbiert worden (45% vom Ausgangsfluß vs. 15% bei unserem Hibernating).

^{99m}Tc–MIBI

Nach MIBI–Injektion war die Uptakekonstante unter Kontrollbedingungen genauso groß wie bei den ²⁰¹Tl–Versuchen. Nach no–flow Ischämie war sie ebenfalls gering höher (ns.) als bei Kontrollen. Hibernatingherzen nahmen aber mit einem Drittel der Kontrollen noch etwas weniger des ^{99m}Tc–markers auf, der Unterschied war also deutlicher. Das Verhältnis zwischen Hibernating und Kontrolle lag hoch signifikant bei 0,29 (Hib 15min) bzw. 0,34 (Hib 3h), unterschied sich aber innerhalb der Hibernatinggruppen ebenfalls nicht signifikant.

^{99m}Tc–Tetrofosmin

Im Gegensatz zu den eben besprochenen Tracern wurde Tetrofosmin etwas geringer mit einer Uptakekonstante von 2,4 in Kontroll– und ebenso in Stunned–Herzen

aufgenommen. Das entsprach 85,7% der Thallium- bzw. MIBI-aufnahme. Nach 15 minütigem Hibernating war im Vergleich zu ^{201}Tl und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI eine noch geringere Uptakekonstante von 0,6 festzustellen, also 21,4% der Aufnahme von ^{201}Tl oder MIBI. Das heißt der Unterschied von Kontrollen zu Hibernating stellte sich wiederum deutlich heraus.

Nach dreistündigem Hibernating fand sich dann aber wie auch vor Flußkorrektur mit 1,3 eine signifikant mehr als doppelt so hohe Uptakekonstante im Vergleich zu den kurzen Hibernatingversuchen. Im Vergleich zu den Kontrollen war dadurch das Verhältnis ähnlich wie in der Thalliumgruppe bei 0,54.

Glover et al. [43] hatten in ihren Koronarligaturversuchen zwischen kritischen und milden Stenosen unterschieden. Dabei hatte sich eine koronare Durchblutung von 22 bzw. 44% des Ausgangsflusses eingestellt. Nach Tetrofosmininjektion fanden sie bei den milden Stenosen mit geringeren Szintigraphiedefekten ein Verhältnis zwischen ischämischen zu normal perfundiertem Myokard von 0,81 und bei den schwerwiegenderen Stenosen von 0,67. Bei unseren Tetrofosmingruppen lag den über 3h geführten Versuchen mit 15% vom Ausgangsfluß jedoch die gleiche Hypoperfusion zugrunde wie den nur 15min andauernden Hibernatingexperimenten. Trotzdem ergab sich ein Verhältnisunterschied von 0,54 (3h Hib) gegenüber 0,21 (15min Hib). Möglicherweise waren also die länger der Hypoperfusion ausgesetzten Herzen entweder weniger ischämisch oder besser an den Hibernatingzustand adaptiert.

^{18}F -Misonidazol

Nach Flußkorrektur fand sich bei den Misonidazolherzen im Vergleich zu den anderen Tracern mit 3,1 die höchste Uptakekonstante. Nach 15min Hibernating war diese Konstante wie auch bei Thallium 1,3, also hochsignifikant geringer. Auch die kürzer geführten Versuche lagen jetzt nach Korrektur mit 1,4 im gleichen Bereich. Die Uptakekonstante nach Hib 15min war wie bei Thallium gegenüber den Kontrollen etwa halbiert (0,41 bzw. 0,44).

4.2.5 Retention und Retentionskonstanten

Die Retention stellte bei diesen Versuchen den faßbarsten Wert dar, weil sie direkt gemessen werden konnte und damit am wenigsten methodischen Ungenauigkeiten unterworfen war.

²⁰¹Thallium

Bei der Retention, also der gemessenen Aktivität der Herzen zu Versuchsende, waren in der Thalliumgruppe extrem niedrige Werte zu messen. In den Kontroll- und den Stunned-Herzen fand sich noch eine Restaktivität von 0,42% bzw. 0,49% des gesamten Auswasches. Das bestätigt die als gegeben beschriebene Annahme, daß ²⁰¹Tl ein reiner Flußmarker ist und nicht in der Zelle zurückgehalten, sondern mit der Zeit wieder ausgewaschen wird [85, 44]. Nach Einmalgabe eines Bolus wird dies im Gegensatz zu einer Infusion über mehrere Minuten oder der Redistribution aus dem Körper besonders deutlich [85].

Betrachtet man die Ergebnisse nach Hibernating, so schienen Hib 15min-Herzen hoch signifikant mehr zu retinieren (4,04%). Korrigierte man allerdings mit dem Fluß, so verschwand der Unterschied. Das könnte bedeuten, daß nach entsprechend langer Zeit – hier schon nach 30min – sämtliches Thallium ausgewaschen und darum kein Unterschied zwischen normalem und erniedrigtem Fluß mehr zu finden war.

Die nach 3h Hibernating gespritzten Herzen wiesen aber nach ebenso halbstündiger Auswaschdauer nur 45% der Retention der Herzen nach 15min Hib auf (1,83%). Dieser Unterschied blieb bei vergleichbaren Flußverhältnissen (2,5 vs. 2,3 ml/min) auch nach Korrektur. Die Werte selber ließen aber gegenüber dem niedrigen Niveau von Kontrollen und Stunned keinen signifikanten Unterschied erkennen, so daß man doch davon ausgehen kann, daß nach längerem Auswaschen selbst bei geringen Flüssen Thallium nicht mehr als Unterscheidungsmarker verwendet werden kann.

^{99m}Tc-MIBI

Bei den MIBI-Versuchen schienen die Herzen im Gegensatz zu ²⁰¹Tl während

der Versuche nur ca. die Hälfte der aufgenommenen Aktivität abzugeben. Unter Kontrollbedingungen verblieben von 18,3% zu Versuchsende noch 10,7%. Außerdem näherten sich die Auswaschkurven wesentlich deutlicher einer Asymptote entsprechend einer sehr langsamen Clearance [155, 56, 57]. Man kann also annehmen, daß auch bei einer längeren Versuchsdurchführung nur noch ein geringer Auswaschanteil zu erwarten wäre. Taillefer et al. fanden z.B. in bis zu 3h einen Wash-out von insgesamt 26% [163]. Das wiederum unterstreicht die Tatsache, daß MIBI tatsächlich in den Myokardzellen retiniert wird [125, 126, 20].

Stunned-Herzen retinierten mit 13,6% geringfügig mehr, aber auch nach Flußkorrektur war dieser Unterschied nicht signifikant.

Nach 15min Hibernating war in den MIBI-Herzen mit 18,6% sehr signifikant mehr Aktivität zu messen. Nach den 3h geführten Hibernatingversuchen war dieser Effekt noch deutlicher (24,1%). Allerdings lag das wohl an dem etwas geringeren CF von 2,18ml/min vs. 2,36ml/min, weil sich der Unterschied nach Flußkorrektur nivellierte. Insgesamt gesehen retinierten die Hibernatingherzen flußkorrigiert etwa ein Drittel der Kontrollaktivität (Hib 15min 0,27 bzw. Hib 3h 0,31) .

^{99m}Tc-Tetrofosmin

Ähnliche Verhältnisse ergaben sich auch bei den Tetrofosminversuchen [56, 57]. Nach halbstündiger Auswaschung wurde in den Kontrollherzen noch eine Aktivität von 6,8% bei einem initialen Extraktions-Uptake von 15,8% gemessen. Das Niveau lag damit zwar unter dem der MIBI-Versuche, aber auch hier wurde nur ca. die Hälfte der initial aufgenommenen Tracermenge ausgewaschen. Nach 30 minütiger no-flow Ischämie verhielten sich die Herzen wie unter Kontrollbedingungen.

Unter einem reduzierten Hibernatingfluß wurde gegenüber den Kontrollen circa doppelt soviel Tracer retiniert. Nach 3h Hib war diese Retention nochmals hochsignifikant höher, was aber wiederum an einem etwas geringeren CF lag. Nach Flußkorrektur verschwand auch hier der Unterschied innerhalb der Hibernatinggruppen, aber das Verhältnis Hibernating zu Kontrolle war wie bei MIBI circa 1/3 (Hib 15min

0,26 bzw. Hib 3h 0,33).

¹⁸F–Misonidazol

Nachdem Misonidazol initial den höchsten Extraktions–Uptake hatte (49,7%), war bei den Kontrollen nach 30min Auswaschung kaum mehr Aktivität in den Herzen zu finden (0,07% des gesamten Auswasches) [60, 59].

Unter Hibernating war immerhin noch 3,1% der Gesamttracermenge zu messen. Flußkorrigiert ergab dies eine signifikant 4,9fach höhere Retentionskonstante im Vergleich zu den Kontrollen, allerdings bei extrem niedrigen Werten. Ähnlich geringe Myokardaktivitäten fanden z.B. auch Martin et al. bei in vivo Versuchen mit Hunden [98]. In normal durchblutetem Myokard wurden 0,006% der injizierten Dosis pro Gramm Myokard nachgewiesen, in minderperfundierten Arealen war es etwa doppelt soviel. Ebenfalls ein Verhältnis von 2,3 zwischen der Aktivitätsaufnahme unter Kontroll– bzw. Hypoperfusion fanden Shelton et al. [148]

Die kürzer geführten Versuche retinierten 2,7%, flußkorrigiert erhielt man aber ebenso niedrige Werte wie bei Kontrollen.

Generell wird die Kinetik der Anreicherung von Misonidazol in hypoxischem Gewebe als relativ langsam beschrieben, so daß bei unserem Versuchsansatz mit relativ hohen Flüssen wohl die kurze Kontaktzeit die minimale Tracerretention hinreichend erklärt [116, 162, 155]. Eine signifikante Traceraufnahme wurde z.B. bei isolierten Rattenmyokardzellen erst nach direkter Exposition der Zellen mit Fluormisonidazol über 60 Minuten [99] oder nach 20minütiger Tracerinfusion in isolierte Hasenherzen gemessen [148].

4.3 Tracervergleich und Schlußfolgerung

Wie schon zu erwarten zeigte ²⁰¹Thallium alle Zeichen eines myokardialen Perfusionsmarkers [172, 85, 115, 103, 93, 150, 108, 17]. Es wurde in Korrelation mit dem Koronarfluß ins Myokard aufgenommen, d.h. der Uptake war unter Hypoperfusion

etwa halbiert, und dann exponentiell ausgewaschen ohne nennenswerte Retention über eine längere Zeit. Im Prinzip hätten die Thalliumkurven auch durch eine einzige Exponentialfunktion dargestellt werden können.

^{99m}Tc -MIBI- und ^{99m}Tc -Tetrofosmin hatten jedoch deutlich und berechenbar biexponentielle Verläufe und verhielten sich jeweils wie auch schon in älteren Studien sehr ähnlich [93, 124, 164, 107, 56, 57]. Der initiale Extraktions-Uptake beider Tracer war in einer den ^{201}Tl -Herzen vergleichbaren Größenordnung. Unter Hibernatingbedingungen wurde MIBI nur zu ca. 1/3 der Tracermenge der normalperfundierten Herzen aufgenommen, also noch etwas geringer als Thallium. Auffällig war, daß Tetrofosmin nach 15min Hibernating ebenfalls zu knapp einem Drittel, nach 3h Hibernating jedoch zur Hälfte im Verhältnis zum Kontrolluptake aufgenommen wurde. Flußunterschiede waren dabei minimal und schon herausgerechnet.

Man kann also die Extraktions-Uptakeunterschiede nicht allein nur durch eine verminderte Perfusion erklären. Vielmehr scheint auch die verringerte Energiezufuhr eine Rolle zu spielen.

Im Gegensatz zu ^{201}Tl -Versuchen war bei den Isonitrilen eine deutliche Retention der Tracer in den Herzen nachweisbar, wobei MIBI etwas mehr als einhalbfach stärker retiniert wurde als Tetrofosmin. Unter Hypoperfusion waren die Verhältnisse wie beim Uptake 1:2. Der Unterschied innerhalb der Tetrofosmin-Hibernatinggruppen war dabei nicht mehr zu finden. Bei völlig identischer Tracerapplikation und -menge ist dieser Unterschied im initialen Uptake möglicherweise mit einem energetisch günstigeren Zustand der Mitochondrien durch Anpassungsvorgänge bei prolongiertem Hibernating erklärbar. Warum dann aber dieser Effekt mit MIBI nicht auftritt, bleibt unklar.

Bei gutem initialen Extraktions-Uptake der Isonitrile lassen sich also auch noch nach längerer Zeit ausreichende Aktivitäten im Myokard messen. Im Vergleich zu ^{201}Tl Thallium als reinem Perfusionsmarker scheinen die Isonitrile ^{99m}Tc -MIBI- und

^{99m}Tc -Tetrofosmin nicht nur wie bisher angenommen die Myokardperfusion [93, 107], sondern auch die Myokardvitalität wiederzuspiegeln [124, 164].

Außerdem ergibt sich durch die bessere Retention dieser Tracer zusätzlich zu den günstigeren physikalischen Eigenschaften (s. Kapitel 1.1.2) ein größeres Zeitfenster, in dem Messungen möglich sind [163, 151].

Bei hohem initialen Extraktions-Uptake von ^{18}F -Misonidazol, fand sich zunächst ein sehr rascher Washout der Substanz [60, 59]. Trotzdem fiel im Gegensatz zu den anderen Tracern auch bei den geringen Aktivitäten nach Flußkorrektur eine 4,9fach höhere Retention der Hibernatingherzen gegenüber Kontrollen auf ($p < 0,05$). Ob dieser Effekt, wie durch Studien an isolierten Zellen nachgewiesen [148, 99], tatsächlich durch die Myokardischämie und dadurch -hypoxie bedingt war [98, 148], oder eventuell nur durch die geringere Perfusion und daraus resultierende längere Kontaktzeit von Tracer und Myokard verursacht wurde [116, 162, 155], kann durch diesen Versuchsansatz nicht eindeutig geklärt werden. Es werden also weitere Untersuchungen nötig sein, um diese Substanzklasse, die neue Aspekte der Myokardvitalität liefern kann, näher zu beleuchten.

Kapitel 5

Zusammenfassung

An 93 isolierten Wistar-Rattenherzen wurde die Kinetik verschiedener Myokard-tracer während myokardialer Ischämie untersucht. Dabei wurde das seit den 70ern verwendete Nuklid ^{201}Tl mit den neueren Imidazolen $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin sowie mit einem bisher vor allem für die Demarkierung von hypoxischen Tumorzellen verwendeten Marker, ^{18}F -Misonidazol, verglichen.

Dazu wurden die Herzen nach operativer Entfernung an einer „non working heart“ Langendorffapparatur retrograd perfundiert und zwei bereits etablierten Modellen zur myokardialen Ischämie im Vergleich zu Kontrollen unterzogen. Nach 30minütiger no-flow Ischämie („Stunned“-Gruppen) erholte sich Kontraktilität auf 79,6% der Ausgangswerte. Die „Hibernating“-Gruppen wiesen unter Hypoperfusion (15% des Kontrollflusses für 15min bzw. 3h) eine auf 23,7% reduzierte kontraktile Funktion auf mit einer allmählichen adaptiven Erholung auf 30,2% (15min) bzw. 28,8% (3h).

Jeweils ein Radiotracer wurde als Bolus über 30s supraaortal zugespritzt, das Effluat gesammelt und die Aktivität im γ -Counter gemessen. Daraus ließ sich der Gehalt an Tracersubstanz im Myokard über die Zeit und damit die Kinetik sowie

die Restaktivität im Herzen darstellen und über eine Extrapolation der initiale Uptake berechnen. Wegen der unterschiedlichen Perfusionsmenge und -geschwindigkeit mußte dabei eine Flußkorrektur berücksichtigt werden.

^{201}Tl verhielt sich mit einem hohen initialen Extraktions-Uptake von 63% unter Kontrollbedingungen und ca. der Hälfte davon unter Hypoperfusion wie ein reiner Perfusionsmarker und wurde in den 30min Auffangzeit nahezu vollständig ausgewaschen (monoexponentielle Kurve).

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin zeigten bei biexponentieller Auswaschung ebenfalls einen sehr guten initialen Extraktions-Uptake von 55% bzw. 47%, im Gegensatz zu Thallium aber eine deutliche Retention (32% bzw. 20,4% bei Kontrollen, unter Hypoperfusion jeweils ca. 1/3 davon). Stunned-Versuche verhielten sich bei allen Substanzen wie Kontrollen.

Die Auswaschung der Nitroimidazole stellte sich nicht allein perfusions-, sondern auch retentionsabhängig dar, so daß auch noch zu späteren Zeitpunkten klinische Messungen sinnvoll erscheinen. Auch wurde dadurch der Unterschied zwischen Normal- und Hypoperfusion besonders hervorgehoben.

Obwohl MIBI insgesamt eine stärkere Traceraufnahme bot, stellte Tetrofosmin das Verhältnis Hypoperfusion zu Normalperfusion beim Extraktions-Uptake noch deutlicher heraus (MIBI 1:2, Tetrofosmin 1:3). Und auch innerhalb der Hibernatinggruppen fiel bei Tetrofosmin nach 3h ein signifikant höherer Extraktions-Uptake (1,3 vs. 0,6) im Vergleich zu 15min Versuchen auf. Geht man von adaptiven Prozessen bei prolongiertem Hibernating aus, wie es sich auch in der Hämodynamik darstellte, so schienen Extraktions-Uptake und Retention der Nitroimidazole nicht nur die Perfusion, sondern auch die Myokardvitalität selber wiederzuspiegeln.

^{18}F -Misonidazol hatte einen ähnlich guten Extraktions-Uptake (69%) wie die anderen untersuchten Substanzen. Hibernatingversuche nahmen signifikant nur 2/5 dieser Aktivität auf. Insgesamt war die Auswaschung jedoch wie bei den Thalliumversuchen enorm, so daß zusätzlich zu der kurzen HWZ nur in einem engen zeitlichen Rahmen gemessen werden konnte. In diesem Versuchsansatz schien ^{18}F -Misonidazol deswegen als Myokardperfusionmarker nur eingeschränkt nutzbar und die Hypoxietracereigenschaften nicht eindeutig darzustellen.

Literaturverzeichnis

- [1] Abrahms MJ, Davison A, Jones AG, Costello CE, Pang H (1983)
Synthesis and characterization of hexakis (9-alkylisocyanide) and hexakis (arylisocyanide) complexes of technetium (I)
Inorg Chem 22, 2798–800

- [2] Ambrosio G, Jacobus WE, Bergmann CA, Weisman HF, Becker LC (1987)
Preserved high energy phosphate metabolic reserve in globally stunned hearts despite reduction of basal ATP content and contractility
Cell Cardiol 19, 953–64

- [3] Armbrecht JJ, Buxton DB, Brunken RC, Phelps ME, Schelbert HR (1989)
Regional myocardial oxygen consumption determined noninvasively in humans with [1-¹¹C]acetate and dynamic positron tomography
Circulation 80, 863–72

- [4] Arnold JMO, Braunwald E, Sandor T, Kloner A (1985)
Inotropic stimulation of reperfused myocardium with dopamine: effects on infarct size and myocardial function
J Am Coll Cardiol 6, 1036–44

- [5] Bair HJ, Behr T, Feistel H, Becker W, Wolf F (1995)
Tetrofosmin als myokardialer Perfusionstracer
Der Nuklearmediziner 18(1), 53–63

- [6] Bassingthwaite JB, Chinard FP, Crone C, Goresky CA, Lassen NA, Reneman RS, Zierler KL (1989)
Terminology for mass transport and exchange
Am J Physiol 250, H539–45

- [7] Bergmann SR, Herrero P, Markham J, Weinheimer CJ, Walsh MN (1989)
Noninvasive quantitation of myocardial blood flow in human subjects with oxygen-15-labeled water and positron emission tomography
J Am Coll Cardiol 14, 639–52

- [8] Blumgart HL, Gilligan DR, Schlesinger MJ (1941)
Experimental studies on the effects of temporary occlusion of the coronary arteries. II. The production of myocardial infarction
Am Heart J 21, 374
- [9] Bolli R (1990)
Mechanism of myocardial „stunning“
Circulation 82, 723–38
- [10] Bolli R (1997)
Oxyradicals in the pathogenesis of myocardial stunning
in: Heyndrickx GR, Vatner SF, Wijns W:
Stunning, hibernation and preconditioning:
Clinical pathophysiology of myocardial ischemia
Philadelphia, Pa: Lippincott–Raven Press, 205–28
- [11] Bolli R, Zhu W–X, Myers ML, Hartley CJ, Roberts R (1985)
Beta–adrenergic stimulation reserves postischemic myocardial dysfunction without producing subsequent deterioration
Am J Cardiol 56, 964–68
- [12] Braat SH, Leclercq B, Itti R, Lahiri A, Sridhara B, Rigo P (1994)
Myocardial imaging with technetium–99m–tetrofosmin: Comparison of one–day and two–day protocols
J Nucl Med 35, 1581–5
- [13] Braunwald E, Kloner RA (1982)
The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction
Circulation 66, 1146–9
- [14] Brown KA, Benoit L, Clements JP, Wackers FJ (1987)
Fast washout of thallium–201 from area of myocardial infarction: Possible artifact of background subtraction
J Nucl Med 28, 945
- [15] Brown M, Marshall DR, Sobel BE, Bergmann SR (1987)
Delineation of myocardial oxygen utilization with carbon–11 labeled acetate
Circulation 76, 687–96
- [16] Brunken RC, Tillisch J, Schwaiger M, Child JS, Marshall R, Mandelkern M, Phelbs ME, Schelbert HR (1986)
Regional perfusion, glucose metabolism and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarctions: evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography
Circulation 73, 951–63

- [17] Büll U, Kleinhans E, Reske SN (1994)
Myokardiale Perfusions-Szintigraphie
in: Büll U, Schicha H: Nuklearmedizin, 207–9, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart
- [18] Canty JM (1988)
Coronary pressure–function and steady–state pressure–flow relations during autoregulation in the unanesthetized dog
Circ Res 63, 821–36
- [19] Caldwell JH, Revenaugh JR, Martin GV, Johnson PM, Rasey JS, Krohn KA (1995)
Comparison of fluorine–18–fluorodeoxyglucose and tritiated fluoromisonidazole uptake during low–flow ischemia
J Nucl Med 36, 1633–8
- [20] Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF, Kawamura M, Jones AG, Holman BL, Piwnica–Worms D (1992)
Subcellular distribution and analysis of technetium–99m–MIBI in isolated perfused rat hearts
J Nucl Med 33(8), 1516–22
- [21] Chapman JD (1979)
Hypoxic sensitizers: implications for radiation therapy
N Eng J Med 301, 1429–32
- [22] Crane P, Laliberte R, Heminway S, Thoolen M, Orlandi C (1993)
Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium–99m–sestamibi myocardial retention
Eur J Nucl Med 20(1), 20–5
- [23] Crone C (1963)
The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the 'indicator diffusion' method
Acta Physiol Scand 58, 292–305
- [24] Crone C (1964)
The permeability of brain capillaries to non–electrolytes
Acta Physiol Scand 64, 407–17
- [25] Cuocolo A, Soricelli A, Nicolai E, Squame F, Nappi A, Sullo P, Klain M, Cardei S, Salvatore M (1995)
Technetium–99m–tetrofosmin regional myocardial uptake at rest: Relation to severity of coronary artery stenosis in previous myocardial infarction
J Nucl Med 36, 907–13

- [26] Dahlberg S, Gilmore M, Leppo JA (1992)
Effect of coronary blood flow on the >uptake< of tetrofosmin in the isolated rabbit heart
J Nucl Med 5, 846
- [27] Dahlberg ST, Meerdink DJ, Gilmore MP, Leppo JA (1993)
Myocardial extraction of technetium-99m-[2-(1-methoxybutyl)-isonitrile] in the isolated rabbit heart: a new myocardial perfusion agent with high extraction and stable retention
J Nucl Med 34, 927-31
- [28] DeBoer FWV, Ingwall JS, Kloner RA, Braunwald E (1980)
Prolonged derangements of canine myocardial purine metabolism after brief coronary artery occlusion not associated with anatomic evidence of necrosis
Proc Nat Acad Sci 77, 5471
- [29] de-Leiris JD, Harding DP, Pestre S (1984)
The isolated perfused rat heart: a model for studying myocardial hypoxia or ischemia
Basic Res Cardiol 79, 313-21
- [30] Deussen A, Henrich K, Hamacher K, Borst MM, Herzog H, Coenen HH, Stocklin G, Feinendegen LE, Schrader J (1990)
Noninvasive assessment of regional cardiac adenosine using positron emission tomography
J Nucl Med 33, 2138-44
- [31] Deutsch E, Glavan KA, Sodd VJ, Nishiyama H, Ferguson DL, Lukes SJ (1981)
Cationic Tc-99m complexes as potential myocardial imaging agents
J Nucl Med 22, 897
- [32] Dunnett CW (1955)
A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control
J Amer Statist Assoc 50, 1096-1121
- [33] Dunnett CW (1964)
New tables for multiple comparisons with a control
Biometrics 20, 482-491
- [34] Fedele FA, Gewirtz H, Capone RJ, Sharaf B, Most AS (1988)
Metabolic response to prolonged reduction of myocardial blood flow distal to a severe coronary artery stenosis
Circulation 78, 729-735

- [35] Fenchel G (1984)
Der Einfluß der Hypertrophie auf die Ischämietoleranz des Herzens bei verschiedenen Formen des induzierten Herzstillstandes. Eine tierexperimentelle Studie an Rattenherzen in Normo- und Hypothermie
Medizinische Habilitationsschrift, Universität Tübingen
- [36] Fox AC, Reed GE, Meilman H, Silk BB (1979)
Release of nucleotides from canine and human hearts as an index of prior ischemia
Am J Cardiol 43, 52–8
- [37] Franko AJ (1986)
Misonidazole and other hypoxia markers: metabolism and applications
Int J Radiat Oncol Biol Phys 12, 1195–202
- [38] Franko AJ, Chapman JD, Doch CJ (1982)
Binding of misonidazole to EMT6 and V79 spheroids
Int J Radiat Oncol Biol Phys 8, 737–9
- [39] Fukuyama T, Nakamura M, Nakagaki O, Matsuguchi H, Mitsutake A, Kikuchi Y, Kuroiwa A (1978)
Reduced reflow and diminished uptake of ^{86}Rb after temporary coronary occlusion
Am J Physiol (Heart Circ Physiol) 234, H724–9
- [40] Gao WD, Liu Y, Marban E (1996)
Mechanism of decreased myofilament Ca^{2+} responsiveness in stunned rat ventricular myocardium: relative roles of cytosolic factors versus structural alterations
Circ Res 78, 455–65
- [41] Gallagher KP, Matsuzaki M, Osakada G, Kemper WS, Ross Jr. J (1983)
Effect of exercise on the relationship between myocardial blood flow and systolic wall thickening in dogs with acute coronary stenosis
Circ Res 52, 716–29
- [42] Gewirtz H, O'Keefe DD, Pohost GM, Strauss HW, McIllduff JB, Daggett WM (1978)
The effect of ischemia on thallium-201 clearance from the myocardium
Circulation 58, 215–9
- [43] Glover DK, Ruiz M, Yang JY, Smith WH, Watson DD, Beller GA (1997)
Myocardial $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin uptake during adenosine-induced vasodilation with either a critical or mild coronary stenosis
Circulation 96, 2332–8

- [44] Goldhaber SZ, Newell JB, Ingwell JS, Pohost GM, Alpert NM, Fossel ET (1982)
Effects of reduced coronary flow on thallium-201 accumulation and release in an in vitro rat heart preparation
Am J Card 51, 891-6
- [45] Goldstein RA (1990)
Wanted: Dead or alive — The search for markers of myocardial viability
J Am Coll Cardiol 16, 486-8
- [46] Goldstein RA, Klein MS, Sobel BE (1980)
Detection of myocardial ischemia prior to infarction based on accumulation of labeled pyruvate
J Nucl Med 21, 1101-4
- [47] Goldstein RA, Mullani NA, Marani SK, Fisher DJ, Gould KL, O'Brien HA Jr. (1983)
Myocardial perfusion with rubidium-82.
II. Effects of metabolic and pharmacologic interventions
J Nucl Med 24, 907-15
- [48] Goldstein RA, Mullani NA, Wong WH, Hartz RK, Hicks CH, Fuentes F, Smalling RW, Gould KL (1986)
Positron imaging of myocardial infarction with rubidium-82
J Nucl Med 27, 1824-9
- [49] Görge G, Papageorgiou I, Lerch R (1990)
Epinephrine-stimulated contractile and metabolic reserve in postischemic rat myocardium
Basic Res Cardiol 85, 595-605
- [50] Gould KL (1978)
Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation
I. Physiologic basis and experimental validation
Am J Cardiol 41, 267-78
- [51] Gray WA, Gewirtz H (1991)
Comparison of ^{99m}Tc -teboroxime with thallium for myocardial imaging in the presence of a coronary artery stenosis
Circulation 84, 1796-1807
- [52] Grierson J, Link JM, Mathis CA, Rasey JS, Krohn KA (1989)
A radiosynthesis of fluorine-18 fluoromisonidazole
J Nucl Med 30, 343-350

- [53] Grierson J, Mathis CA, Shankland E, Link JM, Grunbaum Z, Rasey JS, Krohn KA (1987)
A radiosynthesis of fluorine-18 fluoromisonidazole
J Nucl Med 28, 1081
- [54] Grunbaum Z, Freauff SJ, Krohn KA, Wilbur DS, Magee S, Rasey JS (1987)
Synthesis and characterization of congeners of misonidazole for imaging hypoxia
J Nucl Med 28, 68–75
- [55] Helber U, Hoffmeister HM, Reuland P, Waiblinger J, Kazmaier S, Machulla HJ, Müller-Schauenburg W (1995)
Kinetics of thallium-201 in stunned and hibernating myocardium compared with normal myocardium
Eur Heart J 16 Suppl ii–v., P935
- [56] Helber U, Schmoll M, Machulla HJ, Logemann J, Müller-Schauenburg W, Bares R, Hoffmeister HM (1998)
Myocardial kinetics of ^{99m}Tc -MIBI and ^{99m}Tc -Tetrofosmin under experimental ischemia in isolated rat hearts
Circulation Suppl I, 3059
- [57] Helber U, Schmoll M, Reuland P, Machulla HJ, Logemann J, Müller-Schauenburg W, Bares R, Hoffmeister HM (1998)
Is the myocardial uptake of ^{99m}Tc -Tetrofosmin under experimental ischaemia higher than ^{99m}Tc -MIBI uptake?
Eur Heart J 19 Suppl, P3014
- [58] Helber U, Schmoll M, Reuland P, Kazmaier S, Machulla HJ, Hoffmeister HM (1996)
Thallium-201 Kinetik bei Stunning und Hibernating
Z Kardiol 85 Suppl II, 1084
- [59] Helber U, Schmoll M, Reuland P, Machulla HJ, Müller-Schauenburg W, Bares R, Hoffmeister HM (1998)
Kinetics of ^{18}F -misonidazol as marker of hypoxia under conditions of experimental ischemia
Eur Heart J 16 Suppl, P3013
- [60] Helber U, Schmoll M, Reuland P, Müller-Schauenburg W, Machulla HJ, Hoffmeister HM (1998)
Kinetik des Hypoxiemarkers ^{18}F -Misonidazol unter experimenteller Ischämie
Z Kardiol 87 Suppl I, 455

- [61] Hess ML, Barnhart GR, Crute S, Komwatana P, Krause S, Greenfield LJ (1979)
Mechanical and biochemical effects of transient myocardial ischemia
J Surg Res 26, 175–84
- [62] Heusch G (1991)
The relationship between regional myocardial blood flow and contractile function in normal, ischemic and reperfused myocardium
Basic Res Cardiol 86, 197–218
- [63] Heusch G, Schulz R (1996)
Hibernating myocardium: a review
J Mol Cell Cardiol 28, 2359–72
- [64] Heyndrickx GR, Baig H, Nellers P, Levensen L, Fishbein MC, Vatner SF (1978)
Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions
Am J Physiol 234, H653–9
- [65] Heyndrickx GR, Milard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF (1975)
Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs
J Clin Invest 56, 978–85
- [66] Higley B, Smith FW, Smith T, Gemmell HG, Das–Gupta P, Gvozdanovic DV, Graham D, Hinge D, Davidson J, Lahiri A (1993)
Technetium–99m–1,2–bis[bis(2–ethoxyethyl)phosphino]ethane: human bio-distribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent
J Nucl Med 34(1), 30–8
- [67] Hoffman JM, Rasey JS, Spence AM, Shaw DW, Krohn KA (1987)
Binding of the hypoxia tracer [³H]misonidazole in cerebral ischemia
Stroke 18, 168–176
- [68] Hoffmeister HM, Beyer ME, Bäbler A, Ströbele M, Kazmaier S, Seipel L (1997)
Energy metabolism in hibernating myocardium
J Mol Cell Cardiol 29, Fr115
- [69] Hoffmeister HM, Kappelmann A, Beyer ME, Seipel L (1998)
Energy generation in hypertrophied postischemic myocardium
Feasibility of prolonged inotropic stimulation with dopamine in hypertrophied reperfused left ventricles
Basic Res Cardiol 93, 201–8

- [70] Hoffmeister HM, Schaper J, Beyer ME, Kazmaier S, Seipel L (1997)
Effects of positive inotropic stimulation on postischemic myocardium with graded dysfunction
Cardiovasc Res 33, 332–40
- [71] Hoffmeister HM, Ströbele M, Bäbeler A, Beyer ME, Kazmaier S, Seipel L (1998)
Preconditioning preserves energy metabolism in prolonged low-flow ischemia
Basic Res Cardiol 93, 487–96
- [72] Hoffmeister HM, Ströbele M, Beyer ME, Kazmaier S, Fischer M, Bäbeler A, Seipel L (1998)
Inotropic response of stunned hypertrophied myocardium: responsiveness of hypertrophied and normal postischemic isolated rat hearts to calcium and dopamine stimulation
Cardiovasc Res 38, 149–57
- [73] Holman BL, Jones AG, Lister-James J, Davison A, Abrahms MJ, Kirshenbaum JM, Tumeh SS, English RJ (1984)
A new ^{99m}Tc -labeled myocardial imaging agent, hexakis (t-butyl-isonitrile)-technetium (I) ($^{99m}\text{TcTBI}$): Initial experience in the human
J Nucl Med 25, 1350–5
- [74] Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, Krivokapich J, Schelbert HR, Kuhl DE (1990)
Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging
J Am Coll Cardiol 15, 1032–42
- [75] Iskandrian AS, Verani MS (1995)
Tracer Kinetics
in: *Nuclear Cardiac Imaging — Principles and Applications*, Ed.2, 10–28
- [76] Jain D, Wackers FJ, Mattera J, McMahan M, Sinusas AJ, Zaret BL (1993)
Biokinetics of Technetium-99m-Tetrofosmin: Myocardial Perfusion Imaging Agent: Implications for a One-Day Imaging Protocol
J Nucl Med 34, 1254–9
- [77] Jerabek PA, Patrick TB, Kilbourn MR, Dischino DD, Welch MJ (1986)
Synthesis and biodistribution of ^{18}F -labeled fluoromisonidazoles: potential in vivo markers of hypoxic tissue
Int J Radiat Appl Instrum 37, 599–605
- [78] Jones AG, Davison A, Abrahms MJ, Brodack JW, Kassis AI, Goldhaber ST, Holman BL, Stemp TL, Manning T, Hechman HB (1982)
Investigations on a new class of technetium cations (abstract)
J Nucl Med 23, P16

- [79] Kelly JD, Forster AM, Higley B, Archer CM, Booker FS, Canning LR, Chiu KW, Edwards B, Gill HK, McPartlin M, Nagle KR, Latham IA, Pickett RD, Storey AE, Webbon PM (1993)
Technetium-99m-tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging
J Nucl Med 34, 222-7
- [80] Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Van-Train K, Friedman J, Resser K, Berman DS (1989)
Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods
Am Heart J 117, 1-11
- [81] Klocke FJ (1993)
Perfusion imaging: interpretation of regional differences during flow augmentation and detection of hibernating myocardium
in: Zaret BL, Beller GA: Nuclear cardiology: state-of-the-art and future directions
St. Louis: C. V. Mosby, 149-54
- [82] Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E (1998)
Medical and cellular implications of stunning, hibernation and preconditioning. An NHLBI workshop
Circulation 97, 1848-67
- [83] Koh W-J, Rasey JS, Evans ML, Grierson JR, Lewellen TK, Graham MM, Krohn KA, Griffin TW (1991)
Imaging of hypoxia in human tumors with [F-18]fluoromisonidazole
Int J Radiation Oncology Biol Phys 22, 199-212
- [84] Krebs HA, Henseleit K (1932)
Untersuchung über die Harnstoffbildung im Tierkörper
Z Physiol Chem 210, 33-66
- [85] L'Abbate A, Biagini A, Michelassi C, Maseri A (1979)
Myocardial Kinetics of Thallium and Potassium in Man
Circulation 60(4), 776-85
- [86] Lahiri A, Higley B, Crawley JCW, et al. (1989)
Novel functionalized diphosphine complexes of Tc-99m for myocardial imaging in man [abstract]
J Nucl Med 30, 818

- [87] Lahiri A, Higley B, Kelly JD, et al. (1989)
Myocardial perfusion imaging in man using new Tc-99m functionalized di-phosphine complexes [abstract]
Eur J Nucl Med 15, 425
- [88] Langendorff O (1895)
Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen
Pflügers Arch 61, 291–332
- [89] Leclercq B, Lalock MP, Braat S, Lahiri A, Itti R, Rigo P (1992)
Clinical efficacy of tetrofosmin, a new Tc-labeled myocardial imaging agent [abstract]
J Nucl Med 33, 874
- [90] Leppo JA (1987)
Myocardial uptake of thallium and rubidium during alterations in perfusion and oxygenation in isolated rabbit hearts
J Nucl Med 28, 875–85
- [91] Leppo JA (1987)
Thallium washout analysis: Fact or fiction?
J Nucl Med 28, 1058
- [92] Leppo JA, De Puey EG, Johnson LL (1991)
A review of cardiac imaging with sestamibi and teboroxime
J Nuc Med 32, 2012–22
- [93] Leppo JA, Meerdink DJ (1989)
Comparison of the myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrile analogue and thallium
Circ Res 65, 632–9
- [94] Logemann J, Schmoll M, Müller-Schauenburg W, Helber U, Reuland P, Machulla HJ, Hoffmeister HM, Bares R (1998)
Vergleich der myokardialen Kinetik von ^{99m}Tc -Tetrofosmin, ^{99m}Tc -MIBI und ^{201}Tl -Cl unter experimenteller Kurz- und Langzeitiger Ischämie
Nuklearmedizin 37, A78
- [95] Logemann J, Schmoll M, Müller-Schauenburg W, Helber U, Reuland P, Stahlschmidt A, Machulla HJ, Hoffmeister HM, Bares R (1997)
Vergleich der myokardialen Kinetik von ^{18}F -Misonidazol als Hypoxiemarker mit ^{99m}Tc -MIBI und ^{99m}Tc -Tetrofosmin unter experimenteller Ischämie untersucht an isolierten Rattenherzen
Nuklearmedizin 36, A36

- [96] Marshall RC, Leidholdt EM Jr., Zhang DY, Barnett CA (1990)
Technetium-99m hexakis 2-methoxy-2-isobutyl isonitrile and thallium-201 extraction, washout and retention at varying coronary flow rates in rabbit heart
Circulation 82, 998–1007
- [97] Martin GV, Caldwell JH, Graham MM, Grierson JR, Kroll K, Cowan MJ, Lewellen TK, Rasey JS, Casciari JJ, Krohn KA (1992)
Noninvasive detection of hypoxic myocardium using fluorine-18-fluoromisonidazole and positron emission tomography
J Nucl Med 33, 2202–8
- [98] Martin GV, Caldwell JH, Rasey JS, Grunbaum Z, Cerqueira MD, Krohn KA (1989)
Enhanced binding of the hypoxic cell marker [³H]fluoromisonidazole in ischemic myocardium
J Nucl Med 30, 194–201
- [99] Martin GV, Cerqueira MD, Caldwell JH, Rasey JS, Embree L, Krohn KA (1990)
Fluoromisonidazole: a metabolic marker of myocyte hypoxia
Circulation Res 67, 240–4
- [100] Mathias CJ, Welch MJ, Kilbourn MR, Jerabek PA, Patrick TB, Raichle ME, Krohn KA, Rasey JS, Shaw DW (1987)
Radiolabeled hypoxic cell sensitizers: tracers for assessment of ischemia
Life Sci 41, 199–206
- [101] Matsuzaki M, Gallagher KP, Kemper WS, White F, Ross J Jr. (1983)
Sustained regional dysfunction produced by prolonged coronary stenosis: gradual recovery after reperfusion
Circulation 68, 170–82
- [102] Maublant JC, Moins N, Gachon P, Renoux M, Zhang Z, Veyre A (1993)
Uptake of technetium-99m teboroxime in cultured myocardial cells: Comparison with thallium-201 and technetium-99m sestamibi
J Nucl Med 34, 255–9
- [103] Mays AE Jr., Cobb FR (1984)
Relationship between regional myocardial blood flow and thallium-201 distribution in the presence of coronary artery stenosis and dipyridamole-induced vasodilation
J Clin Invest 73, 1359–66

- [104] McCall D, Zimmer LJ, Katz AM (1985)
Kinetics of thallium exchange in cultured rat myocardial cells
Circulation Res 56, 370–6
- [105] McKusick K, Beller GA, Berman D (1987)
Initial clinical results with Tc-99m methoxyisobutyl isonitrile (abstract)
J Am Coll Cardiol 9, 28A
- [106] McKusick K, Holman BL, Jones AG, Rigo P, Sporn V, Vosberg H (1986)
Comparison of three Tc-99m isonitriles for detection of ischemic heart disease in humans (abstract)
J Nucl Med 27, 878
- [107] Meleca MJ, McGoron AJ, Gerson MC, Millard RW, Gabel M, Biniakiewicz D, Roszell NJ, Walsh RA (1997)
Flow versus uptake comparisons of thallium-201 with technetium-99m perfusion tracers in a canine model of myocardial ischemia
J Nucl Med 38, 1847–56
- [108] Melon PG, Beanlands RS, DeGrado TR, Nguyen N, Petry NA, Schwaiger M (1992)
Comparison of technetium-99m sestamibi and thallium-201 retention characteristics in canine myocardium
J Am Coll Cardiol 20, 1277–83
- [109] Merhige ME, Ekas R, Mossberg K, Taegtmeyer H, Gould KL (1987)
Catecholamine stimulation, substrate competition and myocardial glucose uptake in conscious dogs assessed with positron emission tomography
Circ Res 61 Suppl II, II-124–9
- [110] Miller GG, Ngan-Lee J, Chapman JD (1982)
Intracellular localization of radioactivity labeled misonidazole in EMT-6 tumor cells in vitro
Int J Radiat Oncol Biol Phys 8, 741–4
- [111] Myears DW, Sobel BE, Bergmann SR (1987)
Substrate use in ischemic and reperfused canine myocardium: quantitative considerations
Am J Physiol (Heart Circ Physiol) 253, H107–14
- [112] Neely JR, Liebermeister H, Battersby EJ, Morgan HE (1967)
Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart
Am J Physiol 212, 804–14

- [113] Neely JR, Rovetto MJ (1975)
Techniques for perfusing isolated rat hearts
Methods in Enzymology 34, 44-60
- [114] Neely JR, Rovetto MJ, Whitmer JT, Morgan HE (1973)
Effects of ischemia on function and metabolism of the isolated working rat heart
Am J Physiol 225, 651-8
- [115] Nielsen AP, Morris KG, Murdock R, Bruno FP, Cobb FR (1980)
Linear relationship between the distribution of thallium-201 and blood flow in ischemic and nonischemic myocardium during exercise.
Circulation 61, 769-772
- [116] Nunn A, Linder K, Strauss W (1995)
Nitroimidazoles and imaging hypoxia
Eur J Nucl Med 22, 265-80
- [117] Okada RD, Glover D, Gaffney T, Williams S (1988)
Myocardial kinetics of technetium-99m-hexakis-2-methoxy-2-methoxy-propyl isonitrile
Circulation 77, 491-8
- [118] Opie LH, Mansford KRL, Owen P (1971)
Effect of increased heart work on glycolysis and adenine nucleotide in the perfused heart of normal and diabetic rats
Biochem J 124, 475-90
- [119] Opie LH, Owen P (1975)
Assessment of mitochondrial free NAD⁺/NADH ratios and oxaloacetate concentration during increased mechanical work in isolated rat heart during production or uptake of ketone bodies
Biochem J 148, 403-15
- [120] Pantely GA, Malone SA, Rhen WS, Anselone CG, Arai A, Bristow J, Bristow JD (1990)
Regeneration of myocardial phosphocreatine in pigs despite continued moderate ischemia
Circ Res 67, 1481-93
- [121] Pennell DJ, Prvulovich E (1995)
Myocardial Perfusion Imaging
in: *Nuclear Cardiology*, 5-16, überreicht durch die Firma Amersham Buchler

- [122] Perez-Reyes E, Kalyanaaman B, Mason RP (1980)
The reductive metabolism of metronidazole and ronidazole by aerobic liver microsomes
Mol Pharmacol 17, 239–44
- [123] Pfeffer MA, Pfeffer JM, Weiss AK, Fröhlich ED (1977)
Development of SHR hypertension and cardiac hypertrophy during prolonged β -blockade
Am J Physiol 232, H639–44
- [124] Piwnica-Worms D, Chiu ML, Kronauge JF (1992)
Divergent kinetics of ^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SESTAMIBI in cultured chick ventricular myocytes during ATP depletion
Circulation 85, 1531–41
- [125] Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML (1990)
Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium (I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence
Circulation 82, 1826–38
- [126] Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Delmon L, Holman BL, Marsh JD, Jones AG (1990)
Effect of metabolic inhibition on technetium-99m-MIBI kinetics in cultured chick myocardial cells
J Nucl Med 31, 464–72
- [127] Platts EA, North TL, Pickett RD, Kelly JD (1995)
Mechanism of uptake of Tc-tetrofosmin
I Uptake into isolated adult rat myocytes and subcellular localisation
J Nucl Cardiol 2, 317–26
- [128] Prekeges JL, Rasey JS, Grunbaum Z, Krohn KA (1991)
Reduction of fluoromisonidazole, a new imaging agent for hypoxia
Biochem Pharmacol 42, 2387–95
- [129] Rahimtoola SH (1981)
Coronary bypass surgery for chronic angina – 1981. A perspective.
Circulation 65, 225
- [130] Rahimtoola SH (1982)
Postoperative exercise response in the evaluation of the physiologic status after coronary bypass surgery
Circulation 65 Suppl. II, II-106

- [131] Rahimtoola SH (1985)
A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina
Circulation 72 Suppl. V, V-123–35
- [132] Rahimtoola SH (1989)
The hibernating myocardium
Am Heart J 117, 211–21
- [133] Rasey JS, Grunbaum Z, Magee S, Nelson NJ, Olive PL, Durand RE, Krohn KA (1987)
Characterization of radiolabeled fluoromisonidazole as a probe for hypoxic cells
Radiat Res 111, 292–304
- [134] Rasey JS, Nelson NJ, Chin L, Evans ML, Grunbaum Z (1990)
Characteristics of the binding of labeled fluoromisonidazole in cells in vitro
Radiat Res 122, 301–8
- [135] Reimer KA, Hill ML, Jennings RB (1981)
Prolonged depletion of ATP and of the adenine nucleotide pool due to delayed resynthesis of adenine nucleotides following reversible myocardial ischemic injury in dogs
J Mol Cell Cardiol 13, 229
- [136] Renkin EM (1959)
Transport of potassium-42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscles
Am J Physiol 197, 1205–10
- [137] Rigo P, Braat S, Itti R, et al. (1992)
Myocardial imaging with technetium-99m P53, comparison with thallium in suspected coronary artery disease [abstract]
J Am Coll Cardiol 19, 202
- [138] Rigo P, Leclercq B, Itti R, Lahiri A, Braat S (1994)
Technetium-99m-tetrofosmin myocardial imaging: a comparison with thallium-201 and angiography
J Nucl Med 35, 587–593
- [139] Rosamond TL, Abendschein DR, Sobel BE, Bergmann SR, Fox KA (1987)
Metabolic fate of radiolabeled palmitate in ischemic canine myocardium: implications for positron emission tomography
J Nucl Med 28, 1322–9

- [140] Ross Jr J (1989)
Mechanisms of regional ischemia and antianginal drug action during exercise
Prog Cardiovasc Dis 31, 455–66
- [141] Ross Jr J (1991)
Myocardial perfusion–contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation
Circulation 83, 1076–83
- [142] Scherer UW (1997)
Kardiale und kardiovaskuläre Radiopharmazeutika: Eine Übersicht
in: Hör G, Krause BJ, Tillmann HH: *Kardiologische Nuklearmedizin*, 29–44, ecomed Verlag
- [143] Schmidt HD, Hoppe H (1978)
Preload dependence of dP/dt_{\max} , $V_{CE\max}$ and calculated V_{\max} compared to the inotropic sensitivity of these indices of cardiac contractility
Basic Res Cardiol 73, 380–93
- [144] Schon HR, Schelbert HR, Najafi A, Hansen H, Huang H, Barrio J, Phelbs ME (1982)
C-11 labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron–computed tomography
II. Kinetics of C-11 palmitic acid in acutely ischemic myocardium
Am Heart J 103, 548–61
- [145] Schulz R, Rose J, Martin C, Brodde OE, Heusch G (1993)
Development of short–term myocardial hibernation: its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation
Circulation 88, 684–95
- [146] Sciagra R, Santoro GM, Bisi G, Pedenovi P, Fazzini PF, Pupi A (1998)
Rest–redistribution thallium–201 SPECT to detect myocardial viability
J Nucl Med 39, 384–90
- [147] Shelton ME, Dence CS, Hwang D, Herero P, Welch MJ, Bergmann SR (1990)
In vivo delineation of myocardial hypoxia during coronary occlusion using fluorine–18 fluoromisonidazole and positron emission tomography: A potential approach for identification of jeopardized myocardium
J Am Coll Cardiol 16, 477–85
- [148] Shelton ME, Dence CS, Hwang D–R, Welch MJ, Bergmann SR (1989)
Myocardial kinetics of fluorine–18 misonidazole: a marker of hypoxic myocardium
J Nucl Med 30, 351–8

- [149] Sinusas AJ, Shi Q, Saltzberg MT, Vitols P, Jain D, Wackers FJ, Zaret BL (1994)
Technetium-99m-tetrofosmin to assess myocardial blood flow: experimental validation in an intact canine model of ischemia
J Nucl Med 35, 664–71
- [150] Sinusas AJ, Watson DD, Cannon JM Jr., Beller GA (1989)
Effect of ischemia and postischemic dysfunction on myocardial uptake of technetium-99m-labeled methoxyisobutyl isonitrile and thallium-201
J Am Coll Cardiol 14, 1785–93
- [151] Sinusas AJ, White MP, Perez V, Mattera J, Zaret BL, Wackers FJT (1992)
Delayed post-exercise Tc99m-Sestamibi imaging may result in underestimating of ischemia
Circulation 86 Suppl I, I-505
- [152] Smith BR (1984)
Hypoxia-enhanced reduction and covalent binding of [2-³H]misonidazole in the perfused rat liver
Biochem Pharmacol 33, 1379–81
- [153] Smith FW, Smith T, Gemmell HG, et al. (1991)
Phase I study of Tc-99m diphosphine (P53) for myocardial imaging [abstract]
J Nucl Med 32, 967
- [154] Solbach M, Machulla HJ (1995)
Yield dependence of [18F]FMISO on different reaction parameters
J Lab Comp Radiopharm 37, 199–201
- [155] Solbach M (1997)
Synthesis of PET-Tracers for the determination of hypoxia
(Publikation in Vorbereitung)
- [156] Sridhara B, Braat S, Itti R, Rigo P, Cload P, Lahiri A (1992)
Early and late myocardial imaging with a new technetium-99m diphosphine (PPN 1011) in coronary artery disease [abstract]
J Am Coll Cardiol 19, 202A
- [157] Sridhara B, Braat S, Itti R, Rigo P, Cload P, Lahiri A (1993)
Comparison of myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc-tetrofosmin versus ²⁰¹Tl in coronary artery disease
Am J Cardiol 72, 1015–9

- [158] Sridhara B, Sochor H, Rigo P, Braat S, Itti R, Martinez Duncker D, Cload P, Lahiri A (1994)
Myocardial single-photon emission computed tomographic imaging with technetium 99m tetrofosmin: stress-rest imaging with same-day and separate-day rest imaging
J Nucl Cardiol 1, 138–43
- [159] Stein PD, Sabbah HN (1976)
Rate of change of ventricular power: an indicator of ventricular performance during ejection
Am Heart J 91, 219–27
- [160] Stewart RE, Schwaiger M, Hutchins GD, et al. (1990)
Myocardial clearance kinetics of technetium-99m-Q30217: A marker of regional myocardial blood flow
J Nucl Med 31, 1183–90
- [161] Stirner H, Büll U, Kleinhans E, Bares R, Grosse W (1988)
Myocardial kinetics of ^{99m}Tc hexakis-2-methoxy-isobutyl-isonitrile (HMIBI) in patients with coronary heart disease: a comparative study versus ^{201}Tl with SPECT
Nucl Med Commun 9, 15–23
- [162] Strauss W, Nunn A, Linder K (1995)
Nitroimidazoles for imaging hypoxic myocardium
J Nucl Cardiol 2, 437–45
- [163] Taillefer R, Primeau M, Costi P, Lambert R, Leveille J, Latour Y (1991)
Technetium-99m-sestamibi myocardial perfusion imaging in detection of coronary artery disease: comparison between initial (1-hour) and delayed (3-hour) postexercise images
J Nucl Med 32, 1961–5
- [164] Takahashi N, Reinhardt CP, Marcel R, Leppo JA (1996)
Myocardial uptake of ^{99m}Tc -Tetrofosmin, Sestamibi, and ^{201}Tl in a model of acute coronary reperfusion
Circulation 94, 2605–13
- [165] Takahashi N, Tamaki N, Tadamura E, Kawamoto M, Torizuka T, Yonekura Y, Okuda K, Nohara R, Sasayama S, Konishi J (1994)
Combined assessment of regional perfusion and wall motion in patients with coronary artery disease with technetium 99m tetrofosmin
J Nucl Cardiol 1, 29–38

- [166] Tamaki N, Takahashi N, Kawamoto M, Torizuka T, Tadamura E, Yonekura Y, Okuda K, Nohara R, Sasayama S, Konishi J (1994)
Myocardial tomography using technetium-99m-tetrofosmin to evaluate coronary artery disease
J Nucl Med 35, 594-600
- [167] Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Saji H, Magata Y, Senda M, Konishi Y, Hirata K, Ban T, Konishi J (1989)
Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting
Am J Cardiol 64, 860-5
- [168] Tyers GFO, Morgan HE (1975)
Isolated heart perfusion techniques for rapid screening of myocardial preservation methods
Ann Thorac Surg 20, 56-65
- [169] Vatner SF (1980)
Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs
Circ Res 47, 201-7
- [170] Wackers FJT, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, Boucher CA, Picard M, Holman BL, Fridrich R (1989)
Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison of thallium-201 for myocardial perfusion imaging.
J Nucl Med 30, 301-311.
- [171] Walsh MN, Bergmann SR, Steele RL, Kenzora JL, Ter-Pogassian MM, Sobel BE, Geltmann EM (1988)
Delineation of impaired regional myocardial perfusion by positron emission tomography with $H_2^{15}O$
Circulation 78, 612-20
- [172] Weich HF, Strauss HW, Pitt B (1977)
The Extraction of Thallium-201 by the Myocardium
Circulation 56, 188-191
- [173] Weintraub WS, Hattori S, Agarwal JB, Bodenheimer MM, Banka VS, Helfant RH (1981)
The relationship between myocardial bloodflow and contraction by myocardial layer in the canine left ventricle during ischemia
Circ Res 48, 430-8

- [174] Weiss AT, Maddahi J, Lew AS, Shah PK, Ganz W, Swan HJ, Berman DS (1986)
Reverse redistribution of thallium-201. A sign of nontransmural myocardial infarction with patency of the infarct-related coronary artery
J Am Coll Cardiol 7, 61–7
- [175] Wood JM, Hanley HG, Entman ML, Hartley CJ, Swain JA, Busch U, Chang C, Lewis RM, Morgan WJ, Schwartz A (1979)
Biochemical and morphological correlates of acute experimental myocardial ischemia in dog.
IV. Energy mechanisms during very early ischemia
Circ Res 44, 52–61
- [176] Younès A, Songadele JA, Maublant J, Platts EA, Pickett RD, Veyre A (1995)
Mechanism of uptake of Tc-tetrofosmin
II Uptake into isolated adult rat heart mitochondria
J Nucl Cardiol 2, 327–33
- [177] Zaret BL, Rigo P, Wackers FJT, Hendel RC, Braat SH, Iskandrian AS, Sridhara BS, Jain D, Itti R, Serafini AN, Goris ML, Lahiri A (1995)
The Tetrofosmin International Trial Study Group
Myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc Tetrofosmin: Comparison to ²⁰¹Tl imaging and coronary angiography in a phase III multicenter trial
Circulation 91, 313–9
- [178] Zaret BL, Wackers FJ (1993)
Nuclear Cardiology (First of Two Parts)
N Engl J Med 329, 775–83
- [179] Zaret BL, Wackers FJ (1993)
Nuclear Cardiology (Second of Two Parts)
N Engl J Med 329, 855–63
- [180] Zaret BL, Wackers FJ, Soufer R (1992)
Nuclear cardiology
in: Braunwald E: Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine
Philadelphia, W.B. Saunders, 4th ed. (1), 276–311
- [181] Zuurbier CJ, van-Beek JH (1997)
Mitochondrial response to heart rate steps in isolated rabbit heart is slowed after myocardial stunning
Circ Res 81, 69–75

Anhang A

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
AN	Adenonukleotide
ATP	Adenosintriphosphat
BV	Ballonvolumen
CF	Koronarfluß
CrP	Kreatinphosphat
dP/dt_{\max}	Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
dP/dt_{\min}	Minimale Druckabfallsgeschwindigkeit
EDP	Enddiastolischer Druck
gww	gram wet weight, Feuchtgewicht in Gramm
HF	Herzfrequenz
HG	Herzgewicht
Hib 15min	Hibernating über 15 Minuten
Hib 3h	Hibernating über 3 Stunden
HWZ	Halbwertszeit (physikalisch)
HZV	Herzzeitvolumen
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
Kon	Kontrollen
LVSP	Linksventrikulärer systolischer Druck
MW	Mittelwert
n	Fallzahl
ns.	nicht signifikant
NaCl	Natriumchlorid 0,9%
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
pI	post Injectionem, also nach Tracerinjektion
rP	retrograde Perfusion
SD	Standarddruck
SF	Standardfehler
Stun	Stunned, also 30 Minuten no-flow Ischämie

Anhang B

Tabellen

B.1 Hämodynamik

Die Einheit der Meßwerte ist mmHg.

B.1.1 Kontrollen

Meßzeit- punkt	n	LVSP		dp/dt _{max}		dP/dt _{min}		Doppelprodukt	
		MW	SF	MW	SF	MW	SF	MW	SF
15'SD	26	139	4,02	4192	143,57	2500	117,54	38005	1330,56
5'Int.	26	133	4,21	4100	153,92	2450	104,55	36708	1329,58
10'Int.	26	132	3,87	4046	143,93	2369	99,50	36238	1321,20
15'Int.	26	131	3,69	4092	125,63	2315	94,25	35750	1355,89
5'pI	26	128	3,76	3977	128,58	2185	89,39	34682	1477,86
10'pI	26	125	3,80	3892	122,15	2104	75,75	33646	1411,11
15'pI	26	124	3,73	3885	114,85	2050	73,01	33332	1290,34
20'pI	26	120	3,77	3769	118,29	1981	73,59	32300	1406,57
25'pI	26	117	3,35	3669	97,94	1919	65,64	31373	1311,37
30'pI	26	114	3,57	3538	112,47	1842	61,81	30431	1332,45

B.1.2 Stunned

Meßzeit- punkt	n	LVSP		dp/dt _{max}		dP/dt _{min}		Doppelprodukt	
		MW	SF	MW	SF	MW	SF	MW	SF
15'SD	20	152	4,19	4620	129,7	2850	104,5	43462	1113,79
5'Int.	20	124	4,81	3860	140,75	2260	87,18	35450	1236,8
10'Int.	20	121	4,49	3860	136,96	2250	90,47	34575	1076,23
5'pI	20	117	4,38	3770	114,5	2130	83,7	32810	995,73
10'pI	20	112	4,71	3680	127,65	2060	88,38	31589	1033,96
15'pI	20	107	5,07	3560	132,67	1980	96,14	29973	1211,6
20'pI	20	105	5,08	3510	136,48	1940	90,73	29694	1202,46
25'pI	20	100	5,18	3390	138,01	1830	97,63	28417	1258,37
30'pI	20	98	5,09	3350	140,58	1760	87,78	27791	1237,7

B.1.3 Hibernating über 30min

Meßzeit- punkt	n	LVSP		dp/dt _{max}		dP/dt _{min}		Doppelprodukt	
		MW	SF	MW	SF	MW	SF	MW	SF
15'SD	31	139	4,64	4265	155,03	2535	110,67	38317	1623,75
5'Int.	31	33	3,52	1229	82,07	326	60,28	7815	791,34
10'Int.	31	38	4,03	1261	86,72	365	65,51	7717	812,41
15'Int.	31	42	4,11	1384	92,06	455	68,76	8200	844,01
5'pI	31	44	4,28	1413	92,6	494	71,38	8980	897,45
10'pI	31	45	3,68	1461	88,68	503	60,73	9299	800,99
15'pI	24	40	3,98	1413	115,68	488	73,31	9048	940,47
20'pI	24	43	4,04	1458	112,11	496	72,6	9416	941,63
25'pI	24	44	4,02	1479	110,5	529	71,34	9635	954,17
30'pI	24	42	3,63	1463	109,15	546	70,45	9746	968,26

B.1.4 Hibernating über 3h

Meßzeit- punkt	n	LVSP		dp/dt _{max}		dP/dt _{min}		Doppelprodukt	
		MW	SF	MW	SF	MW	SF	MW	SF
15'SD	14	156	3,44	4471	97,46	2757	78,95	43739	971,17
5'Int.	14	37	2,72	1486	61,89	407	45,04	10374	793,94
10'Int.	14	36	3,39	1307	71,46	350	46,59	8780	601,33
15'Int.	14	36	4,32	1293	86,74	357	52,11	8141	528,97
20'Int.	14	40	3,98	1386	87,62	443	59,03	8350	670,22
25'Int.	14	51	6,89	1607	124,68	586	79,04	8821	472,52
30'Int.	14	43	2,98	1486	79,74	507	51,85	9104	431,46
35'Int.	14	42	3,57	1421	78,57	471	53,89	8908	729,18
40'Int.	14	39	3,28	1364	65,97	436	48,73	8817	708,14
45'Int.	14	42	3,73	1429	75,9	450	48,89	9336	666,19
1hInt.	14	43	3,3	1436	75,31	471	46,21	8613	525,22
1h15'Int.	14	41	3,05	1329	96,89	443	35,88	8530	565,47
1h30'Int.	14	40	2,14	1400	79,14	421	33,44	8617	733,78
1h45'Int.	14	41	3,33	1443	72,41	450	37,43	8893	629,75
2hInt.	14	42	3,4	1429	68,28	450	35,93	9032	663,16
2h15'Int.	14	41	3,32	1429	72,95	443	40,21	8954	646,71
2h30'Int.	14	43	2,83	1436	73,09	450	41,6	9407	672,99
2h45'Int.	14	45	3,23	1443	71,65	464	42,72	9371	615,4
3hInt.	14	45	3,12	1450	70,9	471	43,76	9290	599,79
5'pI	14	43	3,78	1357	86,26	450	55,22	8022	585,51
10'pI	14	43	3,75	1400	79,14	471	46,21	8276	527,41
15'pI	14	43	3,49	1357	75,38	400	43,22	9154	648,81
20'pI	14	41	3,4	1364	78,17	421	50,47	8540	510,69
25'pI	14	42	3,32	1364	78,17	429	47,38	8811	500,17
30'pI	14	43	3,18	1407	78,07	457	49,96	8862	477,38

B.2 Aktivitätsverlauf

Angaben der Aktivität in % vom Gesamtauswasch.

B.2.1 $^{201}\text{Thallium}$

min	Kontrollen (n = 4)		Stunned (n = 4)		Hibernating 15min (n = 4)		Hibernating 3h (n = 4)	
	MW	SF	MW	SF	MW	SF	MW	SF
0,1					15,82	0,63		
0,2	23,26	2,69	25,39	2,89	26,47	4,61		
0,3	30,56	4,5	41,35	3,5	38,24	6,58		
0,4					49,54	10,4		
0,5	29,02	2,35	39,3	4,72	57,85	9,21	71,28	2,26
0,6					46,64	7,13		
0,75	19,98	1,27	26,18	3,31	40,58	5,73		
1	18,52	1,2	23,34	2,66	37,25	5,05	44,82	2,78
1,25	17,52	1,31	21,69	2,33	34,85	4,73		
1,5	16,63	1,34	20,48	2,15	32,95	4,47	36,59	2,6
1,75					31,73	4,26		
2	15,04	1,45	18,27	1,84	30,74	4,11	32,22	2,69
2,5	13,73	1,49	16,48	1,67	29,08	3,87	28,94	2,87
3	12,57	1,5	15	1,58	27,67	3,67	26,47	2,99
3,5	11,58	1,53	13,67	1,52	26,36	3,51	24,21	3,13
4	10,65	1,54	12,53	1,52	25,2	3,34	22,42	3,17
4,5	9,86	1,5	11,56	1,5	24,14	3,2	20,93	3,27
5	9,1	1,45	10,67	1,5	23,08	3,06	19,64	3,32
5,5	8,44	1,41	9,88	1,49	22,2	2,94	18,4	3,34
6	7,85	1,39	9,15	1,46	21,28	2,82	17,37	3,36
6,5	7,32	1,33	8,49	1,44	20,44	2,72	16,5	3,29
7	6,8	1,28	7,88	1,4	19,62	2,62	15,62	3,23
7,5	6,36	1,24	7,34	1,37	18,85	2,52	14,74	3,11
8	5,95	1,19	6,84	1,33	18,11	2,44	13,93	2,99
8,5	5,59	1,15	6,38	1,29	17,41	2,37	13,16	2,89
9	5,22	1,11	5,95	1,25	16,74	2,3	12,45	2,76
9,5	4,95	1,09	5,57	1,2	16,12	2,24	11,81	2,65
10	4,66	1,06	5,23	1,16	15,51	2,18	11,18	2,5
10,5	4,39	1,02	4,92	1,13	14,94	2,12	10,59	2,37

Fortsetzung auf nächster Seite

<i>Fortsetzung von vorheriger Seite</i>								
min	Kontrollen (n = 4)		Stunned (n = 4)		Hibernating 15min (n = 4)		Hibernating 3h (n = 4)	
	MW	SF	MW	SF	MW	SF	MW	SF
13	3,16	0,77	3,47	0,83	10,8	1,19	6,8	1,57
15,5	3,01	0,73	3,31	0,79	10,45	1,14	6,44	1,49
18	2,12	0,51	2,31	0,54	7,66	0,66	4,15	0,96
20,5	2,04	0,49	2,23	0,53	7,45	0,64	3,98	0,91
25,5	1,2	0,3	1,24	0,3	4,67	0,33	1,94	0,53
30,5	1,18	0,3	1,2	0,29	4,56	0,33	1,88	0,51
Herz	0,42	0,14	0,49	0,22	4,04	0,57	1,84	0,5

B.2.2 ^{99m}Tc -MIBI

min	Kontrollen (n = 6)		Stunned (n = 7)		Hibernating 15min (n = 6)		Hibernating 3h (n = 4)	
	MW	SF	MW	SF	MW	SF	MW	SF
0,1							16,61	0,02
0,2	20,05	4,06	21,98	3,58			29,74	1,25
0,3	24,44	4,07	36,96	4,57			42,33	3,54
0,4							51,09	6,13
0,5	30,84	4,38	35,57	6,08	52,14	4,51	54,9	4,23
0,6							41,78	3,2
0,75	17,14	0,93	23,59	3,29			36,11	2,24
1	15,68	1,1	20,68	2,1	29,71	2,7	33,85	1,92
1,25	15,04	1,16	19,76	1,85			32,03	1,41
1,5	14,69	1,19	19,17	1,74	26,22	2,53	31	1,33
1,75							30,29	1,25
2	14,16	1,19	18,32	1,64	24,93	2,49	29,84	1,23
2,5	13,82	1,19	17,77	1,57	24,22	2,49	29,05	1,11
3	13,57	1,19	17,38	1,53	23,75	2,51	28,54	1,06
3,5	13,38	1,19	17,08	1,5	23,45	2,5	28,17	1,02
4	13,22	1,19	16,83	1,47	23,12	2,46	27,86	1
4,5	13,08	1,19	16,64	1,45	22,92	2,45	27,61	0,99
5	12,96	1,2	16,48	1,43	22,75	2,45	27,41	0,97
5,5	12,86	1,2	16,34	1,42	22,59	2,45	27,23	0,95
6	12,76	1,19	16,22	1,41	22,44	2,42	27,08	0,95
<i>Fortsetzung auf nächster Seite</i>								

<i>Fortsetzung von vorheriger Seite</i>								
min	Kontrollen (<i>n</i> = 6)		Stunned (<i>n</i> = 7)		Hibernating 15min (<i>n</i> = 6)		Hibernating 3h (<i>n</i> = 4)	
	MW	SF	MW	SF	MW	SF	MW	SF
6,5	12,69	1,19	16,1	1,39	22,32	2,42	26,95	0,94
7	12,61	1,2	16,01	1,39	22,21	2,42	26,48	0,7
7,5	12,55	1,2	15,92	1,38	22,11	2,42	26,38	0,7
8	12,48	1,21	15,72	1,33	22	2,41	26,27	0,7
8,5	12,42	1,21	15,63	1,32	21,91	2,41	26,18	0,7
9	12,37	1,21	15,54	1,31	21,84	2,4	26,09	0,7
9,5	12,31	1,22	15,47	1,3	21,76	2,41	26,01	0,71
10	12,26	1,22	15,4	1,29	21,68	2,4	25,94	0,71
10,5	12,22	1,23	15,34	1,29	21,6	2,4	25,87	0,71
13	11,78	1,25	14,87	1,23	20,87	2,34	25,4	0,72
15,5	11,75	1,26	14,82	1,23	20,81	2,34	25,35	0,72
18	11,42	1,3	14,39	1,2	20,26	2,26	25	0,74
20,5	11,39	1,3	14,35	1,2	20,22	2,26	24,96	0,74
25,5	10,95	1,36	13,68	1,16	18,78	2,06	24,36	0,74
30,5	10,93	1,36	13,65	1,16	18,74	2,06	24,33	0,75
Herz	10,69	1,23	13,56	1,16	18,63	2,04	24,13	0,68

B.2.3 ^{99m}Tc–Tetrofosmin

min	Kontrollen (<i>n</i> = 8)		Stunned (<i>n</i> = 9)		Hibernating 15min (<i>n</i> = 9)		Hibernating 3h (<i>n</i> = 6)	
	MW	SF	MW	SF	MW	SF	MW	SF
0,1							16,62	0,03
0,2	21,39	3,87	24,41	0,94			31,28	0,77
0,3	30,35	6,91	27,77	4,74			45,92	2,2
0,4							58,17	4,51
0,5	26,64	3,62	25,87	2,57	49,81	2,19	63,21	4,35
0,6							47,97	5,53
0,75	13,97	1,2	13,6	0,66			39,2	5,52
1	12,55	1,16	12,2	0,54	20,3	1,29	33,25	4,75
1,25	12,06	1,17	11,51	0,49			29,81	4,03
1,5	11,73	1,14	11,03	0,45	17,26	1,31	26,99	3,01
1,75							25,77	2,79
2	11,15	1,08	10,39	0,41	16,14	1,3	24,54	2,55
2,5	10,78	1,06	9,98	0,38	15,54	1,31	23,24	2,17
<i>Fortsetzung auf nächster Seite</i>								

<i>Fortsetzung von vorheriger Seite</i>								
min	Kontrollen (n = 8)		Stunned (n = 9)		Hibernating 15min (n = 9)		Hibernating 3h (n = 6)	
	MW	SF	MW	SF	MW	SF	MW	SF
3	10,51	1,02	9,68	0,37	15,14	1,32	22,37	1,98
3,5	10,27	0,97	9,45	0,36	14,88	1,32	21,73	1,85
4	10,08	0,93	9,27	0,35	14,66	1,32	21,2	1,77
4,5	9,94	0,92	9,12	0,35	14,5	1,32	20,8	1,69
5	9,84	0,91	8,99	0,35	14,37	1,32	20,47	1,63
5,5	9,74	0,9	8,87	0,34	14,25	1,32	20,19	1,56
6	9,66	0,9	8,76	0,34	14,15	1,31	19,97	1,52
6,5	9,57	0,89	8,67	0,34	14,06	1,31	19,8	1,48
7	9,5	0,89	8,59	0,34	13,98	1,31	19,64	1,45
7,5	9,43	0,88	8,51	0,34	13,9	1,3	19,49	1,42
8	9,36	0,87	8,43	0,34	13,82	1,3	19,37	1,41
8,5	9,29	0,87	8,36	0,34	13,76	1,3	19,26	1,39
9	9,23	0,86	8,29	0,34	13,7	1,3	19,15	1,37
9,5	9,14	0,85	8,23	0,34	13,65	1,3	19,05	1,36
10	9,1	0,85	8,17	0,34	13,59	1,29	18,96	1,34
10,5	9,04	0,84	8,11	0,34	13,54	1,29	18,87	1,33
13	8,48	0,81	7,64	0,34	13,15	1,27	18,31	1,26
15,5	8,42	0,81	7,59	0,34	13,11	1,27	18,25	1,25
18	7,99	0,8	7,25	0,36	12,82	1,24	17,85	1,19
20,5	7,95	0,8	7,22	0,36	12,78	1,24	17,81	1,19
25,5	7,22	0,81	6,65	0,38	12,13	1,13	17,18	1,12
30,5	7,19	0,81	6,62	0,38	12,09	1,12	17,15	1,11
Herz	7	0,83	6,43	0,38	12,03	1,1	16,79	0,98

B.2.4 ^{18}F -Misonidazol

min	Kontrollen		Hibernating 15min (30min aufgefangen)		Hibernating 15min (10min aufgefangen)	
	MW	SF	MW	SF	MW	SF
0,2	23,02	1,01				
0,3	27,53	2,1				
0,5	32,68	3,05	64,64	6,12	67,9	2,08
0,75	12,57	1,43				
1	6,9	0,8	29,33	4,5	33,58	3,08
1,25	4,52	0,54				
<i>Fortsetzung auf nächster Seite</i>						

<i>Fortsetzung von vorheriger Seite</i>						
min	Kontrollen		Hibernating 15min (30min aufgefangen)		Hibernating 15min (10min aufgefangen)	
	MW	SF	MW	SF	MW	SF
1,5	3,41	0,44	17,15	3,91	20,19	2,64
1,75	1,85	0,42				
2	2,44	0,36	12,19	3,61	13,47	2,15
2,5	1,97	0,35	9,63	3,24	9,88	1,84
3	1,71	0,34	7,95	2,89	7,86	1,66
3,5	1,51	0,34	6,85	2,63	6,66	1,55
4	1,37	0,34	6,14	2,41	5,86	1,48
4,5	1,24	0,34	5,58	2,23	5,31	1,42
5	1,15	0,35	5,2	2,1	4,9	1,38
5,5	1,06	0,35	4,92	1,98	4,58	1,35
6	0,98	0,35	4,68	1,88	4,15	1,32
6,5	0,92	0,36	4,51	1,8	3,8	1,31
7	0,87	0,36	4,36	1,73	2,28	0,48
7,5	0,92	0,4	4,24	1,68	2,04	0,46
8	0,87	0,4	4,12	1,63	1,85	0,45
8,5	0,82	0,41	4,02	1,59	0,67	
9	0,78	0,41	3,94	1,55	0,64	
9,5	0,99	0,54	3,87	1,52	0,61	
10	1,43	0,83	3,79	1,48	2,73	1,39
10,5	1,39	0,84	3,74	1,44	0,56	
13	1,84	1,04	3,52	1,39		
15,5	0,58	0,34	3,5	1,38		
18	1,74	1,02	3,32	1,36		
20,5	0,53	0,33	3,3	1,35		
25,5	1,59	0,89	3,1	1,29		
30,5	0,49	0,29	3,09	1,29		
Herz	0,11	0,04	3,07	1,29	0,45	

Anhang C

Abbildungen

Nicht innerhalb des Textes aufgeführte Abbildungen:

C.1 Hämodynamik

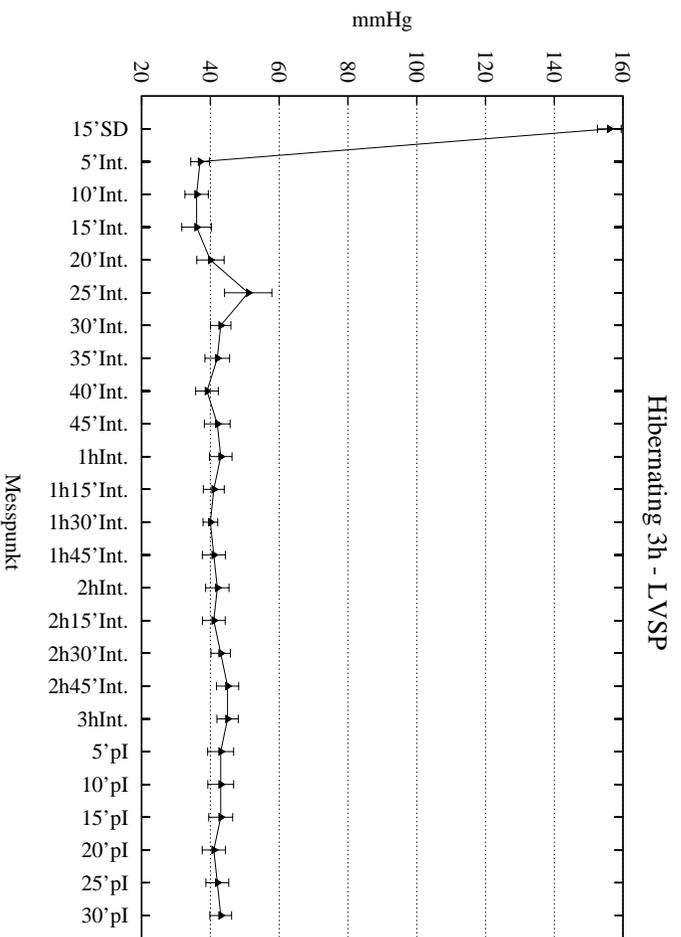


Abb. C.1: Hibernating 3h - LVSP

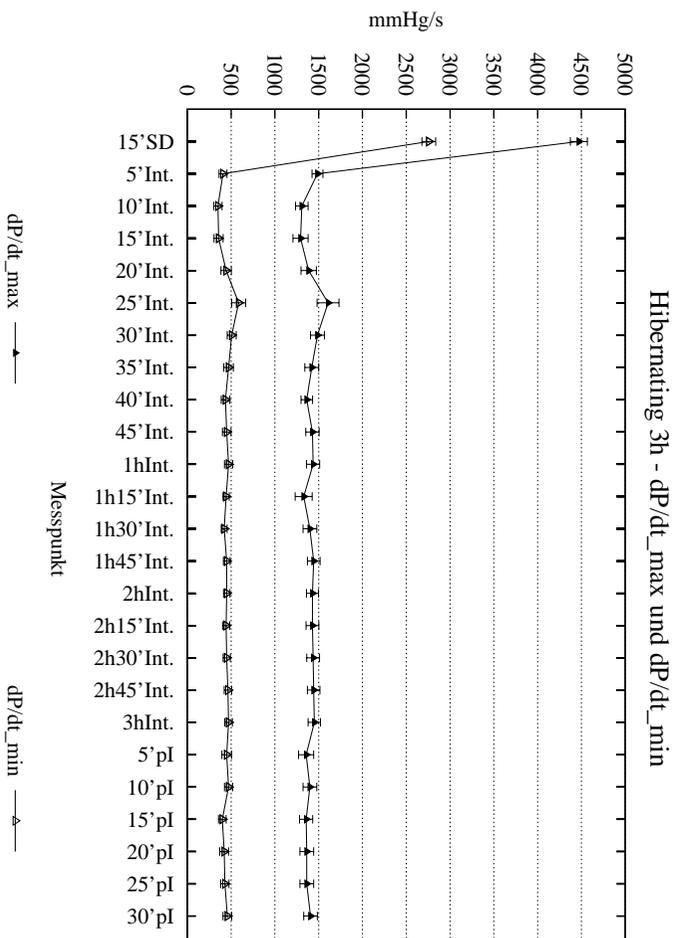


Abb. C.2: Hibernating 3h - dP/dt_max und dP/dt_min

Danksagungen

Medizinische Klinik Uni Tü, Abt. III

Herrn Prof. Dr. H.M. Hoffmeister danke ich für die Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes sowie die geduldige Supervision über mehrere Jahre.

Vielen Dank Herrn Dr. Uwe Helber für seine Freundschaft, die Betreuung und Unterstützung auch in anderen Fragen der Medizin und des Lebens.

Frau Silke Kazmaier gilt mein besonderer Dank für die tägliche Unterstützung im Labor und manche Vermittlungstätigkeiten.

Herzlichen Dank auch an meine Doktorandenkollegen für die konstruktive Zusammenarbeit.

Nuklearmedizinische Klinik, Uni Tü

Mein Dank für die Überlassung von ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin und die Möglichkeit, selbständig im „heißen Labor“ zu arbeiten, geht an Herrn Prof. Dr. R. Bares.

Vielen Dank, Herr Prof. Müller-Schauenburg, für viele Ratschläge und Erklärungen bezüglich Auswertung und Auslegung meiner Ergebnisse. Herrn Dr. J. Logemann und den MTAs herzlichen Dank für die Hilfe im „heißen Labor“.

Herrn Dr. P. Reuland gilt mein Dank für die ersten Tage meiner Arbeit und die initiale Realisation der Versuchsdurchführung.

Radiopharmazie Uni Tü

Herrn Prof. Dr. H.J. Machulla danke ich für die Überlassung von ^{18}F -Misonidazol und die begeisterte und ermunternde Unterstützung meiner Arbeit.

Frau Anke Stahlschmidt und Frau Sabine Höhnemann vielen Dank für die Hilfe im Umgang mit den Radiopharmaka und so manche Arbeitstunde nach Feierabend.

Medizinische Klinik Uni Tü, Abt. IV

Herrn Prof. Wahl und seinen Mitarbeitern vielen Dank für die Möglichkeit, auch außerhalb der normalen Dienstzeiten innerhalb des Kontrollbereichs tätig werden zu können.

Der wichtigste Dank geht aber an meine Familie und meine Freunde, die mich während meines Studiums und der Doktorarbeit unterstützt und aufgemuntert haben.

Der Lebenslauf

zur Person

geboren am 20.01.1973 in Tübingen
verheiratet, österreichische Staatsangehörigkeit

Berufliche und praktische Tätigkeiten

seit 07/01	Assistenzärztin für Chirurgie , Kreisklinik Hechingen
01–06/01	Assistenzärztin für Urologie , auf der Belegstation der Urologischen Gemeinschaftspraxis Friedrichshafen Prof. Sinagowitz, Dr. Esser–Bartels, Dr. Mönch
07/99–12/00	Ärztin im Praktikum für Urologie in oben genannter Praxis
seit 11/98	Unterricht Anatomie/Physiol., Krankenpflegeschule Friedrichshafen
10/92–12/98	Nachtwachen und Stationsaushilfe, Frauenklinik Tübingen

Hochschulausbildung

04.05.99	Ärztliche Prüfung mit der Gesamtnote „gut“
04/98–05/99	Prakt. Jahr am Städt. KH FN, Wahlfach Pädiatrie
1992–1999	Studium der Humanmedizin an der Eberhardt–Karls–Universität Tübingen

Schulbildung

05/92	Allgemeine Hochschulreife, Note 1,2
1986–1992	Quenstedt–Gymnasium Mössingen
1983–1986	Theodor–Heuss–Gymnasium Esslingen
1979–1983	Grundschule in Esslingen–Zell

