

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger)

**Verlaufsbeobachtung des Late enhancement-Signals sowie der  
linksventrikulären Geometrie und Pumpfunktion mittels  
kontrastmittelverstärkter MRT bei Patienten mit linksventrikulärer  
Dysfunktion und zwischenzeitlicher Revaskularisation im Vergleich zu  
einer Kontrollgruppe ohne zwischenzeitliche Intervention und kardiale  
Ereignisse**

Isabel Marie Kühn

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation 1. Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger  
2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 06.06.2005 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.11.2005 angenommen.

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ED	enddiastolisch/Enddiastole
EF	Ejektionsfraktion
ES	endsystolisch/Endsystole
FDG	Fluorodesoxyglukose
Gd- DTPA	Gadolinium- Diethylentriaminpentaseessigsäure
KHK	koronare Herzerkrankung
LE	Late enhancement
LV	linksventrikulär/linker Ventrikel
MIBI	Methoxy- isobutyl- isonitrit
MR	Magnetresonanztomografie/ Magnetresonanztomogramm
MRT	Magnetresonanztomografie/ Magnetresonanztomogramm
PET	Positronenemissionstomografie/Positronenemissionstomogramm
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
SPECT	Single Photon Emission- Computed Tomography
Tc	Technetium
WB	Wandbewegung

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Möglichkeiten der Vitalitätsdiagnostik am Herz	1
1.2 Grundsätzliches zum Late enhancement	3
1.3 Hintergrund: Warum ist Vitalitätsdiagnostik wichtig?	4
1.4 Zielsetzung	8
<b>2. Methoden</b>	<b>9</b>
2.1 Patienten	9
2.2 Magnetresonanztomographie	11
2.3 Auswertung der Bilder	13
2.3.1 Geometrie und Funktion des linken Ventrikels	13
2.3.2 Late enhancement- Signal	15
2.4 Statistik	17
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>18</b>
3.1 Geometrie und Funktion des linken Ventrikels	18
3.2 Qualitative Auswertung des Late enhancement	19
3.2.1 Segmentanalyse	19
3.2.2 Summationsscores	22
3.2.3 Inter- und Intraobserver- Variabilität	23
3.3 Quantitative Auswertung des Late Enhancement	24
3.4 Wandbewegung	26
3.5 Vergleich von Wandbewegung und Late enhancement	28
3.6 Analyse der Risikofaktoren	30

<b>4. Diskussion</b>	<b>31</b>
4.1 Charakterisierung des Late enhancement- Signals	32
4.2 Möglichkeiten der MRT in der Vitalitätsdiagnostik- Vergleich mit Standardmethoden	33
4.3 Reproduzierbarkeit des Late enhancement- Signals	43
4.4 Inter- und Intraobservervariabilität bei der Auswertung von MRT- Bildern	45
4.5 Zusammenhang zwischen Transmuralität des Late enhancement- Signals und Funktion des linken Ventrikels	46
4.6 Stellenwert der Vitalitätsdiagnostik im Hinblick auf Prognose und klinischen Verlauf	55
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>57</b>
<b>6. Anhangverzeichnis und Anhang</b>	<b>59</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>71</b>

## 1. Einleitung

### 1.1 Möglichkeiten der Vitalitätsdiagnostik am Herz

Zur Vitalitätsdiagnostik finden mehrere Verfahren klinische Anwendung (Meyer 2000, S. 336- 346; Moser 2002, S. 502- 522, 529; Schicha 2000, S. 128- 150).

Die PET- Untersuchung mit  $^{18}\text{F}$ - Fluorodesoxyglukose (FDG) stellt derzeit den Goldstandard in der Vitalitätsdiagnostik dar. Das physiologische Prinzip der  $^{18}\text{F}$ FDG- Anwendung beruht darauf, dass  $^{18}\text{F}$ FDG wie auch Glukose von den Zellen aufgenommen und phosphoryliert wird. Vor der intravenösen Gabe von  $^{18}\text{F}$ FDG wird Glukose oral oder intravenös verabreicht. So wird die Glukoseutilisation im Herzmuskel durch Insulinausschüttung deutlich gesteigert. Im Gegensatz zur Glukose wird die phosphorylierte FDG nicht weiter metabolisiert. Während die Metaboliten von Glukose die Zellen rasch wieder verlassen, verbleibt die phosphorylierte Desoxyglukose über längere Zeit intrazellulär („trapping“). Damit ist die Höhe der über Markierung mit  $^{18}\text{F}$  messbaren Aufnahme von Desoxyglukose ein Maß für die Stoffwechselaktivität. Ein noch vorhandener Glukose- bzw.  $^{18}\text{F}$ FDG- Stoffwechsel zeigt vorhandene Vitalität an. Dabei muss eine FDG- Aufnahme von mindestens 50% bezogen auf das gemessene Aktivitätsmaximum für die Klassifikation einer Region als vital vorhanden sein. Aus der Darstellung von Perfusion und Glukose- Metabolismus kann normales, gesundes Myokard von „hibernating myocardium“ und von Narbengewebe unterschieden werden. In normalem, gesundem Myokard sind sowohl Perfusion als auch FDG- Aufnahme im Normbereich. Für „hibernating myocardium“ wird auch der Begriff „mismatch“ gebraucht. Mit „hibernating myocardium“ bezeichnet man einen Zustand, bei dem zwar die Perfusion vermindert, aber die FDG- Aufnahme und damit der Metabolismus erhalten oder sogar erhöht ist. „Hibernating myocardium“ zeichnet sich aus durch kontraktile Dysfunktion und ist die Folge von „chronischer Minderperfusion“ (Watzinger 2001, S. 196). In diesen Arealen kann sich durch Revaskularisation die Kontraktionsfunktion wieder normalisieren (Haas 2000, S. 1927- 1934; Rahimtoola

1989, S. 211- 221; Watzinger 2001, S. 196). Bei Narbengewebe, dargestellt durch den „matched defect“, sind Perfusion und FDG- Aufnahme reduziert.

Die Untersuchung erfolgt bei der klinischen Fragestellung nach Vitalität stets in Ruhe.

Die Myokardszintigrafie beruht auf der Anreicherung eines flussabhängigen Radiopharmakons im Herzmuskel nach intravenöser Injektion. Das Herz wird in Abhängigkeit von Durchblutung (Mikrozirkulation) und Muskelmasse dargestellt. Die Myokardszintigrafie wird mit  $^{201}\text{Tl}$ - Chlorid oder  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Isonitrile ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MIBI) in SPECT- Technik durchgeführt. Die beiden Radiopharmaka haben unterschiedliche Anreicherungscharakteristiken.  $^{201}\text{Tl}$ - Chlorid wird nach intravenöser Injektion im Myokard angereichert, verlässt es aber dann wieder („wash- out“). Nach Verteilung in die übrigen Organe kommt es zu einer Rückverteilung (Redistribution). So spiegelt die Aktivitätsanreicherung und -verteilung im Ruhezustand ca. 30 Minuten nach Injektion die Ruheperfusion und das Vorhandensein vitaler Muskelmasse wieder.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MIBI wird in den myokardialen Mitochondrien angereichert und verbleibt dort. Grundsätzlich können Untersuchungen in Ruhe und unter Belastung erfolgen. Bei der Fragestellung der Myokardvitalität erfolgt die Untersuchung typischerweise in Ruhe. Auch antiischämische bzw. antianginöse Medikamente (Nitrate, Betablocker, Kalziumantagonisten) müssen weiter gegeben werden, wenn die Frage nach Myokardvitalität im Vordergrund steht. Bei beiden Verfahren ist ein quantitativer Vergleich verschiedener Myokardareale möglich. Speicherdefekte in Ruhe kennzeichnen Infarkte ohne Restvitalität. Bereiche mit Speicherminderungen in Ruhe, die weniger als 50% der Anreicherung in normalen Arealen betragen, werden als avital bezeichnet.

Die Stressechokardiografie wird zur Vitalitätsdiagnostik unter pharmakologischer Belastung durchgeführt. Mit dem niedrig dosierten Dobutamin- Test (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) kann dysfunktionelles, aber noch vitales Myokard erkannt werden (Bax 1999, S. 419-420). Durch die positiv inotrope Komponente des Medikaments kommt es bei erhaltener Vitalität zu einer Verbesserung der in Ruhe gestörten Wandbewegung und zu einer Steigerung der Kontraktilität mit Verkleinerung der linksventrikulären Volumina und Anstieg der Ejektionsfraktion. Bei höherer Dosierung verschlechtert sich die Wandbewegung wieder.

Ein weiteres Verfahren in der Vitalitätsdiagnostik ist die Kardio- MRT.

Die Stress- MRT- Untersuchung zur Vitalitätsdiagnostik beruht auf dem gleichen Prinzip wie die Stressechokardiografie. Auch hier wird für die pharmakologische Belastung Dobutamin verwendet. Auf cine- Aufnahmen ist eine genaue Analyse der linksventrikulären Funktionsparameter, wie Wandbewegung, systolische Wanddickenzunahme, enddiastolische Wanddicke und Ejektionsfraktion möglich (Meyer 2000, S. 340)

Seit 1984 werden magnetresonanztomografische Untersuchungen des Herzens mit Kontrastmittel durchgeführt. In der kontrastgestützten MRT lässt sich in Spätaufnahmen eine Signalanhebung, das „Late enhancement“ feststellen. Das Prinzip der kontrastgestützten MRT beruht auf der Darstellung von avitalem Myokard mit dem Late enhancement- Signal, einer Kontrastmittelanreicherung, die „mehr als einige Minuten nach Kontrastmittelgabe, z. B. mehr als 5 Minuten“ (Kim 1999, S. 1992) sichtbar wird.

## **1.2 Grundsätzliches zum Late enhancement**

In der kontrastgestützten MRT kommen Gadolinium (Gd)- haltige Kontrastmittel (Standardsubstanz Gadolinium- DTPA) zur Anwendung. Gadolinium verkürzt die  $T_1$ - Zeit der umliegenden Protonen. In  $T_1$ - gewichteten Aufnahmen erscheinen Gadolinium- reiche Regionen konzentrationsabhängig signalreich, das heißt hell. Das Kontrastmittel verteilt sich intravasal und diffundiert danach passiv durch den Extrazellularraum.

Mit den grundlegenden (patho)physiologischen Mechanismen, die zum Late enhancement führen, beschäftigten sich Kim et al. 1996 (Kim 1996, S. 3318- 3326). Sie zeigten am Tiermodell, dass in akut infarzierten Arealen die Wash in- und Wash out- Kinetik in Sinne einer Verzögerung verändert ist. Auch das Verteilungsvolumen scheint im Vergleich zu normalem Myokard erhöht zu sein. Das erhöhte Verteilungsvolumen tritt sowohl in akut als auch in chronisch infarziertem Myokard auf, bedingt durch die Zerstörung von Zellmembranen (akut) bzw. durch den Ersatz von Myokard durch fibrotisches Gewebe (chronisch). Rehwald et al. (Rehwald 2002, S. 224- 229) untersuchten am Tiermodell die Kontrastmittelkonzentration im Gewebe. Dabei stellten sie fest, dass die Gadolinium- Konzentration in den akuten und

chronisch infarzierten Regionen im Vergleich zu normalem Gewebe erhöht war, im akuten Infarkt um  $235\pm 24\%$  und im chronischen Infarkt um  $332\pm 28\%$  (Rehwald 2002, S. 227).

Weitere Studien folgten, die am Tiermodell bewiesen, dass das Late enhancement-Signal in Lokalisation und Ausdehnung histologisch gesicherten akuten (Judd 1995, S. 1902- 1910; Kim 1996, S. 3318- 3326) und chronischen (Kim 1996, S. 3318- 3326; Lauerma 2000, S. 729- 736; Pereira 2000, S. 309- 316) Infarktzone entspricht.

Diese Arbeiten legten den Grundstein für weitere intensive Forschung, die bei der klinischen Anwendung der MRT angeht. Die MRT wurde in vielen Studien (Klein 2002, S. 162- 167; Hunold 2002, S. 867- 873; Kühl 2003, S. 1341- 1348, Ramani, 1998, S. 2687- 2694; Wagner 2003, S. 372- 379) mit den in der Vitalitätsdiagnostik etablierten und in der klinischen Routine gebräuchlichen Methoden (siehe oben) verglichen. Heute wird die MRT als Alternative zu diesen Methoden diskutiert. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zu der Diskussion um den Stellenwert der MRT in der Vitalitätsdiagnostik liefern.

### **1.3 Hintergrund: Warum ist Vitalitätsdiagnostik wichtig?**

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung lassen sich Störungen der Kontraktionsfunktion sowohl in vitalen als auch in avitalen Gebieten beobachten. In Regionen mit beeinträchtigter Pumpfunktion können vitale und avitale Anteile gleichzeitig vorhanden sein. Diese zu erkennen und zu differenzieren steht im Zentrum der Vitalitätsdiagnostik am Herz.

In dysfunktionellen, aber noch vitalen Arealen kann sich durch Revaskularisation mit PTCA oder koronarer Bypassoperation die Pumpfunktion verbessern (Allman 2002, S. 1153; Haas 2000, S. 1927- 1934; Pagley 1997, S. 793- 800; Watzinger 2001, S. 196). In chronisch infarzierten Arealen dagegen ist die kontraktile Dysfunktion irreversibel. Revaskularisierende Maßnahmen führen in avitalen Regionen nicht zu einer Kontraktionsverbesserung. Diese stellen dann ein vermeidbares und überflüssiges Risiko dar, abgesehen von den Kosten.

Das Vorhandensein von vitalem Myokard ist jedoch nicht nur für die Kontraktionsfunktion von Bedeutung; es ist mit weit reichenden Auswirkungen, wie



Prognose und Überleben eines Patienten verbunden. Allman et al. (Allman 2002, S. 1151- 1158) beschäftigten sich in einer Metaanalyse mit der Frage, ob Patienten mit koronarer Herzerkrankung und linksventrikulärer Dysfunktion, bei denen noch vitales Myokard vorhanden ist, durch Revaskularisation einen Überlebensvorteil gewinnen. Bei Patienten mit vitalem Myokard war eine Revaskularisation assoziiert mit einer Reduktion der jährlichen Mortalität um 80% im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie. Auch die Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt oder einen Herzstillstand ist erhöht, wenn bei Patienten mit im PET nachgewiesenem vitalem Myokard oder „mismatch“ keine revaskularisierende Maßnahme stattfindet (Eitzman 1992, S. 559- 565). Samady et al. (Samady 1999, S. 1298- 1304) zeigten in einer Studie, dass Patienten, auch wenn sich bei vorhandenem vitalem Myokard die Kontraktionsfunktion nach Revaskularisation nicht verbesserte, dennoch von dieser Maßnahme profitieren. Der gewinnbringende Effekt der Maßnahme lag im klinischen Zustand (Angina pectoris- Symptomatik, Grad der Herzinsuffizienz) und im postoperativen Überleben (Beobachtungszeitraum von ca. 32 Monaten), unabhängig davon, ob sich nach Revaskularisation die Pumpfunktion verbesserte oder nicht. Auch wenn die Ausdehnung von vitalen Myokardanteilen für eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion nicht ausreicht, so ist die Wiederherstellung des Blutflusses in diesen Arealen durchaus von Bedeutung. Die Ursache dafür sehen Samady et al. (Samady 1999, S. 11303) in verschiedenen Mechanismen, die die Wiederherstellung des Blutflusses in vitalem Myokard bewirkt. Unter anderem werden die Dilatation des linken Ventrikels und der Prozess des Remodelling verhindert und dadurch auch das Auftreten von Arrhythmien reduziert.

Zudem weiß man, dass Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion ein höheres Risiko für perioperative Komplikationen im Rahmen einer Bypass- Operation haben (Haas 1997, S. 1693). Deshalb ist es umso wichtiger, diejenigen Patienten zu erfassen, die tatsächlich von einer Revaskularisation profitieren.

Haas et al. (Haas 1997, S. 1693- 1700) zeigten, welche wichtige Rolle die präoperative Erfassung myokardialer Vitalität spielt. Sie untersuchten die Auswirkungen, die die Auswahl von Patienten auf der Grundlage der Vitalitätsdiagnostik mit PET auf peri- und postoperative Komplikationen (Mortalität in der Hospitalphase, Einjahresüberlebensrate) hat. Von insgesamt 76 untersuchten Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion wurden 35 Patienten auf der Basis von angiografischen Befunden und klinischem Zustand für eine Bypass-

Operation ausgewählt (Gruppe A). Bei 41 Patienten sprachen zusätzlich die im PET festgestellten Vitalitätskriterien dafür, dass die Patienten von der Operation profitieren würden (Gruppe B). Die Vitalitätskriterien im PET waren erstens normaler Blutfluss mit normaler oder erhöhter FDG- Aufnahme (normal) und zweitens reduzierter Blutfluss mit erhaltener oder erhöhter FDG- Aufnahme („mismatch“). Eine FDG- Aufnahme von weniger als 50% der maximalen Aufnahme wurde als avital definiert. In der Gruppe A gab es in der Hospitalphase 4 Todesfälle, keinen jedoch in der Gruppe B. Die 12-Monate- Überlebensrate betrug in der Gruppe A 79%, und in der Gruppe B 97%. Postoperativ hatten Patienten der Gruppe B einen komplikationsloseren Verlauf. Auf der Basis dieser Daten kann man schlussfolgern, dass es durch die Vitalitätsdiagnostik mit PET möglich ist, Patienten zu identifizieren, die ein niedriges Risiko für perioperative Komplikationen und eine gute Kurzzeit-Überlebensrate haben. Im Gegensatz dazu haben Patienten, die nur auf der Basis von angiografischen und klinischen Befunden ausgewählt wurden, eine höhere Komplikations- und Mortalitätsrate.

Welche diagnostische Methode am besten geeignet ist, die von einer Operation profitierenden Patienten auszuwählen, und sowohl Pumpfunktion als auch Prognose eines Patienten nach einem Eingriff abzuschätzen, wurde viel diskutiert. In der Studie von Allman (siehe oben; Allman 2002, S. 1151- 1158) konnte zwischen PET, Thallium- Szintigrafie und Dobutamin- Echokardiografie kein Unterschied festgestellt werden bezüglich der Vorhersage des Überlebensvorteils der Patienten. Den Wert der einzelnen diagnostischen Methoden bei der Vorhersage der funktionellen Verbesserung durch Revaskularisation untersuchten Bax et al. in einer Metaanalyse (Bax 1997, S. 1451- 1460). Alle üblichen Methoden zur Vitalitätsdiagnostik, das heißt PET,  $^{99m}\text{Tc}$ - MIBI- SPECT,  $^{201}\text{Thallium}$ - Chlorid- Szintigrafie und Dobutamin- Echokardiografie wurden verglichen. Dabei kamen Bax et al. zu dem Ergebnis, dass alle Techniken in der Lage sind, Segmente mit verbesserter Kontraktilität genau zu identifizieren. Dabei überschätzt die  $^{201}\text{Thallium}$ - Szintigrafie die funktionelle Erholung und hat eine niedrigere Spezifität als alle anderen Methoden. Die Dobutamin- Echokardiografie hat die höchste Spezifität (Bax 1997, S. 1456). In der bereits erwähnten Studie von Samady et al. (Samady 1999, S. 1298- 1304) findet sich für diese Frage ein etwas anderer Ansatz. Die postoperative Funktionsverbesserung gilt als Maßstab zur Evaluierung von Methoden zur Vitalitätsdiagnostik (Samady 1999, S. 1298; Watzinger 2001, S. 196). Die Studie von Samady et al. zeigte aber, dass im

Rahmen einer Revaskularisation vitales Myokard nicht nur für die Funktionsverbesserung eine Rolle spielt. Vitales Myokard führt zu entscheidenden Vorteilen bezüglich klinischer Symptomatik und Überleben (siehe oben), auch wenn keine Funktionsverbesserung stattfindet. Die Funktionsverbesserung nach Revaskularisierung sollte deshalb nicht der einzige Maßstab für Vitalität und Vitalitätsdiagnostik sein (Samady 1999, S. 1301- 1303).

Alle diese Fragen und Überlegungen stehen hinter dem Begriff Vitalitätsdiagnostik. Die Entscheidung, ob und in welchem Ausmaß vitales Myokard bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion vorhanden ist, hat gravierende Folgen für den Gewinn aus einer revaskularisierenden Maßnahme und für die Prognose eines Patienten.

## 1.4 Zielsetzung

Bislang wurde die Stabilität und Reproduzierbarkeit des Late enhancement- Signals über einen längeren Zeitraum von Monaten nicht untersucht. Es liegen keine Studien vor, die auf eine mögliche Reversibilität des Late enhancement- Signals, zum Beispiel im Rahmen einer Revaskularisierung und Rückbildung von linksventrikulärer Dysfunktion hinweisen. Ziel der Arbeit war deshalb, an Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion den Verlauf des Late enhancement in der kontrastgestützten MRT zu beurteilen und zu prüfen, ob das Late enhancement-Signal über einen ausgedehnten Zeitraum stabil und reproduzierbar ist.

Dazu wurden Patienten mit koronarer Herzerkrankung und linksventrikulärer Dysfunktion untersucht, die zwischen den beiden MRT- Untersuchungen revaskularisiert worden waren und zusätzlich eine Kontrollgruppe ohne Eingriffe. Bei der Gruppe der revaskularisierten Patienten fand die erste Untersuchung unmittelbar vor der Revaskularisation statt. In dieser Gruppe wurde besonderes Augenmerk auf eine Subgruppe gelegt, bei denen die Revaskularisierung zu einer Verbesserung der Pumpfunktion geführt hatte. Damit sollte geprüft werden, ob das Late enhancement-Signal reversibel ist, wenn sich linksventrikuläre Dysfunktion zurückbildet.

Auch die Inter- und Intraobservervariabilität bei der Analyse des Late enhancement sollte eingeschätzt werden.

Zusätzlich wurde die regionale und globale Pumpfunktion des linken Ventrikels betrachtet und der Zusammenhang zwischen Ausmaß des Late enhancement-Signals und Pumpfunktion untersucht.

## 2. Methoden

### 2.1 Patienten

Das Einschlusskriterium für Patienten in die Studie war chronische koronare Herzerkrankung mit eingeschränkter linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion  $\leq 50\%$ ). Im Weiteren wurden zwei Gruppen von Patienten unterschieden, erstens Patienten, die konservativ therapiert wurden (im Folgenden Gruppe A genannt) und zweitens Patienten, die nach der ersten Untersuchung revaskularisiert wurden (Gruppe B).

Alle Patienten wurden zweimal in definiertem zeitlichem Abstand (siehe unten) untersucht.

Von initial 55 in die Studie eingeschlossen Patienten lehnten 15 eine zweite Untersuchung ab, drei Patienten wurden mit einem internen Kardioverter- Defibrillator versorgt und drei Patienten verstarben vor der zweiten Untersuchung. So konnten letztlich 33 Patienten zweimal untersucht werden.

Unter diesen Patienten befanden sich vier Frauen und 29 Männer (Gruppe A: 14 Männer, eine Frau; Gruppe B: 15 Männer, drei Frauen). Das durchschnittliche Alter betrug  $61 \pm 11$  Jahre (Gruppe A:  $59 \pm 12$ ; Gruppe B:  $62 \pm 9$ ).

Von den 33 untersuchten Patienten wiesen vier Patienten eine Eingefäß- KHK, drei Patienten eine Zweigefäß- KHK und 26 Patienten eine Dreigefäß- KHK auf (Gruppe A: 3 Patienten mit 1- Gefäß- KHK, 2 Patienten mit 2- Gefäß- KHK, 10 Patienten mit 3- Gefäß- KHK; Gruppe B: 1 Patient mit 1- Gefäß- KHK, 1 Patient mit 2- Gefäß- KHK, 16 Patienten mit 3- Gefäß- KHK).

Die Infarktanamnese war bei zwölf Patienten negativ (Gruppe A: 6 Patienten, Gruppe B: 6 Patienten). 21 Patienten hatten vor der ersten Untersuchung einen Myokardinfarkt (9 Patienten mit Vorderwandinfarkt, Gruppe A: 4, Gruppe B: 5; 7 Patienten mit Hinterwandinfarkt, Gruppe A: 4, Gruppe B: 3; 5 Patienten mit sowohl Vorder- als auch Hinterwandinfarkt- Gruppe A: 1, Gruppe B: 4). Der Zeitabstand zwischen dem letzten kardialen Ereignis und der ersten Untersuchung betrug mindestens vier Wochen.

Bei 22 Patienten war vor der ersten Untersuchung eine Revaskularisierung vorgenommen worden (8 Patienten mit Bypass, Gruppe A: 6, Gruppe B: 2; 11 Patienten interventionell, Gruppe A: 4, Gruppe B: 7; drei Patienten sowohl mit Bypass als auch interventionell, Gruppe A: 2, Gruppe B: 1). Auch hier betrug die Zeitdifferenz zur ersten Untersuchung mindestens vier Wochen.

Von den 33 untersuchten Patienten waren 18 nach der ersten Untersuchung revaskularisiert worden. 14 Patienten wurden durch eine Bypass- Operation, versorgt (5 Patienten mit zweifach- Bypass, 5 Patienten mit dreifach- Bypass, 3 Patienten mit vierfach- Bypass und ein Patient mit fünffach- Bypass). Bei drei Patienten erfolgte die Revaskularisation interventionell, wobei bei zwei Patienten PTCA und Implantation eines Stents, bei einem Patienten lediglich eine PTCA durchgeführt wurde. Bei diesen interventionell versorgten Patienten war jeweils nur ein Gefäß revaskularisiert worden. Bei einem Patienten fand sowohl eine operative (2- fach- Bypass) als auch interventionelle Revaskularisierung (1- fach) statt. Zwischen der Revaskularisierung und der zweiten Untersuchung lagen im Durchschnitt  $7 \pm 3$  Monate, wobei zwischen Revaskularisation und der zweiten Untersuchung ein Mindestabstand von zwei Monaten eingehalten wurde. So ergab sich zwischen den beiden Untersuchungen für die Gruppe B ein durchschnittliches Zeitintervall von  $8 \pm 3$  Monaten (Minimum 4 Monate, Maximum 14 Monate).

Weitere kardiale Ereignisse nach der Revaskularisierung zwischen den beiden Untersuchungen lagen bei den untersuchten Patienten nicht vor.

Auch bei der 15 Patienten umfassenden konservativ therapierten Patientengruppe fanden zwischen den beiden Untersuchungen keine kardialen Ereignisse statt. Bei dieser Gruppe lagen mindestens drei Monate und im Durchschnitt  $10 \pm 4$  Monate (Maximum 15 Monate) zwischen den beiden Untersuchungen.

Bezogen auf die Gesamtheit der Patienten lagen zwischen den beiden Untersuchungen durchschnittlich  $9 \pm 3$  Monate (Minimum 3 Monate, Maximum 14 Monate).

Die individuellen Patientendaten zur kardialen Anamnese aller 33 Patienten finden sich in der Tabelle 1 (Tabelle 1.1 bis 1.3) des Anhangs.

Zusätzlich wurden von jedem Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben.

11 Patienten waren an Diabetes mellitus erkrankt, 19 Patienten an Hypertonie. 9 Patienten waren Raucher, 9 Patienten Ex- Raucher. Das Profil der Risikofaktoren der einzelnen Patienten findet sich in der Tabelle 1.4 des Anhangs.

Der mögliche Einfluss dieser Faktoren auf linksventrikuläre Geometrie, Funktion und Wandbewegung und auf das Ausmaß des Late enhancement (qualitativ und quantitativ) wurde untersucht.

## **2.2 Magnetresonanztomografie**

### **MR- Geräte und Auswertungssoftware**

Die Untersuchungen wurden an zwei Magnetresonanztomografen vorgenommen:

22 Patienten wurden an einem Philips- 1,5- Tesla- Scanner (ACS NT, Philips, Niederlande) untersucht, die übrigen 11 Patienten an einem Siemens- Sonata- Magnetom (Siemens Medical Solutions, Erlangen), ebenfalls ein 1,5- Tesla- Scanner. Die beiden Untersuchungen eines jeden Patienten wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit an demselben Gerät durchgeführt.

Die Auswertung der Bilder erfolgte mit drei Programmen: Argus (Siemens Medical Solutions, Erlangen), Munich Heart (entwickelt an der nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der TU München), Mass Version 4 (Medis, Universität Leiden, Niederlande). Das Programm Argus diente zur Auswertung der Ventrikelgeometrie und -funktion der Siemens- Bilder, das Programm Munich Heart zur Auswertung von Wandbewegung und Late enhancement der Siemens- Bilder. Mit dem Programm Mass Version 4 wurden die am Philips- Gerät erzeugten Bilder ausgewertet (Ventrikelgeometrie, -funktion, Wandbewegung, Late enhancement).

### **Untersuchungsprotokoll**

Jede Untersuchung lieferte zwei Bilderserien:

Zum einen wurden cine- Bilder erzeugt, die das Herz in den verschiedenen Phasen des Herzzyklus von der Enddiastole bis zur Endsystole abbilden. Auf diese Weise

wurde der linke Ventrikel in kontinuierlichen Kurzachsenschnitten von der Herzspitze bis zur Herzbasis erfasst. Die Auswertung dieser Bilderserie erlaubt Aussagen über die Geometrie (Masse und Volumina) und über die Pumpfunktion (globale und regionale Wandbewegung und Ejektionsfraktion) des linken Ventrikels. Zum anderen wurden Aufnahmen nach Kontrastmittelapplikation durchgeführt, die über das „Late enhancement“- Signal eine Aussage über die Vitalität des linken Ventrikels ermöglichen. Hierzu wurde der linke Ventrikel erneut in Kurzachsenschnitten von der Spitze bis zur Basis in der Enddiastole abgebildet. Die Parameter zur Schichtpositionierung wurden aus den cine- Aufnahmen übernommen. So konnten später die linksventrikuläre Funktion mit Regionen der Kontrastmittelanreicherung verglichen werden.

Zusätzlich wurden Zweikammer- und Vierkammer- Blicke des linken Ventrikels angefertigt, sowohl in der cine- Darstellung als auch nach Kontrastmittelgabe. Diese erlauben eine genaue Beurteilung der Herzspitze.

Alle Aufnahmen erfolgen EKG- getriggert und in Atemanhaltenmanöver.

Die cine- Bilder wurden an beiden Scannern mittels schnellen steady- state Gradientenecho- Sequenzen erzeugt (Philips: 2D balanced ffe, TE 1,4 ms, TR 2,9 ms, Schichtdicke 8 mm, Flipwinkel 60°, räumliche Auflösung 1,4mm×1,2mm, zeitliche Auflösung 42 ms; Siemens: 2D true FISP, TE 1,5 ms, TR 1,5 ms, Schichtdicke 8 mm, Flipwinkel 65°, räumliche Auflösung 2,2mm×1,3mm, zeitliche Auflösung 35 ms).

Für die Vitalitätsuntersuchung wurde am Philips- Scanner eine schnelle 3D- Gradientenecho- Sequenz mit Inversionspuls und EPI- Faktor verwendet (Philips: TE 3,3 ms, TR 5,4 ms, TI 225-300 ms, EPI- Faktor 11, Schichtdicke 5 mm, räumliche Auflösung 1,2mm×1,2mm, Flipwinkel 15°, Akquisitionszeit 284 ms). Bei der entsprechenden Sequenz am Siemens- Gerät handelte es sich um eine steady- state- Gradientenecho- Sequenz mit Inversionspuls (Siemens: TE 1,4 ms, TR 2,4 ms TI 225-300 ms, Schichtdicke 8 mm, Flipwinkel 60°, Auflösung 3,1mm×1,6mm, Akquisitionszeit 2,1 sec).

Die einzelnen Schritte zur Bildakquisition erfolgten nach folgendem Protokoll:

Zuerst wurde die exakte Position des Herzens und die Achse des linken Ventrikels mittels Localizer- Sequenzen erfasst werden.

Im Anschluss daran wurden die cine- Sequenzen auf den Localizer- Sequenzen geplant.



Zur Darstellung des Late- enhancement- Signals wurde den Patienten das Kontrastmittel Gadolinium- DTPA (Magnevist, Schering, Deutschland) intravenös in der Dosierung 0,2 mmol pro Kilogramm Körpergewicht appliziert. Zunächst wurden 15 Minuten nach Kontrastmittel- Gabe Aufnahmen für TI- Zeiten von 250 ms, 300 ms, 350 ms und 400 ms gemacht, wobei aber jeweils nur drei Schichten dargestellt wurden. Diejenige TI- Zeit, die visuell den besten Kontrast lieferte, wurde für die Vitalitätsaufnahmen verwendet, die schließlich zur Auswertung dienten. Diese schlossen sich unmittelbar an, erfolgten also ca. 20 Minuten nach Kontrastmittel- Gabe und deckten, wie oben beschrieben, den gesamten linken Ventrikel in Kurzachsenschnitten ab.

## **2.3 Auswertung der Bilder**

### **2.3.1 Geometrie und Funktion des linken Ventrikels**

#### **Masse, Volumina, Ejektionsfraktion**

Um Masse, enddiastolisches und endsystolisches Volumen des linken Ventrikels zu erhalten, wurden cine- Kurzachsenschnitte verwendet.

Die Auswertung erfolgte mit den Programmen Mass für die Aufnahmen am Philips- Scanner und Argus für die Aufnahmen am Siemens- Scanner. Beide Programme funktionieren nach folgendem Prinzip:

Aus allen abgebildeten Phasen mussten die beiden Phasen ausgesucht werden, in denen sich das Herz in der Enddiastole und in der Endsystole befand. Für diese beiden Phasen wurden von der Herzspitze bis zur Herzbasis auf allen Schichten Endo- und Epikard konturiert (Region of interest). Für den am weitesten basisnah gelegenen Schnitt, der noch miteinbezogen wurde galt, dass noch mindestens 50% Myokard vorhanden sein mussten. Zur Herzspitze hin wurden die Konturen so weit gezeichnet, so lange die Spitze sichtbar war.

Aus diesen eingezeichneten Konturen wurden Masse, enddiastolisches und endsystolisches Volumen und Ejektionsfraktion des linken Ventrikels errechnet.

## Wandbewegung

Die qualitative Auswertung der Wandbewegung wurde an cine- Bildern mithilfe der Programme Mass und Munich Heart vorgenommen.

Die Wandbewegung wurde für jedes Herz anhand von drei repräsentativen Schichten beurteilt, d. h. an einem spitzennahem, an einem äquatorialen und an einem basisnahen Schnitt. Es wurde darauf geachtet, dass bei den beiden Untersuchungen eines Patienten jeweils die gleichen Schichthöhen verwendet wurden. Jede der Schichten wurde zur Beurteilung in Segmente eingeteilt. Hierzu wurde ein 33- Segment- Modell verwendet, das aus dem 17 (16+1)- Segment-Modell der American Society of Nuclear Cardiology (ASNC) durch Verdopplung der Segmentanzahl ( $2 \times 16 + 1$ ) abgeleitet wurde. Dies ist vor allem für die Beurteilung des Late- enhancement- Signals (siehe unten) von Vorteil, da dieses im 33- Segment-Modell sehr viel genauer beurteilt werden kann.

So erhielt man für die spitzennahe Schicht acht Segmente, für die äquatoriale und die basisnahe Schicht jeweils 12 Segmente. Die Herzspitze wurde in einem Längsachsenschnitt beurteilt und mit der Segmentnummer 1 bezeichnet. Der spitzennahe Schnitt wurde gekennzeichnet durch die Segmente 2 bis 9, der äquatoriale Schnitt durch die Segmente 10 bis 21 und der basisnahe Schnitt durch die Segmente 22 bis 33. Das 33- Segment- Modell ist in der Abbildung 1 des Anhangs dargestellt. So ergaben sich pro Untersuchung 33 Segmente und für die Gesamtheit der 33 Patienten 1089 Segmente jeweils für die erste und die zweite Untersuchung. Um die Vergleichbarkeit der Aufnahmen zu gewährleisten, muss jedes Segment mit seiner definierten Nummer in jedem Herz an der gleichen Stelle liegen. Dazu wurde ein Referenzpunkt festgelegt: die inferiore Schnittstelle zwischen linkem und rechtem Ventrikel. An diesem Punkt beginnt auf jeder Schicht die Nummerierung der Segmente und läuft dann in Richtung Ventrikelseptum fort (siehe ebenfalls Abbildung 1 des Anhangs).

Die Beurteilung eines jeden der 33 Segmente erfolgte anhand eines Scores von 0 bis 3, der folgendermaßen definiert ist:

- 0: normale Wandbewegung
- 1: leichte Hypokinesie
- 2: schwere Hypokinesie
- 3: Akinesie oder Dyskinesie.

Durch die einzelne Beurteilung und genau definierte Lokalisation eines jeden Segments war es möglich, zum einen die Wandbewegung der beiden Untersuchungen, zum anderen die Wandbewegung mit dem Late enhancement, das ebenfalls für jedes Segment bestimmt wurde (siehe unten) zu vergleichen.

Zusätzlich wurde für jeden Patienten für jede Untersuchung aus den 33 Segmenten ein Summenwert der Wandbewegung gebildet, der zwischen 0 und 99 (33x3) liegen kann. Die einzelnen Segmente spiegeln somit die regionale Wandbewegung wieder, der Summationsscore ist ein Parameter für die globale Pumpfunktion.

### **2.3.2 Late enhancement- Signal**

#### **Qualitative Beurteilung des Late enhancement**

Für die qualitative Beurteilung des Late enhancement wurden die nach Kontrastmittelgabe zur Vitalitätsdiagnostik angefertigten Bilder und die Programme Mass und Munich Heart verwendet.

Die qualitative Beurteilung des Late enhancement wurde, analog der Auswertung für die Wandbewegung, für jedes Herz an drei Schichten vorgenommen, d. h. wieder an einem spitzennahem, an einem äquatorialen und an einem basisnahen Schnitt. Auch hier sollten die bei den beiden Untersuchungen eines Patienten gewählten Schichthöhen identisch sein. Die Einteilung in 33 Segmente erfolgte genau so wie bei der Auswertung der Wandbewegung bereits beschrieben (siehe ebenfalls Abbildung 1 des Anhangs).

Beim Ausmaß des Late enhancement wurde grundsätzlich unterschieden zwischen subendokardial und transmural. Für jedes der 33 Segmente wurde dann folgender Beurteilungs- Score angewendet:

0: kein Late enhancement sichtbar

1: subendokardiales Enhancement

2: transmurale Ausdehnung des Late enhancement.

Durch diese Analyse wurde jedes Segment mit dem entsprechenden Segment der Follow- up- Untersuchung vergleichbar und, wie schon erwähnt, mit dem analogen Segment der Wandbewegungsanalyse. Zusätzlich ließ sich auch hier für jede der beiden Untersuchungen eines Patienten die Summe aus allen 33 Segmenten bilden,

eine weitere Maßzahl für das Ausmaß des Late enhancement am linken Ventrikel. In der Summe konnten sich Werte zwischen 0 und 66 ( $33 \times 2$ ) ergeben.

Jedes Segment wurde von zwei unabhängigen Untersuchern und zusätzlich von einem der Untersucher zu einem späteren Zeitpunkt ein zweites Mal beurteilt, um die Interobserver- und Intraobserver- Variabilität zu ermitteln.

### **Quantitative Auswertung des Late enhancement**

Zur quantitativen Auswertung des Late enhancement- Signals wurden die nach Kontrastmittelgabe für die Vitalitätsdiagnostik angefertigten Bilder verwendet.

Diese Form der Auswertung war zum einen möglich mit dem Programm Mass für die mit dem Philipps- Gerät erzeugten Bilder, zum anderen mit dem Programm Munich Heart für die Bilder des Siemens- MRT.

Ziel dieser Form der Auswertung des Late enhancement- Signals war es, den Anteil des Late enhancement- Signals am linken Ventrikel zu quantifizieren.

Dazu mussten zunächst, ähnlich wie bei der Analyse der Ventrikelgeometrie, die Konturen von Endokard und Epikard des linken Ventrikels gezeichnet werden, um ein Maß für die Größe, das heißt für die Masse und das Volumen des linken Ventrikels zu bekommen. Im Gegensatz zu den cine- Kurzachsenschnitten für die Analyse der Ventrikelgeometrie liegen die Schichten bei den Bildern zur Beurteilung des Late enhancement in nur einer Phase, nämlich in der Enddiastole vor. Für den am weitesten basisnah gelegenen Schnitt, der noch miteinbezogen wurde, galten die gleichen Kriterien wie für die Analyse der Ventrikelgeometrie, d. h. vom Umfang des Ventrikels, den man mit den Konturen beschreibt, müssen mindestens 50 % aus Myokard bestehen. Die Anwendung derselben Kriterien für beide Arten der Auswertung erschien aus Gründen der Vergleichbarkeit sinnvoll. In einem zweiten Schritt wurde eine „region of interest“ (roi) um das Areal des linken Ventrikels eingezeichnet, welches dem visuellen Eindruck nach ein Late enhancement zeigte. Die roi definierte somit den Massen- bzw. Volumenanteil, den die Signalanhebung am linken Ventrikel einnahm. Anschließend wurde dieser Massen- bzw. Volumenanteil in Bezug gesetzt zur Gesamtmasse bzw. zum Gesamtvolumen des linken Ventrikels, welche man durch die zuvor definierten endo- und epikardialen

Konturen erhielt. Daraus ergab sich quantitativ der prozentuale Anteil des Late enhancement- Signals am linken Ventrikel.

## 2.4 Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mit SPSS, StatView und Microsoft Excel durchgeführt.

Für alle kardinal- und ordinalskalierten Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung bzw. Range (Spannweite) angegeben. Nominal- und ordinalskalierte Zahlen wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Für den Vergleich von Gruppe A und B (zwei unabhängige Stichproben) wurde der Mann-Whitney- U- Test, für den Vergleich zwischen erster und zweiter Untersuchung (zwei abhängige Stichproben) der Wilcoxon- Signed Rank- Test verwendet.

Die Summationsscores und die quantitative Auswertung des Late enhancement- Signals der beiden MRT- Untersuchungen wurden anhand des Spearman- Korrelationskoeffizienten verglichen.

Zur Analyse von Reproduzierbarkeit und Stabilität des Late enhancement- Signals wurde der Konkordanzindex kappa berechnet, und zwar für die Gesamtheit der Segmente (1089 Segmente), für die Gruppe A (495 Segmente) und für die Gruppe B (594 Segmente). Der Konkordanzindex kappa kann zwischen 0 (fehlende Übereinstimmung) und 1 (völlige Übereinstimmung) variieren. In der Praxis gelten kappa- Werte größer 0,61 als hoher Übereinstimmungsstandard, bei dem Daten als reproduzierbar angesehen werden können.

Für die Analyse von Intra- und Interobservervariabilität wurde ebenfalls die kappa- Statistik angewendet. Die Berechnung der Intraobservervariabilität erfolgte aus der qualitativen Segmentanalyse des Late- enhancement- Signals von 726 Segmenten (Gruppe A: 426, Gruppe B: 297). Die Interobservervariabilität wurde an ebenfalls an 726 Segmenten geprüft (Gruppe A: 426, Gruppe B: 297).

Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. P- Werte kleiner 0,05 wurden als statistisch signifikant erachtet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Geometrie und Funktion des linken Ventrikels

In Tabelle 1 sind die Mittelwerte von enddiastolischem Volumen, endsystolischem Volumen, Ejektionsfraktion (EF) und Masse des linken Ventrikels dargestellt, und zwar jeweils für die Gesamtheit der Patienten, die Gruppe der nicht revaskularisierten (Gruppe A) und die Gruppe der revaskularisierten (Gruppe B) Patienten. Die einzelnen Werte der 33 Patienten befinden sich in den Tabellen 2.1 und 2.2 des Anhangs.

	ED- Volumen (ml)		ES- Volumen (ml)		EF (%)		LV- Masse (g)	
	MR 1	MR 2	MR 1	MR 2	MR 1	MR 2	MR 1	MR 2
gesamt	242±64	231±60	173±57	159±56	29±7	32±8	135±33	131±26
Gruppe A	251±72	238±67	176±67	164±60	31±8	32±8	136±35	139±30
Gruppe B	234±57	225±55	170±49	156±54	28±6	32±8	133±32	125±22

Tabelle 1: Mittelwerte

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung unterschieden sich Gruppe A und B bezüglich enddiastolischem Volumen, endsystolischem Volumen, Ejektionsfraktion und linksventrikulärer Masse nicht signifikant (jeweils  $p \geq 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test).

Die Betrachtung der Parameter innerhalb einer Gruppe im Verlauf (Wilcoxon Signed Rank-Test) ergab einen signifikanten Anstieg der EF ( $p=0,026$ ) und eine signifikante Abnahme der linksventrikulären Masse ( $p=0,048$ ) in der Gruppe der revaskularisierten Patienten. Signifikant waren außerdem der Abfall des endsystolischen Volumens ( $p=0,038$ ) und der Anstieg der EF ( $p=0,014$ ) bezogen auf alle Patienten. Die übrigen Veränderungen der Parameter zwischen der ersten und zweiten Untersuchung waren statistisch nicht signifikant ( $p \geq 0,05$ ).

## 3.2 Qualitative Auswertung des Late enhancement

### 3.2.1 Segmentanalyse

Die qualitative Beurteilung des Late enhancement- Signals erfolgte an 1089 Segmenten (Gruppe A: 495 Segmente, Gruppe B: 594 Segmente). Die Werte der einzelnen Segmente aller Patienten befinden sich in Tabelle 3 des Anhangs (Patient 1 bis 33).

In Tabelle 2 sind die Häufigkeiten (absolut und relativ) der Segmente ohne Signalanhebung und der Segmente mit subendokardialem und transmuraalem Late enhancement- Signal dargestellt, jeweils für die erste Untersuchung und die Verlaufskontrolle.

		MR1		MR2	
		Häufigkeit		Häufigkeit	
		absolut	in Prozent	absolut	in Prozent
LE- Score					
gesamt	0	693	64%	696	64%
	1	250	23%	236	22%
	2	146	13%	157	14%
Gruppe A	0	343	70%	338	68%
	1	76	15%	68	14%
	2	76	15%	89	18%
Gruppe B	0	350	59%	358	60%
	1	174	29%	168	28%
	2	70	12%	68	12%

Tabelle 2: Häufigkeiten (absolut und in %) der LE- Scores 0, 1, 2

In beiden Gruppen zeigte ein Großteil der Segmente kein Late enhancement- Signal. In der Gruppe A waren die Häufigkeiten der Segmente mit subendokardialem und transmuraalem Late enhancement annähernd gleich verteilt. In der Gruppe B waren die Segmente mit subendokardialem Late enhancement häufiger als die mit transmuraalem.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der in der ersten und zweiten Untersuchung übereinstimmend beurteilten Segmente.

In der Tabelle wird differenziert, wie viele Segmente übereinstimmend mit den Scores 0, 1 und 2 beurteilt wurden. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf

die in der ersten Untersuchung mit diesem Score beurteilten Segmente. So wurden zum Beispiel innerhalb der Gruppe A 94% der Segmente, die in der ersten Untersuchung mit „0“ beurteilt wurden, in der zweiten Untersuchung erneut mit „0“ beurteilt.

LE- Score	0		1		2		
	Übereinstimmung	absolut	in %	absolut	in %	absolut	in %
gesamt		637	92%	162	65%	111	76%
Gruppe A		323	94%	40	53%	61	80%
Gruppe B		314	90%	122	70%	50	71%

Tabelle 3: Häufigkeiten (absolut und in %) der übereinstimmend beurteilten Segmente

Von den insgesamt 1089 Segmenten erhielten 910 Segmente (entspricht 84 % aller Segmente) in der ersten und zweiten Untersuchung identische Late enhancement-Scores. In der Gruppe A waren es 424 von 495 (86%), in der Gruppe B 486 von 594 (82 %). Zudem zeigt die Tabelle, dass die Übereinstimmung am deutlichsten bei den Scores „0“ und „2“ war, während sich bei dem Score „1“ die größten Variabilitäten zeigten.

Dieses hohe Maß an Übereinstimmung und somit gute Reproduzierbarkeit des Late enhancement- Signals bestätigte die kappa- Analyse, in die alle 1089 Segmente beider Untersuchungen einbezogen wurden und deren Ergebnisse sich in Tabelle 5 finden.

	$\kappa$ - Wert	p- Wert
gesamt	0,686	<0,001
Gruppe A	0,700	<0,001
Gruppe B	0,669	<0,001

Tabelle 4: Reproduzierbarkeit: kappa- Statistik

Alle  $\kappa$ - Werte waren größer als 0,61, so dass die Daten als reproduzierbar angesehen werden können.

Zusätzlich wurden Übereinstimmung und kappa- Analyse auch für eine Subgruppe der revaskularisierten Patienten mit verbesserter Pumpfunktion durchgeführt (Gruppe B ohne Patienten 16, 22, 27). 82% der Segmente (407 von 495) wurden in beiden



Untersuchungen übereinstimmend beurteilt. Der errechnete Konkordanzindex kappa lag bei 0,68. Somit lässt sich kein Unterschied zu den Gruppen A und B feststellen.

Die Abbildungen 2 bis 5 des Anhangs zeigen Bildbeispiele für die Stabilität des Late enhancement- Signals, sowohl für die Gruppe A als auch für die Gruppe B. Dargestellt sind jeweils erste und zweite Untersuchung auf Kurzachsenschnitten bzw. im Zweikammer- und Vierkammer- Blick.

Aus Tabelle 5 ist zu entnehmen, wie die einzelnen Segmente im Verlauf beurteilt wurden.

		LE- Score MR2			Summe
		0	1	2	
LE- Score MR1					
gesamt	0	637	47	9	693
	1	51	162	37	255
	2	8	27	111	146
Gruppe A	0	323	17	3	343
	1	11	40	25	76
	2	4	11	61	76
Gruppe B	0	314	30	6	350
	1	40	122	12	174
	2	4	16	50	70

Tabelle 5: Beurteilung der Segmente im Verlauf

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Häufigkeits- und kappa- Analysen zeigt die Tabelle, dass sich die Beurteilung eines Großteils der Segmente im Verlauf nicht änderte. In der Gruppe A erhielten 323 von 343 Segmenten mit dem Late enhancement- Score 0, 40 von 76 Segmenten mit dem Late enhancement- Score 1 und 61 von 76 Segmenten mit dem Late enhancement- Score 2 in beiden Untersuchungen die gleiche Bewertung. In der Gruppe B waren es von den 314 von 350 Segmenten mit dem Score 0, 122 von 174 Segmenten mit dem Score 1 und 50 von 70 Segmenten mit dem Score 2.

Es ist anzumerken, dass sich in beiden Gruppen Segmente befanden, die sich im Verlauf „verschlechterten“, das heißt, die in der ersten Untersuchung mit 0, dann mit 1 oder 2, beziehungsweise in der ersten Untersuchung mit 1, in der zweiten Untersuchung mit 2 beurteilt wurden. In der Gruppe A haben sich insgesamt 45 Segmente „verschlechtert“ (17 Segmente von 0 auf 1, 3 Segmente von 0 auf 2, 25

Segmente von 1 auf 2), in der Gruppe B 48 Segmente (30 von 0 auf 1, 6 Segmente von 0 auf 2, 12 Segmente von 1 auf 2). Bezogen auf die Gesamtheit der Segmente waren dies aber nur 9% in der Gruppe A und 8% in der Gruppe B.

Umgekehrt gab es auch Segmente, die sich im Late enhancement- Score von 1 auf 0 (51 Segmente, A:11, B: 40), von 2 auf 1 (27 Segmente, A: 11, B: 16) und von 2 auf 0 (8 Segmente, A: 4, B: 4) „verbessert“ haben. In Prozent ausgedrückt waren dies 5% in der Gruppe A und 10% in der Gruppe B.

### 3.2.2 Summationsscores

Zusätzlich wurde für jeden Patienten und jede Untersuchung ein Summationsscore aus den Late enhancement- Scores der 33 Segmente gebildet. Die Summationsscores der einzelnen Patienten befinden sich in Tabelle 2.2 des Anhangs. Die Mittelwerte aus den Summationsscores der 33 Patienten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

	LE- Summationsscore	
	MR 1	MR 2
gesamt	16 ±10	17 ±11
Gruppe A	15 ±13	16 ±13
Gruppe B	17 ±7	17 ±8

Tabelle 6: Mittelwerte der Summationsscores

Die Werte der Summationsscores zeigten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,426$ ).

Die Veränderung des Late enhancement- Summationsscores um einen Punkt in der Gruppe der nicht revaskularisierten Patientengruppe war statistisch nicht signifikant ( $p=0,182$ ). Bei der revaskularisierten Gruppe blieb der Score gleich.

Diagramm 1 zeigt eine Gegenüberstellung der Summationsscores der ersten und zweiten Untersuchung. Hierfür ergaben sich Korrelationskoeffizienten von 0,938 für beide Gruppen, 0,979 für Gruppe A und 0,857 für Gruppe B ( $p$ - Wert jeweils  $<0,001$ ). Analog zu den übrigen Ergebnissen zeigt das Diagramm und die dazu berechneten Korrelationskoeffizienten einen engen Zusammenhang zwischen den Late enhancement- Scores der beiden Untersuchungen.

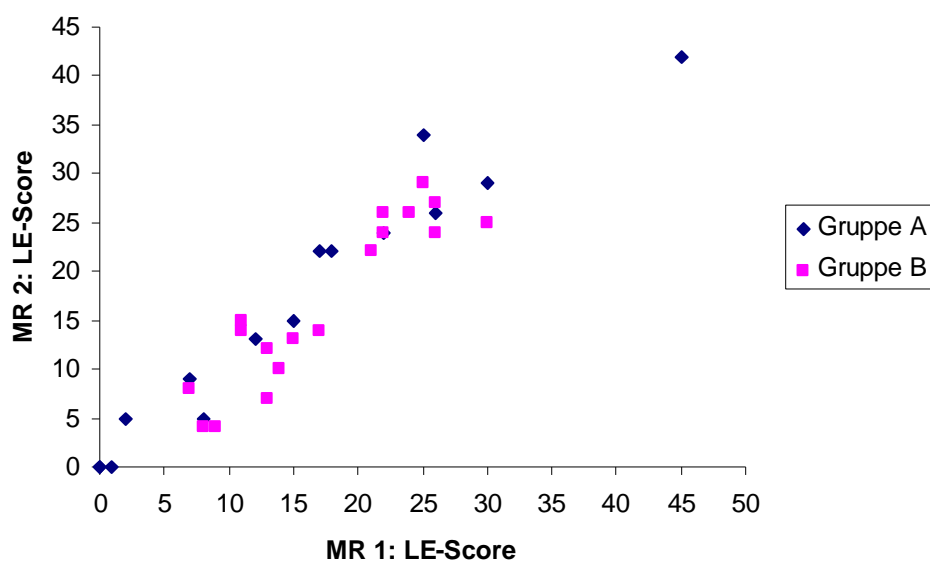


Diagramm 1: Korrelation der Summationsscores

### 3.2.3 Inter- und Intraobserver- Variabilität

Inter- und Intraobserver- Variabilität wurden jeweils an 726 Segmenten geprüft (Gruppe A: 426, Gruppe B: 297).

Tabelle 7 zeigt die übereinstimmenden Segmente und die Ergebnisse der für die 726 Segmente durchgeführten kappa –Analyse.

	Interobservervariabilität		Intraobservervariabilität	
	Übereinstimmung	$\kappa$ - Wert	Übereinstimmung	$\kappa$ - Wert
gesamt	88,2%	0,776*	92,6%	0,863*
Gruppe A	88,0%	0,739*	93,4%	0,856*
Gruppe B	88,2%	0,815*	92,3%	0,869*

Tabelle 7: Inter- und Intraobservervariabilität; \*  $p < 0,001$ 

Alle kappa- Werte waren statistisch hochsignifikant, während zwischen den kappa- Werten der Gruppen A und B keine statistisch signifikanten Unterschiede bestanden.

Sowohl das Ausmaß der übereinstimmenden Segmente als auch die kappa- Werte, die alle über 0,61 liegen, belegten gute Reproduzierbarkeit innerhalb eines Untersuchers und zwischen den Untersuchern.

### 3.3 Quantitative Auswertung des Late enhancement

Die quantitative Auswertung des Late enhancement lieferte für jede Untersuchung den prozentualen Anteil des Narbengewebes am linken Ventrikel. Die einzelnen Werte der 33 Patienten zeigt Tabelle 2.2 des Anhangs. Die Mittelwerte aus beiden Gruppen sind in Tabelle 8 aufgeführt.

	LE in % LV	
	MR 1	MR 2
gesamt	22 ±15	21 ±15
Gruppe A	22 ±20	20 ±18
Gruppe B	23 ±11	22 ±12

Tabelle 8: Mittelwerte der quantitativen Auswertung des Late enhancement

Zwischen Gruppe A und Gruppe B bestand bei keiner der Untersuchungen ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,527$  für MR1 und  $p=0,406$  für MR2).

Die geringen Unterschiede zwischen erster und zweiter Untersuchung, die bei der Gruppe A ein Prozent und bei der Gruppe B zwei Prozent betragen, erwiesen sich als statistisch nicht signifikant ( $p=0,055$  für Gruppe A und  $p=0,600$  für Gruppe B).

Somit ergab auch die quantitative Auswertung, ebenso wie die qualitative Analyse des Late enhancement, ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchungen. Dies galt insbesondere auch für Gruppe B und eine Subgruppe von Patienten der Gruppe B, die eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion aufwiesen (Gruppe B ohne 16, 22, 27). Für diese Subgruppe erhielt man für den prozentualen Anteil des Narbengewebes am linken Ventrikel folgende Mittelwerte:  $23 \pm 11\%$  für MR1 und  $22 \pm 12$  für MR2. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied des Late enhancement- Signals zwischen MR1 und MR2 und auch nicht zu den Gruppen A und B.

Die Korrelation der Werte von MR1 und MR2 ist in Diagramm 2 dargestellt. Für die Korrelationskoeffizienten ergaben sich 0,986 (beide Gruppen), 0,993 (Gruppe A) und

0,967 (Gruppe B). Die entsprechenden p- Werte waren hochsignifikant (jeweils < 0,001). Daraus ließ sich ebenfalls ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen den Werten der ersten und zweiten Untersuchung ableiten.

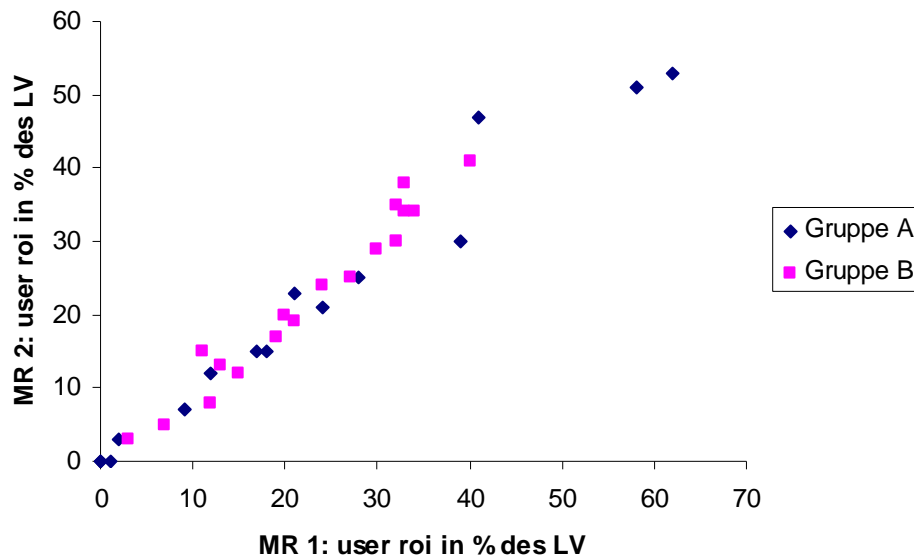


Diagramm 2: Korrelation der quantitativen Auswertung des Late enhancement

Die graphische Darstellung belegt das Konstantbleiben des Narbengewebes für die beiden Untersuchungen eines jeden Patienten.

### 3.4 Wandbewegung

Insgesamt wurden, wie zur Beurteilung des Late enhancement- Signals, 1089 Segmente ausgewertet (495 Gruppe A, 594 Gruppe B). Tabelle 3 des Anhangs zeigt, wie jedes der 1089 Segmente beurteilt wurde.

Tabelle 9 gibt die absoluten und relativen (bezogen auf 1089 Segmente für beide Gruppen, auf 495 Segmente für Gruppe A und auf 594 Segmente für Gruppe B) Häufigkeiten wieder, mit denen die Segmente in den beiden Untersuchungen jeweils als normokinetisch (0), gering hypokinetisch (1), deutlich hypokinetisch (2) und akinetisch/dyskinetisch (3) gewertet wurden.

		MR1		MR2	
		absolut	in Prozent	absolut	in Prozent
WB- Score					
gesamt	0	273	25%	311	29%
	1	238	22%	233	21%
	2	300	28%	285	26%
	3	278	26%	260	24%
Gruppe A	0	126	25%	118	24%
	1	107	22%	117	24%
	2	127	26%	130	26%
	3	135	27%	130	26%
Gruppe B	0	147	25%	193	32%
	1	131	22%	116	20%
	2	173	29%	155	26%
	3	143	24%	130	22%

Tabelle 9: Häufigkeiten (absolut und in %) der WB- Scores 0, 1, 2, 3

Ein Blick auf die Verteilung der Häufigkeiten zeigt, dass bei der Gruppe A die Scores 0, 1, 2 und 3 relativ gleichmäßig verteilt waren und sich diese Verteilung bei der zweiten Untersuchung kaum verändert hat. Bei der Gruppe B war bei der ersten Untersuchung die Verteilung ebenfalls relativ ausgewogen. Allerdings nahm in der zweiten Untersuchung die Häufigkeit der normokinetischen Segmente um 7% auf 32% zu, die Häufigkeit der Segmente mit jeglicher Form von Wandbewegungsstörungen (Score 1, 2, 3) nahm ab.

Aus der Tabelle 10 lässt sich entnehmen, wie die Wandbewegung der 1089 Segmente im Verlauf beurteilt wurde.

		WB- Score MR2			
		0	1	2	3
WB- Score MR1					
gesamt	0	202	37	25	9
	1	66	135	24	13
	2	34	50	194	22
	3	9	11	42	216
Gruppe A	0	87	15	20	4
	1	21	68	12	6
	2	8	28	79	12
	3	2	6	19	108
Gruppe B	0	115	22	5	5
	1	45	67	12	7
	2	26	22	115	10
	3	7	5	23	108

Tabelle 10: Beurteilung der Segmente im Verlauf

Insgesamt blieben 747 Segmente (69%) in der Bewertung gleich (A: 342, B: 405). In beiden Gruppen gab es sowohl Segmente die sich verbesserten (Gruppe A: 84 Segmente/17%, Gruppe B: 128 Segmente/22%) als auch solche, die sich verschlechterten (Gruppe A: 69 Segmente/14%, Gruppe B: 61 Segmente/10%). In der Gruppe der revaskularisierten Patienten war also eine stärkere Tendenz zur Verbesserung in der Wandbewegung zu verzeichnen.

Die Analyse der Wandbewegung in Zusammenschau mit der qualitativen Beurteilung des Late enhancement ist weiter unten dargestellt (siehe Punkt 3.6).

Zudem wurde für jeden Patienten und jede Untersuchung ein Summationsscore aus den einzelnen Wandbewegungs- Scores der 33 Segmente gebildet. Die Summationsscores der 33 Patienten finden sich in der Tabelle 2.2 des Anhangs. Die Mittelwerte aus den Summationsscores der Patienten zeigt Tabelle 11.

	Wandbewegungsscore	
	MR 1	MR 2
gesamt	51 ±16	48 ±16
Gruppe A	51 ±20	51 ±16
Gruppe B	50 ±13	45 ±16

Tabelle 11: Mittelwerte der Summationsscores

Weder die Unterschiede der Scores zwischen den Gruppen bei der ersten Untersuchung noch die Veränderungen innerhalb einer jeden Gruppe zwischen den beiden Untersuchungen waren statistisch signifikant (jeweils  $p \geq 0,05$ ).

Im Verlauf war für die Gruppe A keine Veränderung im Wandbewegungs- Score festzustellen, in der Gruppe B eine Tendenz zur Verbesserung der Wandbewegung um fünf Score- Punkte, die aber das Signifikanzniveau nicht erreichte ( $p=0,102$ ).

### 3.5 Vergleich von Wandbewegung und Late enhancement

Die folgende Segmentanalyse (Tabelle 12) zeigt die qualitative Beurteilung des Late enhancement und der Wandbewegung für alle 1089 Segmente in beiden MR- Untersuchungen.

		WB- Score MR1				WB- Score MR2			
		0	1	2	3	0	1	2	3
LE- Score									
gesamt	0	256	188	174	75	278	179	173	66
	1	14	36	100	100	28	43	85	80
	2	3	14	26	103	5	11	27	114
Gruppe A	0	119	90	91	43	110	97	94	37
	1	5	10	25	36	7	13	22	26
	2	2	7	11	56	1	7	14	67
Gruppe B	0	137	98	83	32	168	82	79	29
	1	9	26	75	64	21	30	63	54
	2	1	7	15	47	4	4	13	47

Tabelle 12: Beurteilung von Wandbewegung und Late enhancement

Für beide Gruppen zeigte sich, dass - wie zu erwarten- mit steigendem Late enhancement- Score auch die Zahl der dysfunktionellen Segmente zunahm:

Von allen Segmenten mit transmuralen Late enhancement (Score 2; 146 Segmente) wiesen bei der ersten Untersuchung lediglich 12% (17 Segmente) *keine* Wandbewegungsstörung bzw. nur eine geringgradige Hypokinesie auf, 88% (129 Segmente) dagegen eine deutliche Hypokinesie/Akinesie/Dyskinesie (Wandbewegungs- Score 2 oder 3). Umgekehrt zeigten von allen Segmenten *ohne* Late enhancement 64% der Segmente (444 von 693) *keine* Wandbewegungsstörungen oder nur eine leichte Hypokinesie und 36% (249 von



693) eine schwere Hypokinesie/Akinesie/Dyskinesie. Diese Beobachtung war für beide Gruppen und für beide Untersuchungen ähnlich.

Tabelle 13 zeigt die Veränderung der Wandbewegung zwischen erster und zweiter Untersuchung in Abhängigkeit des Late enhancement- Scores bei der ersten Untersuchung.

		Verbesserung		keine Veränderung		Verschlechterung	
		absolut	in %	absolut	in %	absolut	in %
LE- Score							
gesamt	0	159	23%	429	62%	105	15%
	1	46	18%	186	74%	18	8%
	2	7	5%	132	90%	7	5%
Gruppe A	0	65	19%	221	64%	57	17%
	1	14	18%	54	71%	8	11%
	2	5	7%	67	88%	4	5%
Gruppe B	0	94	27%	208	59%	48	14%
	1	32	18%	132	76%	10	6%
	2	2	3%	65	93%	3	4%

Tabelle 13: Veränderung der Wandbewegung im Verlauf

Die Tabelle zeigt: Je niedriger der Late enhancement- Score ausfiel, umso eher zeichnete sich eine Verbesserung im Wandbewegungsscore in der zweiten Untersuchung ab.

Umgekehrt ist aus Tabelle 13 zu entnehmen: Mit zunehmendem Wert des Late enhancement- Scores stieg auch der Anteil der Segmente ohne Veränderung im Wandbewegungs- Score: Unter den Segmenten mit dem Late enhancement- Score „0“ waren 62% (429 Segmente) mit unveränderter Wandbewegung, unter den Segmenten mit dem Score „1“ 74% (186 Segmente) und unter den Segmenten mit dem Score „2“ 90% (67 Segmente).

Betrachtete man alle Segmente mit transmuralen Late enhancement (146 Segmente), so zeigten 5% (7 Segmente) eine Verbesserung und 5% (7 Segmente) eine Verschlechterung im Wandbewegungs- Score. Insgesamt war aber festzustellen, dass von diesen Segmenten 71% (10 Segmente von 14) nur geringfügige Veränderungen zeigten, die sich am hypo- dysfunktionellen Ende der Bewertungsskala abspielten (Veränderungen zwischen Wandbewegungs- Scores „2“ und „3“).

### 3.6 Analyse der Risikofaktoren

Von jedem Patienten wurden die Risikofaktoren Diabetes mellitus, Hypertonie und Nikotinabusus erhoben und der mögliche Einfluss dieser Faktoren auf linksventrikuläre Geometrie, Funktion und Late enhancement untersucht.

Dazu wurden die Patienten in Abhängigkeit davon, ob ein definierter Risikofaktor vorhanden war oder nicht, in zwei Gruppen eingeteilt. Innerhalb jeder Gruppe wurden für folgende Parameter Mittelwerte und Standardabweichung errechnet: linksventrikuläre Masse, enddiastolisches Volumen, endsystolisches Volumen, Ejektionsfraktion, Wandbewegungsscore, Late enhancement-Score und Late enhancement in Prozent des linken Ventrikels. So konnten alle diese Parameter in Abhängigkeit von den Risikofaktoren verglichen werden.

Es zeigte sich für alle Parameter, dass zwischen den Gruppen mit und ohne Risikofaktor kein signifikanter Unterschied bestand ( $p$  jeweils  $>0,05$ ). Die einzige Ausnahme bildete die linksventrikuläre Masse zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung, die sich in der Gruppe der Nichtraucher signifikant von der der Raucher unterschied.

Wegen zu geringer Fallzahlen sind die Ergebnisse und Aussagen bezüglich der Risikofaktoren nur eingeschränkt verwertbar und werden deshalb in der Diskussion nicht erneut aufgegriffen.

## 4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass das Late enhancement- Signal in der kontrastmittelgestützten MRT bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion über einen ausgedehnten Zeitraum reproduzierbar ist. Dies gilt sowohl für Patienten ohne zwischenzeitliche Revaskularisierung als auch für die zwischen den MRT- Aufnahmen revaskularisierten Patienten. Somit kann das Late enhancement- Signal als spezifischer Parameter für eine irreversible Gewebsschädigung angesehen werden.

Der hohe Grad an Reproduzierbarkeit stützt sich dabei sowohl auf die enge Übereinstimmung qualitativer segmentaler und patientenbezogener Vergleiche als auch auf den quantitativen Vergleich des Ausmaßes des Late enhancement- Signals von zwei MRT- Untersuchungen.

Die niedrige Inter- und Intraobservervariabilität belegt zudem, dass es sich bei dem kontrastmittelgestütztem MRT zur Beurteilung der Vitalität anhand des Late enhancement- Signals um eine robuste Methode handelt, die für den täglichen Routinebetrieb tauglich erscheint.

Die zusätzlich durchgeführte Beurteilung der Wandbewegung zeigte, dass mit zunehmender Transmuralität der Kontrastmittelanreicherung häufiger eine ebenfalls zunehmende regionale Dysfunktion vorlag. Außerdem waren Verbesserungen der Wandbewegung von der Ausdehnung des Late enhancement abhängig. Diese Zusammenhänge zwischen Funktion des linken Ventrikels und Ausmaß des Late enhancement belegen zum einen die Plausibilität der Ergebnisse. Zum anderen weisen sie auf die Möglichkeit hin, anhand des Late enhancement- Signals Aussagen über Funktion und Vitalität des Herzens und potentielle Verbesserungen der Pumpfunktion nach Revaskularisation zu machen, was bereits in mehreren Studien gezeigt wurde.

#### 4.1 Charakterisierung des Late enhancement- Signals

Die vorliegenden Ergebnisse, qualitative und quantitative Analyse des Late enhancement- Signals, zeigen Reproduzierbarkeit und enge Übereinstimmung über einen ausgedehnten Zeitraum. Diese Übereinstimmung ließ sich in beiden Patientengruppen, in der Gruppe der revaskularisierten und in der Gruppe der nicht revaskularisierten Patienten nachweisen und ebenso in einer Subgruppe von revaskularisierten Patienten mit verbesserter Pumpfunktion. Diese Erkenntnisse und vor allem die Tatsache, dass das Late enhancement- Signal selbst bei revaskularisierten Patienten mit verbesserter Pumpfunktion in gleicher Weise bestehen bleibt, charakterisieren das Late enhancement als spezifisch für irreversibel geschädigtes Myokard.

Die Reproduzierbarkeit des Late enhancement- Signals über einen längeren Zeitraum wurde bislang nicht direkt untersucht. Jedoch finden sich in der Literatur viele Arbeiten, in denen charakteristische Eigenschaften des Late enhancement- Signals erforscht wurden.

Die Arbeit von Kim 1999 (Kim 1999, S. 1992- 2002) war eine der ersten, die das Late enhancement in den verschiedenen Stadien einer myokardialen Ischämie verglich, nämlich bei reversibler ischämischer Schädigung, bei akutem Infarkt mit und ohne Reperfusion und bei chronischem Infarkt.

Um diese Bedingungen zu schaffen, wurden an 18 Hunden die Koronararterien dauerhaft oder vorübergehend verschlossen. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten (nach einem und drei Tagen und nach 8 Wochen) wurden MRT- Untersuchungen mit Kontrastmittel (Gd- DTPA) angefertigt. Zusätzlich wurde eine Analyse der Wandbewegung bzw. der Wanddickenzunahme durchgeführt. Von einigen Tieren wurden die Herzen entnommen, um ex vivo- MRT- Untersuchungen durchzuführen und die Präparate zur Darstellung von infarziertem Myokard mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) histologisch aufzuarbeiten. Auf diese Weise konnten Ausdehnung und Lokalisation des Infarktareals in Bildgebung und Histologie direkt verglichen werden.

Es zeigte sich, dass Regionen mit akutem Myokardinfarkt, sowohl mit als auch ohne Reperfusion, ein Late enhancement aufwiesen. Dieses stellte sich in den Aufnahmen des ersten und dritten Tages ähnlich dar. Die Regionen mit Late enhancement

stimmten mit den später in der Histologie als Infarkte verifizierten Arealen überein. Dagegen kam es in den Regionen mit reversibler ischämischer Schädigung, die zwar zu einer (ebenfalls reversiblen) regionalen Dysfunktion, aber nicht zum Infarkt geführt hatte, nicht zu einer Kontrastmittelanreicherung. In der acht Wochen später durchgeführten MRT zeigten die Regionen mit chronischem Infarkt erneut ein Late enhancement. Dessen Lokalisation korrelierte mit dem histologisch gesicherten chronischen Infarktareal, das sich acht Wochen nach dem ischämischen Ereignis als kollagenes Narbengewebe darstellte.

Die Studie charakterisiert das Late enhancement als ein für irreversible Gewebsschädigungen spezifisches Signal: Infarkte wiesen sowohl im akuten (Tag 1 und 3) als auch im chronischen (8 Wochen) Stadium ein Late enhancement auf. Dagegen zeigte sich nach reversibler ischämischer Schädigung keine Kontrastmittelanreicherung. Ein weiterer Beweis dafür ist die Übereinstimmung des Late enhancement in Lokalisation und Ausdehnung mit den histologisch gesicherten irreversiblen Gewebsdefekten.

Beim Vergleich der Regionen mit Late enhancement in den Aufnahmen drei Tage und acht Wochen nach Infarkt zeigte sich eine Abnahme der Volumina dieser Regionen um den Faktor drei. Dies widerspricht aber nicht den vorher genannten charakteristischen Eigenschaften des Late enhancement. Denn da die Bildgebung im akuten und im chronischen Stadium mit der Histologie eng korrelierte, dürfte die Ursache in einem Schrumpfungsprozess von der akuten Nekrose zur chronischen Narbe liegen. Dieser wurde auch in der Literatur bereits beschrieben (Kim 1999, S. 2001; Reimer 1979, S. 866- 876).

#### **4.2 Möglichkeiten der MRT in der Vitalitätsdiagnostik- Vergleich mit Standardmethoden**

Das Late enhancement- Signal in der kontrastgestützten MRT beschreibt, wie unter Punkt 1 der Diskussion dargestellt, avitales und irreversibel geschädigtes Myokard. In einem weiteren Schritt hin zur klinischen Anwendung wurde in verschiedenen Arbeiten untersucht, ob und in wie weit die MRT mit den klinischen Routinemethoden zur Vitalitätsdiagnostik in der Detektion und Charakterisierung myokardialer Narben übereinstimmt.

Die FDG- PET gilt derzeit als Goldstandard zur Vitalitätsdiagnostik am Herzen.

In einer Studie von Klein et al. (Klein 2002, S. 162- 167) wurde bei Patienten mit chronischer ischämischer Herzerkrankung zur Diagnostik von vitalem Myokard und Narbengewebe die MRT mit der FDG- PET- Untersuchung verglichen. In beiden Verfahren wurde Narbengewebe qualitativ mit einem Punkte- Score und quantitativ als prozentualer Anteil am linken Ventrikel beschrieben, analog zu der Auswertung der vorliegenden Arbeit. Sensitivität und Spezifität der MRT bei der Identifikation von Patienten mit myokardialer Narbe, so wie sie durch das PET definiert wurde, betragen 0,96 und 1, bei der Identifikation von Segmenten mit transmuraler Narbe 0,86 und 0,94 (Ergebnisse der qualitativen Auswertung). Auch die Werte der quantitativ bestimmten Infarktgröße ergaben gute Korrelationen. So konnte gezeigt werden, dass Ausdehnung und Lokalisation von Narbengewebe in der MRT in hohem Maße mit den Ergebnissen des PET übereinstimmten. Die gute Übereinstimmung des Late enhancement mit dem so genannten „matched defect“ im PET ist ein weiterer Hinweis darauf, dass das Late enhancement einer irreversiblen Gewebsschädigung entspricht. Von den wenigen Segmenten (34 von 1032) mit „mismatch“ im PET („hibernating myocardium“) zeigten 68% kein und nur 8% ein transmurales Late enhancement. Dies deutet laut Klein et al. darauf hin, dass „hibernating myocardium“ in der MRT „richtigerweise als vital“ (Klein 2002, S. 166) identifiziert wird.

Zu erläutern sind die Segmente, in denen die beiden Methoden unterschiedliche Ergebnisse lieferten. 55% der Segmente, die im MRT ein subendokardiales Late enhancement aufwiesen, wurden im PET als normal befundet. Außerdem zeigten 11% aller Segmente, die im PET als normal eingestuft wurden ein Late enhancement. Die MRT identifiziert also kleinere Narben häufiger als das PET.

Dies wird von Klein et al. (Klein 2002, S. 166) durch mehrere Tatsachen begründet. Eine Hauptursache stellt sicherlich die weitaus bessere räumliche Auflösung der MRT dar. Somit wird die Grenze zwischen normalem und mit Kontrastmittel angereichertem Myokard deutlich sichtbar und auch kleine subendokardiale Defekte können wahrgenommen werden. Im PET dagegen werden Bereiche mit subendokardialer Narbe unter Umständen nicht erkannt, wenn in den äußeren Wandschichten gleichzeitig vitales Myokard, das heißt subepikardiale Tracer-Aktivität vorhanden ist. Zweitens werden im PET vitales und Narbengewebe mithilfe von <sup>18</sup>F- Fluordesoxyglukose (FDG) differenziert, wobei FDG- Aufnahme Vitalität

signalisiert. Ein Signal für Vitalität ist vielleicht leichter zu erkennen als ein „fehlendes Signal“ für Vitalität. Drittens kann es immer dann, wenn unterschiedliche Bilder verglichen werden, in der Studie von Klein et al. von MRT und PET, in der vorliegenden Arbeit von verschiedenen Untersuchungszeitpunkten, zu Fehlern und Verschiebungen in der Segmentzuordnung kommen. Man vergleicht dann Segmente, die in Wirklichkeit nicht dieselbe Lokalisation haben. Auf diese Weise lassen sich auch die Segmente erklären, die in der vorliegenden Arbeit im Verlauf nicht übereinstimmen. Insbesondere „Verbesserungen“ im zeitlichen Verlauf, das heißt Veränderungen vom Score 2 auf 1 oder 0 bzw. vom Score 1 auf 0 (siehe Tabelle 5; 5% der Segmente in Gruppe A, 10% der Segmente in Gruppe B) sind nicht möglich, wenn das Late enhancement- Signal für eine irreversible Gewebsschädigung stehen soll und sind zumindest teilweise durch den Vergleich von unterschiedlichen Aufnahmen bedingt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Reproduzierbarkeit nicht in direkten Bezug zum Grad der Dysfunktion gesetzt. In der Studie von Klein (Klein 2002, S. 166) hatte man Sensitivität und Spezifität der MRT zusätzlich getrennt bestimmt in akinetischen, leicht hypokinetischen und schwer hypokinetischen Segmenten. Dabei erwies sich die diagnostische Genauigkeit der MRT unabhängig von den verschiedenen Graden der Dysfunktion (leicht hypokinetisch, schwer hypokinetisch, akinetisch/dyskinetisch). Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit, dass sich die Reproduzierbarkeit in der Gruppe der revaskularisierten Patienten mit verbesserter Pumpfunktion (Subgruppe B) nicht ändert, ist damit vergleichbar.

In der Studie von Klein wurde in normokinetischen Segmenten eine reduzierte Sensitivität der MRT in Bezug auf das PET festgestellt. In diesen Bereichen wären, nach Klein et al., aber auch falsch positive Ergebnisse im PET denkbar, da in normokinetischem Gewebe keine Narbe zu erwarten ist (Klein 2002, S. 166).

Ähnlich gestaltet war eine Arbeit von Hunold et al. (Hunold 2002, S. 867- 873), die ebenfalls kontrastgestützte MRT und PET in der myokardialen Vitalitätsdiagnostik verglich. Bei 29 Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion (mittlere Ejektionsfraktion  $36\pm 14\%$ ) wurden eine MRT, eine FDG- PET und eine Perfusionsszintigrafie (SPECT) durchgeführt. Für die Auswertung von PET und MRT wurden linksventrikuläre Kurzachsenschnitte in Segmente unterteilt (pro Herz 8-14 Kurzachsenschnitte mit je 4-8 Segmenten plus Apex). Das Kontrastmittel-

Enhancement wurde auf einer 4- Punkte- Skala bewertet (1: kein Enhancement, 2: LE <50% der Wanddicke, 3: LE >50% der Wanddicke, 4: transmurales Enhancement). Auf dieselbe Weise wertete man die FDG- Aufnahme in jedem Segment aus (1: normale FDG- Aufnahme, 2: reduzierte FDG- Aufnahme >50% des Maximalwertes, 3: FDG- Aufnahme <50% des Maximalwertes, 4: keine FDG- Aufnahme). Die Bewertung der Myokardperfusion erfolgte nach folgenden Kriterien: normale Perfusion, reversible/belastungsinduzierte Ischämie und persistierender Speicherdefekt als Ausdruck von Narbengewebe oder von „hibernating myocardium“. „Narbe“ wurde als reduzierte oder fehlende FDG- Aufnahme in Kombination mit persistierendem Perfusionsdefekt in der SPECT- Untersuchung definiert.

Im segmentalen Vergleich zur Referenzmethode PET hatte die MRT für die Detektion von Myokardnarben eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 76%. Bei den nicht übereinstimmend beurteilten Segmenten traten, wie bei Klein et al. (Klein 2002, S. 162- 167) zwei Konstellationen auf. Erstens gab es Segmente mit Late enhancement und normaler FDG- Aufnahme. Darunter fielen 18% aller Segmente, 53% davon erhielten den Late enhancement- Score 2. Anders ausgedrückt waren 62% aller Segmente mit nicht- transmuraalem Late enhancement im PET unauffällig. Zweitens wurden Segmente mit reduzierter FDG- Aufnahme in der MRT als unauffällig gewertet. Das waren aber nur 4% aller Segmente, 65% davon mit normaler Wandbewegung. Bei den übereinstimmend als Narbe gewerteten Segmenten fiel auf, dass in der MRT die transmurale Ausdehnung im Vergleich zur PET größer eingeschätzt wurde. Im Wesentlichen lassen sich aus diesen Ergebnissen folgende Aussagen treffen. Die MRT zeigte bei der Detektion transmuraler Narben eine gute Übereinstimmung mit der Referenzmethode PET. In der MRT wurden mehr Segmente pathologisch bewertet als in der PET, wobei diese Segmente in der MRT überwiegend nicht- transmurales Late enhancement zeigten. Diese Erkenntnisse stimmen mit denen von Klein et al. (Klein 2002, S. 162- 167) überein. Hunold et al. fanden dafür teils ähnliche, teils neue Erklärungen (Hunold 2002, S. 871- 873). Den kleinen Anteil (4% aller Segmente), der eine reduzierte FDG- Aufnahme ohne Late enhancement zeigte, hielten Hunold et al. für eine „Folge differierender Segmentzuordnung bei der getrennten Auswertung der Datensätze“ (Hunold 2002, S. 872). Wie bei Klein et al. (Klein 2002, S. 166) zeigte ein Großteil dieser Segmente keine Wandbewegungsstörungen, was Hunold et al. ebenfalls eine „Fehleinschätzung der PET“ (Hunold 2002, S. 872) vermuten ließ. Eine dritte, von



Klein et al. (Klein 2002, S. 162- 167) nicht erwähnte Möglichkeit wäre eine nur scheinbare reduzierte FDG- Aufnahme dadurch, dass in ischämischem Myokard verstärkt FDG akkumuliert und im Verhältnis die FDG- Aufnahme in vitalem Myokard relativ vermindert erscheint. (Hunold 2002, S. 872). Eine weit größere Rolle spielen aber, wie auch schon bei Klein et al. (Klein 2002, S. 166), Segmente, die einen unauffälligen PET- Befund, aber ein Late enhancement in der MRT haben. Hunold et al. (Hunold 2002, S. 872) interpretieren dies als Hinweis dafür, dass mit der FDG- PET die myokardiale Vitalität überschätzt wird. Hunold et al. machen ähnliche Gründe wie Klein et al. (Klein 2002, S. 162- 167) dafür verantwortlich. Ein zentraler Punkt ist wiederum die bessere räumliche Auflösung der MRT, was dazu führt, dass subendokardiale Narben, die im PET nicht zuverlässig detektiert werden können, in der MRT gut abgrenzbar sind. Zudem reicht ein geringer Anteil vitaler Myozyten aus, damit ein Segment im PET als vital beurteilt wird (Baumgartner 1998, S. 1701- 1708). Eine dritte Möglichkeit liegt laut Hunold et al. (Hunold 2002, S. 872) darin, dass die FDG- Aufnahme nicht absolut, sondern in Relation zur maximalen FDG- Aufnahme in einem Referenzareal angegeben wird. Bei Patienten mit diffus geschädigten Ventrikeln fallen dann kleine Narben mit reduzierter FDG- Aufnahme nicht auf. Generell gehen Hunold et al. von einer „Überschätzung der Anzahl unterschiedlich bewerteter Segmente“ (Hunold 2002, S. 873) aus, die durch „Verschiebungen der Schichtebenen und Segmentzuordnungen“ (Hunold 2002, S. 872- 873) und durch „unterschiedliche Darstellung und stark differierende räumliche Auflösung“ (Hunold 2002, S. 872) zustande kommt.

Einige neue Aspekte tauchen in einer Arbeit von Kühl et al. (Kühl 2003, S. 1341- 1348) auf, die ebenfalls die Gegenüberstellung von MRT und FDG- PET in der Vitalitätsdiagnostik bei Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion zum Ziel hatte. Von 23 Patienten wurden MRT- und FDG- PET- Aufnahmen angefertigt. Auf Segmentebene beurteilte man Late enhancement (angegeben wurde die prozentuale Ausdehnung des Late enhancement pro Segment), enddiastolische Wanddicke, Wanddickenzunahme, Wandbewegung (anhand eines Scores von 1 bis 5) und im PET die Tracer- Aufnahme (angegeben als prozentualer Anteil der maximalen Tracer- Aufnahme). Vitalität wurde im PET definiert als normale Perfusion mit normalem Metabolismus bzw. als reduzierte Perfusion mit normalem Metabolismus.

Kühl et al. fanden im Prinzip ähnliche Verhältnisse vor wie von Hunold et al. (Hunold 2002, S. 867- 873) und Klein et al. (Klein 2002, S. 162- 167) bereits beschrieben. Die quantitative Analyse des Late enhancement ergab in den im PET als avital eingestuft Segmenten eine signifikant höhere Ausdehnung des Late enhancement im Vergleich zu vitalen Segmenten. Man konnte einen progressiven Anstieg der Ausdehnung des Late enhancement erkennen in den im PET als vital, „mismatch“ oder „matched defect“ gewerteten Segmenten (durchschnittliche segmentale Ausdehnung des Late enhancement jeweils 9%, 33% und 80%). Zusätzlich wurde ein Wert errechnet, der in der MRT zur Klassifizierung eines Segments als vital/avital geeignet war, um optimale Sensitivität und Spezifität der MRT zu erreichen (Sensitivität und Spezifität für die Erkennung von avitalem Myokard, wie es durch das PET definiert wurde jeweils 96% und 84%). Dieser „cutoff“ lag bei einer segmentalen Ausdehnung des Late enhancement von 37%. Die Übereinstimmung zwischen beiden Methoden war am deutlichsten in den Segmenten, die im PET als normal und als „matched defect“ eingestuft wurden (jeweils 95% und 96% Übereinstimmung bei dem cutoff von 37%). Aus den Ergebnissen war zudem ersichtlich, dass in der MRT subendokardiale Defekte häufiger erkannt werden. Diese Erkenntnis, einer der zentralen Punkte bei Klein et al. (Klein 2002, S. 162- 167) und Hunold et al. (Hunold 2002, S. 867- 873), wurde in der Diskussion von Kühl et al. nicht weiter thematisiert. Kühl et al. zogen aus ihren Ergebnissen den nun schon bekannten Schluss, dass die MRT eine genaue Diagnostik myokardialer Vitalität erlaubt (Hunold 2002, S. 871- 873).

Neu waren Erkenntnisse, wie die Segmente mit „mismatch“ (insgesamt 38 Segmente) in der MRT erscheinen. 63% wurden als vital, 37% als nicht vital klassifiziert. Die von Klein et al. angedeutete Tendenz, dass „hibernating myocardium“ in der MRT „richtigerweise als vital diagnostiziert wird“ (Klein 2002, S. 166), zeigte sich nicht so deutlich. Für Kühl et al. bestätigte sich dadurch, dass Vitalität ein „graduelles Phänomen“ (Kühl 2003, S. 1346) ist, dem die Einteilung einer Region in vital/avital, wie in dieser Studie und generell in der PET- Diagnostik angewendet, nicht gerecht wird. Auch bei dem cutoff von 37% ist zu beachten, dass als avital klassifizierte Segmente noch einen beträchtlichen Anteil an vitalem Myokard enthalten können. Deshalb sind die 37% eher als „mathematischer“ (Kühl 2003, S. 1346) Wert zu sehen. Der vitale Anteil, auch wenn er unter 63% eines Segments liegt, hat durchaus Bedeutung: unabhängig von der viel diskutierten

Wahrscheinlichkeit einer Funktionsverbesserung durch Revaskularisation auch hinsichtlich der Prognose und des klinischen Zustands eines Patienten und als Schutz vor weiterer ischämischer Schädigung (siehe Einleitung; Kühl 2003, S 1346; Samady 1999, S. 1298- 1304). Die Frage nach dem Zusammenhang von Ausdehnung des Late enhancement und Funktionsverbesserung nach Revaskularisation spielt in vielen im Folgenden erwähnten Studien eine große Rolle und wird deshalb in einem eigenen Diskussionspunkt (4.5) behandelt.

Zusammenfassend zeigten alle drei Studien (Klein 2002, S. 162- 167; Hunold 2002, S. 867- 873; Kühl 2003, S. 1341- 1348) eine gute Übereinstimmung zwischen FDG-PET und kontrastgestützter MRT in der Darstellung von Lokalisation und Ausmaß von Narbengewebe. Klein et al. sehen in der MRT ein „viel versprechendes Verfahren“ in der Vitalitätsdiagnostik (Klein 2002, S. 167).

Unterschiede zwischen MRT und PET lagen in der Erkennung von subendokardialen Narbengewebe in der MRT und in der Beurteilung der transmuralen Ausdehnung der Schädigung. Die Hauptursache dafür liegt in der besseren räumlichen Auflösung der MRT. Dabei ist die transmurale Ausdehnung des Late enhancement bzw. von avitalem Gewebe durchaus von klinischer Relevanz. In der präoperativen Vitalitätsdiagnostik wird häufig ein Schwellenwert von 50% der maximalem Tracer- Aufnahme gewählt, der erreicht werden muss, damit eine Region als vital (und für eine Revaskularisation geeignet) gilt (Samady 1999, S. 1301). Andernfalls gilt eine Region als avital. Diese Klassifikation wird angewendet, um die Wahrscheinlichkeit einer funktionellen Erholung nach Revaskularisierung abzuschätzen. Aber es gibt eine Reihe weiterer Vorteile, die die Revaskularisierung von vitalem Myokard mit sich bringt. Dazu gehören Verbesserung der Überlebenszeit und der klinischen Symptomatik, eine Reduktion der linksventrikulären Dilatation und des Auftretens von Arrhythmien (Samady 1999, S. 1298- 1304; Kaul 1995, S. 2790- 2793). Von diesen Vorteilen können Patienten durch eine Revaskularisation profitieren, auch wenn der Anteil an vitalem Myokard nicht den Schwellenwert von 50% erreicht. Bei Anwendung dieses Schwellenwertes würden Patienten Vorteile einer Revaskularisation vorenthalten werden. Die räumliche Auflösung und der hohe Kontrast der MRT ermöglichen, sich von dem „vereinfachenden“ (Samady 1999, S. 1301) Schwellenwert von 50% zu lösen. Vitalität kann in der MRT als „Kontinuum“ (Samady 1999, S. 1302) gesehen werden.

Des Weiteren ist nicht klar, wie das „mismatch“- Muster der PET in der MRT zur Darstellung kommt. Laut Klein et al. (Klein 2002, S. 166) werden diese Areale in der MRT tendenziell als vital dargestellt. Kühl et al. (Kühl 2003, S. 1345) sahen diese Tendenz nicht so eindeutig (von den in der PET als „mismatch“ dargestellten Segmenten: 63% vital versus 37% avital in der MRT). Dabei hat die Darstellung der „mismatch“- Muster durchaus klinische Relevanz. Zum einen können Areale mit „mismatch“ hinsichtlich der Kontraktionsfunktion von einer Revaskularisation profitieren: Laut Haas et al. wurde „in nahezu allen Studien das mismatch- Muster synonym mit reversibler kontraktile Dysfunktion des hibernating myocardium benutzt.“ Haas et al. (Haas 2000, S. 1927- 1934) lieferten dazu differenzierte Erkenntnisse. Sie zeigten, inwieweit sich Segmente, abhängig davon, wie sie im PET dargestellt wurden, durch Revaskularisation verbessern. In der PET- Untersuchung wurden Segmente in drei Kategorien eingeteilt: 1. „matched defect“, 2. „mismatch“, 3. Dysfunktion, aber normale Perfusion. Dabei waren die Segmente mit „mismatch“ im Vergleich zu Segmenten mit normaler Perfusion assoziiert mit stärkeren präoperativen Wandbewegungsstörungen und einer unvollständigen postoperativen Erholung. Auch nach einem Jahr hatten die „mismatch“- Segmente ihre normale Funktion nicht vollständig wiedererlangt.

Zudem steht das Vorhandensein von „hibernating myocardium“ im Zusammenhang mit Prognose, Überlebensrate und „kardialen Ereignissen“ (Shan 2004, S. 1331) eines Patienten.

Vor diesem Hintergrund hat die Frage, wie die „mismatch“- Muster der PET in der MRT dargestellt werden, durchaus Bedeutung und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Die Limitationen der Studien bezogen sich auf die Bedeutung der Transmuralität von Narbengewebe für eine mögliche Funktionsverbesserung und auf den prädiktiven Wert der MRT im Rahmen einer Revaskularisierung. Da Patienten nicht nach Revaskularisation untersucht wurden, konnte keine Aussage über Funktionsverbesserungen der in der MRT als vital eingestuften Segmente gemacht werden. Andere Studien untersuchten bereits, ob und in wie weit die MRT eine prädiktive Aussage bezüglich der Funktionsverbesserung erlaubt (siehe 4.5).

Inwieweit die kontrastgestützte MRT mit zwei weiteren etablierten Methoden zur Vitalitätsdiagnostik, der  $^{201}\text{Thallium}$ - Szintigrafie und der Echokardiographie übereinstimmt, zeigten Ramani et al. (Ramani 1998, S. 2687- 2694) in einer Studie. Dazu wurden 24 Patienten mit chronisch stabiler KHK untersucht. Für den Vergleich wurden in Segmente unterteilte Kurzachsenschnitte verwendet. In der MRT analysierte man das Late enhancement- Signal zum einen quantitativ. Dazu wurde die erhöhte Signalintensität gemessen und ausgedrückt in Relation zu dem vor Kontrastmittelgabe gemessenen Durchschnittswert (baseline) der Intensität. Zum anderen wurde in jedem Segment qualitativ festgestellt, ob es ein Late enhancement- Signal aufwies oder nicht. Zusätzlich wurde in der MRT auch die Wandbewegung in jedem Segment beurteilt (normal, hypokinetisch oder akinetisch/dyskinetisch). Zur Auswertung der Thallium- Szintigrafie ging man ähnlich vor. Die Thallium- Aktivität wurde quantitativ gemessen, wobei ein Segment als vital galt, wenn die Aktivität mindestens 50% der maximalen auf einem der Kurzachsenschnitte gemessenen Aktivität betrug. Aktivitäten kleiner als 50% wurden als avital definiert. In der Echokardiographie wurden diejenigen Segmente als vital gewertet, die sich unter Ruhebedingungen normal bewegten oder die in Ruhe eine Wandbewegungsstörung aufwiesen, die sich unter Dobutamin- Belastung besserte. Der Vergleich von MRT und Thallium- Szintigrafie ergab in den in der Thallium- Szintigrafie als avital eingestuften Segmenten eine signifikant erhöhte Signalintensität in der MRT. Dasselbe Erkenntnis brachte der Vergleich von Echokardiografie und MRT. Insgesamt bewerten Ramani et al. (Ramani 1998, S. 2691- 2694) die MRT als ein in der Vitalitätsdiagnostik verwertbares Verfahren. Die enge Übereinstimmung mit den etablierten Methoden Thallium- Szintigrafie und Dobutamin- Echokardiografie ist ein weiterer Hinweis auf die Stabilität und Reproduzierbarkeit der MRT. Zusätzlich ließen Ramani et al. in diesen Vergleich auch die Auswertung der Wandbewegung mit einfließen. Dabei zeigte sich eine schwächere Übereinstimmung zwischen Auftreten eines Late enhancement- Signals und Avitalität in der Thallium- Szintigrafie in hypokinetischen und normokinetischen Segmenten. Dies deuteten Ramani et al. (Ramani 1998, S. 2693) einerseits als Mischung von Narbe und vitalem Gewebe. Andererseits erwogen sie auch fehlende Genauigkeit der MRT in diesen Bereichen. Laut Ramani et al. ist das Auftreten eines Late enhancement- Signals in Segmenten normaler Wandbewegung nicht zu erwarten und somit in diesen

Regionen kein eindeutiges Zeichen für Narbengewebe (Ramani 1998, S. 1692). Aber diese Studie differenzierte nicht zwischen transmuralem und subendokardialem Late enhancement. So wäre es denkbar, dass die Diskrepanz im normo- hypofunktionellen Bereich durch subendokardiales Narbengewebe zustande kommt, welches die Wandbewegung nur gering einschränkt und in der MRT aufgrund der guten räumlichen Auflösung besser erkennbar ist als in der Thallium- Szintigrafie. In Anlehnung an den Vergleich von MRT und PET von Klein et al. (Klein 2002, S. 162- 167) könnte man so argumentieren, dass sich in der Szintigrafie das in den äußeren Wandschichten vorhandene vitale Myokard darstellt, während ein schmaler subendokardialer Defekt dabei nicht deutlich zu sehen ist.

Eine Studie von Wagner et al. (Wagner 2003, S. 374- 379) geht auf diese Problematik ein. Sie beschäftigt sich mit der Darstellung von subendokardialen Infarkten in der MRT und im SPECT und der Vermutung, dass im MRT subendokardiale Myokardinfarkte erkannt, aber im SPECT übersehen werden. 91 Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion wurden mittels MRT und SPECT untersucht und die Bilder auf Kurzachsenschnitten in Segmenten beurteilt. Die Ausdehnung des Infarktes über die Herzwand wurde in der MRT anhand eines Punktescores vorgenommen. Dabei standen 0 Punkte für nicht infarziertes Myokard, 1 für eine Infarktausdehnung von 1%- 25% der Wanddicke, 2 für 26%- 50%, 3 für 51%- 75% und 4 für 76%- 100%. In der SPECT wurden Bilder in Ruhe und unter Belastung angefertigt. Zur Infarkterkennung wertete man semiquantitativ die Ruhebilder aus (Score von 0 bis 4; 0 Punkte für normale Tracer- Aktivität und 4 Punkte für fehlende Tracer- Aktivität). Infarkt wurde definiert als Punktescore von größer oder gleich 1 in der SPECT. Um beide Methoden mit einem Goldstandard zu vergleichen, das heißt das Vorhandensein von Infarkten verifizieren zu können, wurden beide Untersuchungen auch an Hunden durchgeführt, an denen mittels Gefäßverschluss Infarkte erzeugt wurden. Die danach angefertigte histochemische Aufarbeitung ließ exakt die Lokalisation und transmurale Ausdehnung der Infarkte erkennen. Am Tiermodell zeigte sich, dass alle Segmente mit einer Infarktausdehnung von mehr als 75% der Wanddicke in der Histologie in MRT und SPECT identifiziert wurden. Je geringer aber die transmurale Ausdehnung war, umso größer war die Anzahl der Segmente, die im SPECT übersehen wurde. Von allen Segmenten mit subendokardialem Infarkt in der Histologie (Ausdehnung  $\leq 50\%$  der Wanddicke) wurden 92% im MRT, aber nur 28% im SPECT erkannt. Was die

Segmente ohne Infarkt in der Histologie betrifft, zeigten MRT und SPECT eine gleich hohe Spezifität (98% bzw. 97%). Die Ergebnisse aus der Patientenuntersuchung entsprachen denen aus den Tierversuchen. MRT und SPECT zeigten ein hohes Maß an Übereinstimmung bei der Erkennung von transmuralen Infarkten. Alle Infarkte, die in der MRT mehr als 75% der Myokardwand einnahmen, wurden auch im SPECT erkannt. Von den subendokardialen Infarkten (weniger als 50% der Wanddicke im MRT) waren dagegen 47% im SPECT nicht erkannt worden. Auf die Patienten bezogen hatten 13% der Patienten mit subendokardialem Infarkt in der MRT keinerlei Infarktzeichen im SPECT. Als Hauptursache für diese Diskrepanz sehen Wagner et al. die ca. 60-mal höhere räumliche Auflösung der MRT (Wagner 2003, S. 374, S. 378).

Zusammenfassend lassen also MRT und SPECT transmurale Infarkte ähnlich häufig erkennen, während in der MRT subendokardiale Infarkte erkannt werden, die man im SPECT übersieht. Dies wurde letztlich durch den Vergleich mit der Histologie bewiesen. In der Studie von Wagner et al. wird erneut die bessere räumliche Auflösung der MRT aufgezeigt.

Die Vermutung von Ramani et al. (Ramani 1998, S. 1692), dass die MRT aufgrund der unterschiedlichen Befunde beim Vergleich mit der Thallium- Szintigrafie im hypofunktionellen Bereich zur Vitalitätsdiagnostik nicht geeignet sei, wird also durch die histologisch kontrollierte Arbeit von Wagner et al. (Wagner 2003, S. 374- 379) widerlegt.

Insgesamt bewerteten die Arbeiten von Ramani et al. und Wagner et al. die MRT als ein in der Vitalitätsdiagnostik verwertbares Verfahren.

Die enge Übereinstimmung der MRT mit den etablierten Methoden zur Vitalitätsdiagnostik (PET, Thallium- Szintigrafie, Dobutamin- Echokardiografie) ist ein weiterer Hinweis auf die Stabilität des Late enhancement- Signals.

### **4.3 Reproduzierbarkeit des Late enhancement- Signals**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, qualitative und quantitative Analyse des Late enhancement- Signals, zeigen, dass das Late enhancement- Signal über einen ausgedehnten Zeitraum äußerst reproduzierbar ist. Von 1089 Segmenten wurden 910 (84%) in den beiden Untersuchungen übereinstimmend beurteilt. Die kappa-

Analyse bestätigte dieses hohe Maß an Übereinstimmung ( $\kappa=0,686$ ). Zusätzlich zeigten die Summationsscores und die quantitative Bestimmung des Late enhancement hohe Korrelationen zwischen beiden Untersuchungen. Dies galt auch, wenn man die Gruppen A und B getrennt betrachtete. Die Reproduzierbarkeit bestätigte sich also auch für die Gruppe der zwischen den beiden Untersuchungen revaskularisierten Patienten. Zusätzlich wurden Übereinstimmung der qualitativen Auswertung (Gruppe A 86%, Gruppe B 82%), kappa- Analyse und Korrelation der quantitativen Bestimmung des Late enhancement für eine Subgruppe der Gruppe B betrachtet. Dabei handelte es sich um revaskularisierte Patienten, bei denen es zu einer Verbesserung der Pumpfunktion gekommen war. Dabei ließ sich hinsichtlich Übereinstimmung und Reproduzierbarkeit kein Unterschied zu den Gruppen A und B feststellen. Dies ist als Hinweis darauf zu werten, dass das Late enhancement-Signal irreversible Gewebsschädigungen beschreibt.

Weiterhin fiel auf, dass die Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchungen am größten bei den Scores „0“ und „2“ war, während sich beim Score „1“ die größten Variabilitäten zeigten. Die Ursache könnte in der Art der Auswertung, visuell und qualitativ, liegen. Die Zuordnung zum Score „1“ erfolgte dementsprechend ohne quantitative Messung der transmuralen Ausdehnung nur nach visueller Bewertung, wodurch sich im subendokardialen Bereich leichter Variabilitäten ergeben können. Die Zuordnungen „kein Late enhancement“ und „transmurales Enhancement“ sind dabei visuell wohl eindeutiger und einfacher zu treffen.

In der Literatur tauchen bislang keine Arbeiten auf, die die Reproduzierbarkeit über einen längeren Zeitraum untersuchen. Eine Arbeit von Mahrholdt et al. (Mahrholdt 2002, S. 2322- 2327) beschäftigte sich mit der Kurzzeitreproduzierbarkeit. Ihre Fragestellung war die Reproduzierbarkeit der MRT in der Messung der Größe von chronischen Infarkten. Allerdings wurde nicht die Reproduzierbarkeit über einen längeren Zeitraum- wie in der vorliegenden Arbeit über Monate- sondern innerhalb von 10 und 30 Minuten nach Kontrastmittelinjektion untersucht. Zusätzlich sollte die Reproduzierbarkeit der MRT mit der des Tc- MIBI- SPECT verglichen werden. 20 Patienten mit chronischem Myokardinfarkt wurden in die Studie eingeschlossen. Die MRT- Scans fanden 10 und 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe statt und wurden von verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Nach dem ersten Scan wurde der Patient aus dem Scanner gebracht und für den zweiten Scan neu positioniert. Das Kontrastmittel wurde nur einmalig vor der ersten Untersuchung gegeben, um zu



sehen, ob die Messung der Infarktgröße im chronischen Stadium vom Untersuchungszeitpunkt abhängt. Die Infarktgröße wurde quantitativ in Prozent der linksventrikulären Masse angegeben. Am selben Tag wurden auch die Tc- MIBI- SPECT- Untersuchungen durchgeführt, zwei Scans in zeitlichen Abstand von 20 Minuten. So konnten Mahrholdt et al. (Mahrholdt 2002, S. 2323- 2324) zwei Hauptaussagen treffen. Erstens änderte sich die Größe von chronischen Infarkten, gemessen mit der kontrastgestützten MRT, im Zeitraum von 10 bis 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe nicht. Zweitens war die Reproduzierbarkeit der MRT vergleichbar mit der in der klinischen Routine gebrauchten SPECT.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit der von Mahrholdt et al. gezeigten hohen Reproduzierbarkeit des Late enhancement- Signals überein.

Mahrholdt et al. legten ihren Schwerpunkt allerdings auf die technische und methodische Reproduzierbarkeit. In der vorliegenden Arbeit geht es mehr um „biologische“ oder „pathophysiologische“ Reproduzierbarkeit, die in den charakteristischen Eigenschaften des Late enhancement- Signals als Korrelat irreversibler Gewebsschädigung begründet ist. Insgesamt erscheint jedoch jede „Form“ der Reproduzierbarkeit Voraussetzung für die andere zu sein. Um die kontrastgestützte MRT in der Klinik einzusetzen, sind beide „Formen“ unerlässlich.

#### **4.4 Inter- und Intraobservervariabilität bei der Auswertung von MRT- Bildern**

In der vorliegenden Arbeit wurden an 726 Segmenten Inter- und Intraobservervariabilität untersucht. Die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern und innerhalb eines Untersuchers war hoch (88% und 93%), auch bei der getrennten Betrachtung von Gruppe A und Gruppe B. Die dazu berechneten kappa- Werte (alle  $>0,61$ ) belegten ein hohes Maß an Übereinstimmung und Reproduzierbarkeit bei der Auswertung durch verschiedene Untersucher und bei der wiederholten Auswertung durch einen Untersucher.

Inter- und Intraobservervariabilität werden in verschiedenen Studien ähnlich angegeben. So beschreiben z. B. Hunold et al. (Hunold 2002, S. 870) in ihrer Arbeit die interindividuelle Variabilität für die Detektion von Narben in der MRT mit einem Konkordanzindex kappa von 0,92. Auch Klein et al. (Klein 2002, S. 163) erwähnen

die niedrige Interobservervariabilität für die MRT, von ihnen belegt durch die hohe Korrelation zwischen den Untersuchern ( $r=0,95$ ).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden durch die genannten Studien bestätigt. Mit der niedrigen Inter- und Intraobservervariabilität erfüllt die MRT eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz in der klinischen Routine.

#### **4.5 Zusammenhang zwischen Transmuralität des Late enhancement- Signals und Funktion des linken Ventrikels**

Die bisher erwähnten Studien bezogen sich vor allem auf die Möglichkeit zur Differenzierung zwischen reversibler und irreversibler ischämischer Schädigung mit der MRT, auf den Vergleich der MRT mit den Standardmethoden zur Vitalitätsdiagnostik und auf die Reproduzierbarkeit der Methode MRT. Für die klinische Anwendung ist darüber hinaus von Bedeutung, inwieweit mit Hilfe der kontrastgestützten MRT Aussagen über die Wahrscheinlichkeit der Verbesserung der Pumpfunktion durch Revaskularisierung getroffen werden können. Entsprechend den Ergebnissen der oben genannten Studien (Kim 1999, S. 1992- 2002; Klein 2002, S. 162-167) gilt: Tritt ein Late enhancement- Signal in dysfunktionellem Myokard auf, ist dieses nicht nur dysfunktionell, sondern auch avital und wird sich durch Revaskularisierung nicht wieder regenerieren. Findet man in dysfunktionellem Myokard jedoch keine Kontrastmittelanreicherung, handelt es sich um vitales Gewebe, das durch Reperfusion seine Funktion wiedererlangen kann.

In den Studien, die die MRT in der Vitalitätsdiagnostik untersuchten, war immer wieder die Transmuralität des Late enhancement- Signals ein Thema. Die transmurale Ausdehnung von Narbengewebe kann in der MRT im Gegensatz zu den übrigen Verfahren genau dargestellt werden, was einer der Gründe für Diskrepanzen zwischen den Methoden war. Im Zuge dieser Entwicklung wird auch die übliche Klassifizierung von Segmenten als nur vital oder avital in Frage gestellt. Hieraus ergeben sich zwei wichtige Fragen: 1. Welcher Zusammenhang besteht zwischen transmuraler Ausdehnung des Late enhancement und Kontraktionsfunktion bzw. Verbesserung derselben? 2. Welchen Wert hat die MRT in der Vorhersage der Funktionsverbesserung nach Revaskularisierung?

Unter Einbeziehung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und Vergleich mit anderen Studien soll der Zusammenhang zwischen Transmuralität des Late enhancement und Wandbewegung und die Relevanz des Ausmaßes der Transmuralität, besonders im Hinblick auf den Erfolg einer Revaskularisation, herausgearbeitet werden.

Die vorliegende Arbeit befasste sich nicht nur mit der Reproduzierbarkeit des Late enhancement- Signals, sondern auch mit dem Zusammenhang zwischen transmuraler Ausdehnung des Late enhancement- Signals und Wandbewegung. Dabei zeigte sich, dass mit steigendem Late enhancement- Score die Zahl der dysfunktionellen Segmente zunahm. Außerdem war eine deutliche Abhängigkeit der Veränderung der Wandbewegung im zeitlichen Verlauf von der transmuralen Ausdehnung des Late enhancement zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung erkennbar (siehe unten): Je höher der Late enhancement- Score, umso geringer war die Zahl der Segmente, deren Wandbewegung sich im zeitlichen Verlauf verbesserte. Eine der ersten und wichtigsten Studien, die genau diese Fragestellung aufgriff, wurde von Kim et al. im Jahr 2000 publiziert (Kim 2000, S.1445- 1453). Sie prüfte die Hypothese, dass anhand der transmuralen Ausdehnung des Late enhancement in Regionen mit dysfunktionellem Myokard eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit der Funktionsverbesserung nach Revaskularisierung getroffen werden kann.

In einem klinischen Follow up wurden bei 41 Patienten mit KHK und ischämischer linksventrikulärer Dysfunktion, die für eine Revaskularisation vorgesehen waren, eine kontrastmittelgestützte MRT vor der Revaskularisation und cineMRT- Untersuchungen zur Analyse von Funktion und Wandbewegung vor und nach Revaskularisation angefertigt. Die Auswertung erfolgte auch hier mittels der schon mehrfach zitierten Einteilung in Segmente. Das Late enhancement- Signal wurde in seiner transmuralen Ausdehnung anhand eines Scores von 0 bis 4 Punkten bewertet (0: kein Late enhancement, 1: transmurale Ausdehnung 1- 25%, 2: 26- 50%, 3: 51- 75%, 4: 76- 100%). Die globale Funktion des linken Ventrikels wurde anhand der Ejektionsfraktion abgeschätzt, die regionale Wandbewegung wiederum mithilfe eines Scores von 0 bis 4 (0: normale Wandbewegung, 1: milde Hypokinesie, 2: schwere Hypokinesie, 3: Akinesie, 4: Dyskinesie). Auf der Basis vorhergehender Studien wurde vorausgesetzt, dass die Ausdehnung des Late enhancement der Ausdehnung von avitalem Myokard entspricht. Die Analyse von Wandbewegung und Vitalität auf

Segmentebene ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der transmuralen Ausdehnung des Late enhancement- Signals zum Zeitpunkt der ersten MRT und der Wahrscheinlichkeit der Verbesserung der Wandbewegung nach Revaskularisierung. Bei der Betrachtung aller Segmente mit Wandbewegungsstörung vor Revaskularisierung sank der sich verbessernde Anteil in dem Maße, wie die transmurale Ausdehnung des Late enhancement- Signals zunahm. So verbesserten sich 78% der dysfunktionellen und in der MRT als komplett vital dargestellten Segmente, aber nur eines der 58 Segmente mit dem Late enhancement- Score 4. Zusätzlich wurden Wandbewegung und Vitalität nicht nur auf Segmentebene beurteilt, sondern als globale Parameter eines jeden Patienten. Dazu wurde vor der Revaskularisierung der Anteil an dysfunktionellen, aber vitalen Segmente bestimmt, ein zentraler Punkt aller Verfahren zur Vitalitätsdiagnostik. Als „vorwiegend vital“ (Kim 2000, S. 1450) galten Segmente, wenn die transmurale Ausdehnung der Kontrastmittelanreicherung weniger als 25 % der Wanddicke betrug. Als Parameter für die globale Funktion des linken Ventrikels wurde die Ejektionsfraktion gewählt. Der Anteil der dysfunktionellen, aber vitalen Segmente eines Patienten korrelierte mit einer Verbesserung im Wandbewegungsscore und mit einer Verbesserung der Ejektionsfraktion nach Revaskularisation.

Die Ergebnisse zeigten: Mit Hilfe der kontrastgestützten MRT können Areale mit reversibler Dysfunktion von irreversibel geschädigten Arealen abgegrenzt werden. Die Ausdehnung der Kontrastmittelanreicherung innerhalb der Ventrikelwand, die mit der MRT zuverlässig dargestellt und quantifiziert werden kann, scheint ein guter Prädiktor für die Funktionsverbesserung nach Revaskularisation zu sein. Dadurch wird eine Aussage zur Funktionsverbesserung durch Revaskularisation und damit zum Nutzen dieses Eingriffs möglich.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen in dieselbe Richtung. Auch hier zeigte sich bei der Auswertung der Ergebnisse auf Segmentebene: Mit steigendem Late enhancement- Score sank der Anteil der Segmente mit Verbesserung im Wandbewegungsscore. So verbesserten sich in der Gruppe der revaskularisierten Patienten 19% der vollständig vitalen Segmente, 18% der Segmente mit subendokardialer Narbe und 3% der Segmente mit transmuraler Narbe. Zu beachten ist beim Vergleich dieser Zahlen mit den Ergebnissen von Kim et al. (Kim 2000, S. 1446- 1450), dass in der vorliegenden Arbeit als Bezugspunkt *alle* Segmente mit definiertem Late enhancement- Score unabhängig von der Funktion gewählt wurden,

während Kim et al. (Kim 2000, S. 1449) als Bezugspunkt die *dysfunktionellen* Segmente mit definiertem Late enhancement- Score bestimmte. Deshalb ist auf den ersten Blick die Tendenz nicht so deutlich zu erkennen. Etwas anders betrachtet ergeben sich in der vorliegenden Arbeit für die 212 Segmente mit Verbesserung im Wandbewegungsscore folgende Werte. 73% der verbesserten Segmente hatten in der ersten Untersuchung kein Late enhancement gezeigt, 25% ein subendokardiales Enhancement und nur 2% der verbesserten Segmente ein transmurales Enhancement. In Anlehnung an die Aussagen von Kim et al. (Kim 2000, S.1445-1453) lässt sich auch aus diesen Ergebnissen schließen, dass die Verbesserung der Wandbewegung von der ursprünglich vorhandenen transmuralen Ausdehnung einer myokardialen Narbe bzw. vom vorhandenen vitalen Myokard abhängt, wie sie mit der MRT identifiziert wurde.

Als Erklärung für die diagnostische Genauigkeit der MRT sehen Kim et al. (Kim 2000, S. 1450- 1452) vor allem, dass die transmurale Ausdehnung von Narbengewebe sehr differenziert sichtbar wird. Die hohe räumliche Auflösung und der optimale Kontrast der Methode ermöglichen dies. Die Abstufungen sind nach Kim et al. auch notwendig, da Vitalität in einem Areal nicht nach einer Alles- oder Nichts- Einteilung, sondern in Abstufungen erfolgen sollte. Denn häufig sind Narbengewebe und vitales Gewebe gleichzeitig vorhanden. Einen Schwellenwert, ab dem eine Verbesserung der Funktion möglich ist, gaben Kim et al nicht an, da dieser ihrer Meinung nach „keine physiologische Grundlage“ (Kim 2000, S. 1452) hat. Wie ihre Zahlen zeigten, sind die Übergänge fließend, ebenso in der vorliegenden Arbeit (75% der verbesserten Segmente waren ohne Late enhancement, 22% mit subendokardialem und 3% mit transmuralen Late enhancement). Man kann einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Transmuralität und der Wahrscheinlichkeit der Funktionsverbesserung feststellen, aber keinen „Cutoff“ angeben. Klar ist allerdings, dass „dysfunktionelle Segmente mit weniger als 25% Late enhancement eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zur funktionellen Verbesserung haben, während dysfunktionelle Segmente mit über 50% Late enhancement wenig Chancen auf eine Verbesserung haben“ (Shan 2004, S.1329).

Kim et al. erklärten auch, warum es nicht in allen vitalen dysfunktionellen Segmenten zu einer Verbesserung der Wandbewegung kam, sondern in „nur“ 78% der Segmente. Hier dürften laut Kim et al. Faktoren eine Rolle spielen, die unabhängig

von der bildgebenden Diagnostik sind, wie zum Beispiel der zeitliche Abstand zwischen Revaskularisierung und Kontrolluntersuchung und der tatsächliche Erfolg der Revaskularisationsmaßnahme (Kim 2000, S. 1451).

Die Frage, ob die transmurale Ausdehnung eines Infarktareals, definiert durch die MRT, zur Vorhersage einer Kontraktionsverbesserung herangezogen werden kann, behandelten auch Choi et al. in einer Studie (Choi 2001, S. 1101- 1107). Allerdings untersuchten sie Patienten innerhalb von sieben Tagen nach akutem Myokardinfarkt mit erfolgter Revaskularisation. Die Follow up- Untersuchung zur Kontrolle der kontraktiven Funktion erfolgte 8 bis 12 Wochen später. Die transmurale Ausdehnung des Late enhancement und die linksventrikuläre Funktion wurden auf die gleiche Art beurteilt wie in der Arbeit von Kim bereits beschrieben (Kim 2000, S. 1446). Auch Choi et al. gelangten zu dem Ergebnis, dass ein umgekehrter Zusammenhang besteht zwischen der transmuralen Infarktausdehnung in der ersten Untersuchung und Verbesserung der kontraktiven Funktion auf Segmentebene. Die beste Prognose bezüglich einer Funktionsverbesserung auf Segmentebene ist über die transmurale Ausdehnung des Late enhancement möglich, bezüglich der globalen Pumpfunktion über den Anteil an dysfunktionellem Myokard ohne Late enhancement oder mit transmuralen Late enhancement von weniger als 25% (Choi 2001, S. 1102- 1106). An dieser Stelle sei eine Arbeit von Rogers et al. (Rogers 1999, S. 744- 750) erwähnt, in der anders als in allen bisher erwähnten Studien, das Late enhancement-Signal mit Vitalität assoziiert wurde. Rogers et al. untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen Kontrastmittelanreicherung im akuten Infarktstadium und Kontraktionsfunktion mehrere Wochen nach dem Infarkt. Sie entdeckten eine Verbesserung der Kontraktionsfunktion in Arealen, die zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung ein Late enhancement aufwiesen. In den Studien von Kim et al. (Kim 2000, S.1445- 1453) und Choi et al. (Choi 2001, S. 1101- 1107) war dies zwar auch der Fall, allerdings weniger häufig als in dysfunktionellen Segmenten ohne Late enhancement und nur innerhalb bestimmter Grenzen der transmuralen Ausdehnung des Late enhancement- Signals (bis 75% der Wanddicke). Rogers et al. zogen aus ihren Ergebnissen einen völlig anderen Schluss, nämlich dass das Late enhancement- Signal vitales Myokard darstellt. Die Ursache für diese Einschätzung sehen Choi et al. (Choi 2001, S. 1105) darin, dass Rogers et al. die Transmuralität der Kontrastmittelanreicherung und die dysfunktionellen Segmente ohne Late

enhancement außer Acht ließen. So fielen in die Gruppe der verbesserten Segmente eben die, die sowohl vitale (subepikardial) als auch infarzierte (subendokardial) Anteile enthielten. Rogers et al. berücksichtigten nicht, dass die Verbesserung der Kontraktionsfunktion auf den nicht mit Kontrastmittel dargestellten (vitalen) Bereich zurückzuführen ist.

Wie schon von Kim et al. (Kim 2000, S. 1445- 1453) gezeigt, wird an dieser Stelle erneut deutlich, dass der Beurteilung der Transmuralität des Late enhancement-Signals eine große Bedeutung zukommen muss. Dies beinhaltet, dass die Klassifizierung eines Segments oder Areals als vital oder avital nicht ausreichend und eine feinere Abstufung nötig ist. Mit den gängigen Methoden zur Vitalitätsdiagnostik (PET, SPECT, Echokardiografie) ist die transmurale Ausdehnung eines Infarktes nicht genau beurteilbar (Kim 2000, S. 1445), wodurch sich die bereits im ersten Teil der Diskussion erwähnten Differenzen von MRT und PET bzw. SPECT ergeben.

Mit einer ähnlichen Fragestellung, aber doch einigen neuen Aspekten näherten sich Gerber et al. (Gerber 2002, S. 1083- 1089) diesem Thema. Wie Choi et al. (Choi 2001, S. 1101- 1107) untersuchten sie Patienten kurz nach dem akuten Infarkt ereignis und dann erneut in einem größeren zeitlichen Abstand (7 Monate). Die Wandbewegung wurde anders als in den beiden vorhergehenden Arbeiten nicht nach dem visuellen Eindruck, sondern quantitativ beurteilt. Dazu wurde die Kontraktion des Myokards gemessen und ausgedrückt als Verkürzungsfraction. Als normal wurde eine Verkürzung um  $18\pm 4\%$  definiert. Den Normalwert lieferte der Vergleich mit gesunden Probanden und mit einem vom Infarktareal entfernt gelegenen Anteil des Myokards. Pathologisch war die Ventrikelfunktion definitionsgemäß, wenn die Verkürzungsfraction um mehr als zwei Standardabweichungen von diesem Mittelwert abwich. Die Areale mit Late enhancement wurden ebenfalls quantitativ als prozentualer Anteil des linken Ventrikels bzw. eines Segments ausgedrückt. Man setzte die Veränderung der Verkürzungsfraction beim Follow up in Bezug zur Kontrastmittelaufnahme der ersten Untersuchung. Dabei stellte man eine signifikante Verbesserung in den Segmenten ohne Kontrastmittelaufnahme fest. Analog zu den Ergebnissen von Kim et al. (Kim 2000, S.1445- 1453) und Choi et al. (Choi 2001, S. 1101- 1107) nahm die Verbesserung ab mit steigender transmuraler Ausdehnung des Late enhancement-

Signals. Am deutlichsten war sie in Segmenten mit weniger als 25% und nicht mehr zu beobachten in Segmenten mit mehr als 75% transmuraler Ausdehnung des Late enhancement. Shan et al. (Shan 2004, S. 1328- 1334) sprechen diesbezüglich von einer Einteilung in „pathophysiologische Kategorien“ (Shan 2004, S. 1329). Das heißt, eine Ausdehnung des Late enhancement unter 25% „zeigt, dass ein Segment seine Kontraktionsfunktion wiedererlangen wird“ (Shan 2004, S. 1329). Eine Ausdehnung des Late enhancement über 75% jedoch „deutet darauf hin, dass „sich die Kontraktionsfunktion nicht wieder erholt“ (Shan 2004, S. 1329). Zusätzlich zu den mit vorhergehenden Studien übereinstimmenden Ergebnissen liefert die Arbeit von Gerber et al. einen neuen Aspekt, eine Sensitivität von 82% des Late enhancement-Signals für persistierende Dysfunktion (Gerber 2002, S. 1086).

Wie von Kim et al. (Kim 2000, S. 1451- 1452) schon angedeutet kommt in der Arbeit von Gerber et al. zum Ausdruck, dass die transmurale Ausdehnung des Late enhancement zwischen 25% und 75% eine Art Grauzone darstellt. Gerber et al. machen nur die allgemein gehaltene Aussage, dass „die Verbesserung mit jeder Stufe der transmuralen Ausdehnung des Late enhancement sank“ (Gerber 2002, S. 1085). Auch Shan et al. fassten diese Problematik zusammen. Laut Shan et al. (Shan 2004, S. 1392) „weisen die verfügbaren Daten auf Heterogenität der Antwort auf eine Revaskularisation hin“. Das heißt, „das Potential zur funktionellen Erholung in diesen Segmenten ist ungewiss“ (Shan 2004, S. 1392). Deshalb sollte in Arealen, in denen die transmurale Ausdehnung des Late enhancement zwischen 25% und 75% liegt, zusätzliche diagnostische Maßnahmen zur Feststellung der „klinischen Vitalität“ (Shan 2004, S. 1392) herangezogen werden.

Zusammenfassend lässt sich zu den zu Beginn dieses Diskussionspunktes aufgeworfenen Fragen folgendes sagen: Mehrere Studien (Kim 2000, S. 1445- 1453; Choi 2001, S. 1101- 1107; Gerber 2002, S. 1083- 1089) belegen, dass mit Hilfe der MRT die Reversibilität von regionaler Dysfunktion nach Revaskularisation genau eingeschätzt werden kann. Die kontrastgestützte MRT eignet sich durchaus, „die Erholung der Kontraktionsfunktion nach Revaskularisierung genau vorherzusagen“ (Shan 2004, S. 1330). Dabei hat das unter 4.2 aufgeworfene Thema der Transmuralität des Late enhancement auch in diesem Zusammenhang klinische Relevanz: Die Verbesserung der Kontraktionsfunktion ist abhängig von der transmuralen Ausdehnung des Late enhancement. Bei einer Ausdehnung von unter



25% kann man von einer Verbesserung ausgehen, über 75% ist eine Verbesserung kaum möglich (Shan 2004, S. 1329). Der beste Parameter für eine Erholung der globalen Pumpfunktion war der Anteil an dysfunktionellem Myokard ohne Late enhancement oder mit Late enhancement von weniger als 25% (Choi 2001, S. 1103).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bezüglich des Zusammenhangs von Veränderungen der Pumpfunktion in Abhängigkeit der Ausdehnung des Late enhancement stimmten damit überein.

Bei den vorliegenden Ergebnissen fiel im Rahmen des Vergleichs von Wandbewegung und Vitalität folgendes auf: Segmente, die in der ersten MRT den Late enhancement- Score 2 erhalten hatten, verbesserten im Verlauf ihre Pumpfunktion. Außerdem waren Segmente mit subendokardialem und transmuraalem Late enhancement (Score 1 und 2) mit einem Wandbewegungsscore von 0 oder 1 beurteilt worden, zeigten also eine völlig oder nahezu normale Pumpfunktion. Man könnte annehmen, dass es sich dabei um Fehler in der Beurteilung handelt. In einer Arbeit von Mahrholdt et al. (Mahrholdt 2003, S. 505- 512) findet sich eine andere mögliche Erklärung für diese Beobachtungen.

Zentraler Punkt der Arbeit von Mahrholdt et al. war das Verhältnis zwischen Kontraktionsfunktion (nicht Verbesserung im zeitlichen Verlauf, wie in den drei zuvor genannten Studien) und transmuraler Infarktausdehnung bei chronischen Infarkten. Dazu wurden 31 Patienten fünf Monate nach reperfundiertem Myokardinfarkt mittels kontrastgestützter MRT untersucht. Die Pumpfunktion wurde anhand der Wanddickenzunahme beurteilt, quantitativ durch Messung und qualitativ durch den bereits bekannten Score von 0 bis 4. Die transmurale Infarktausdehnung wurde für jedes Segment und auf den Patienten bezogen jeweils als Prozentanteil angegeben. Die Gegenüberstellung von Infarktausdehnung und Kontraktionsfunktion zeigte: In 75% der Segmente mit einer transmuralen Infarktausdehnung zwischen 1% und 25% konnten keinerlei Einschränkungen in der Wanddickenzunahme festgestellt werden. Betrachtete man alle Segmente mit Infarkt, war in 37% der Segmente die Wandbewegung ebenfalls normal. Von diesen Segmenten mit normaler Wandbewegung bei vorhandenem Infarkt lag die transmurale Infarktausdehnung in 84% der Fälle zwischen 1% und 50%, in den übrigen 16% allerdings zwischen 51% und 100%. Bei der Auswertung wurden die Segmente nicht nur isoliert betrachtet,

sondern auch in Abhängigkeit der Funktion ihrer benachbarten Segmente. Dabei teilte man die Segmente in zwei Gruppen ein, je nachdem ob sie von drei dysfunktionellen Segmenten oder von drei Segmenten mit normaler Wandbewegung umgeben waren. Dabei stellte man fest: Die Kontraktionsfunktion eines Segments mit definierter Ausdehnung des Late enhancement unterschied sich signifikant in Abhängigkeit davon, ob das Segment von drei dysfunktionellen Nachbarsegmenten oder von drei Segmenten mit normaler Kontraktilität umgeben war. Bei Patienten mit sehr kleinen Infarkten (Infarkt  $\leq 5\%$  der linksventrikulären Masse) zeigten Segmente, die bei einer transmuralen Infarktausdehnung von mehr als 75% von „normalen Nachbarn“ umgeben waren, eine normale Kontraktionsfunktion. Die Kontraktionsfunktion erschien also oft normal in Regionen mit nicht- transmuralen Infarkt und sogar in Regionen mit nahezu transmuralen Infarkt, wenn dieser sehr klein und von sich normal bewegenden Segmenten umgeben war.

Vor diesem Hintergrund können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erklärt werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die Segmente zwar nicht in Abhängigkeit von den benachbarten Segmenten betrachtet. Aber eine mögliche Erklärung dafür, dass Segmente mit subendokardialen oder transmuralen Late enhancement mit dem Wandbewegungsscore 0 oder 1 bewertet wurden, wäre die von Mahrholdt et al. beschriebene Auswirkung der benachbarten Segmente.

Abgesehen von den Erklärungen, die diese Ergebnisse für die vorliegende Arbeit liefern, soll noch kurz erläutert werden, welche Bedeutung Mahrholdt et al. ihren Ergebnissen zuschrieben. Mahrholdt et al. betonen, dass ihre Erkenntnisse für chronische reperfundierte Infarkte ohne persistierende Ischämien gelten und sich grundlegend von den Verhältnissen des akuten Infarktstadiums unterscheiden. Wird bei akuten Infarkten Diagnostik auf der Basis der Wandbewegung betrieben, so wird die wahre Infarktgröße häufig überschätzt. Denn im akuten Stadium sind nicht nur infarzierte, sondern auch angrenzende Areale in der Funktion beeinträchtigt. Dieses Phänomen fällt unter den Begriff des so genannten „stunned myocardium“. Im chronisch reperfundierte Stadium dagegen haben diese Areale ihre Kontraktionsfunktion wiedererlangt und spielen Wochen bzw. Monate nach dem Infarkt ereignis- wie in der Studie von Mahrholdt et al. keine Rolle. Dagegen können benachbarte Regionen mit normaler Kontraktionsfunktion vor allem bei kleinen Infarkten dazu führen, dass die Infarktgröße unterschätzt wird. Deshalb sollte die Infarktgröße nicht (nur) auf der Basis der Kontraktionsfunktion diagnostiziert werden.

#### **4.6 Stellenwert der Vitalitätsdiagnostik im Hinblick auf Prognose und klinischen Verlauf**

Im Rahmen der Vitalitätsdiagnostik spielt nicht nur die Vorhersage einer Funktionsverbesserung nach Revaskularisierung eine Rolle. Auch Aussagen hinsichtlich der Prognose und des klinischen Zustands eines Patienten sind von Bedeutung.

Eine Studie, die den prädiktiven Wert der Vitalitätsdiagnostik und speziell der Methode PET unterstreicht, stammt von Haas et al. (Haas 1997, S. 1693- 1700). Haas et al. zeigten, dass die Auswahl von Patienten für eine Revaskularisation auf der Grundlage der PET- Diagnostik (zusätzlich zu klinischen und angiografischen Daten) zu einer Reduktion der Frühmortalität und zu gutem Kurzzeitüberleben führt. Somit erlaubt die Vitalitätsdiagnostik mit PET, Patienten mit einem niedrigen Risiko für perioperative Komplikationen zu identifizieren.

In einer Metaanalyse von Allman (Allman 2002, S. 1151- 1158), die die Daten aus 24 Studien zusammenfasste, wurde der prognostische Wert von drei in der Vitalitätsdiagnostik eingesetzten Verfahren untersucht. Die zur Vitalitätsdiagnostik verwendeten Methoden waren FDG- PET, Thallium- Szintigrafie und Dobutamin- Echokardiografie. 3088 Patienten mit einer Ejektionsfraktion von durchschnittlich  $32\pm 8\%$  wurden über einen Zeitraum von  $25\pm 10$  Monaten beobachtet. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, in Abhängigkeit davon, ob in der Vitalitätsdiagnostik vitales Myokard nachgewiesen worden war oder nicht. In beiden Gruppen wurde die Mortalitätsraten (Langzeit- Überleben) bei Revaskularisation versus medikamentöser Therapie untersucht. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit nachgewiesenem vitalem Myokard durch eine Revaskularisation die jährliche Mortalitätsrate um 80% reduziert werden konnte im Vergleich zur medikamentösen Therapie. Das entscheidende Ergebnis dieser Studie vor dem Hintergrund der vorliegenden Fragestellung war jedoch, dass sich bei allen drei diagnostischen Methoden dieser Überlebensvorteil der revaskularisierten Patienten mit vitalem Myokard ergab. Die drei zur Vitalitätsdiagnostik verwendeten Verfahren unterscheiden sich hinsichtlich ihrer möglichen prognostischen Aussage nicht. So konnte gezeigt werden, dass mit den Methoden PET, Thallium- Szintigrafie und Dobutamin- Echokardiografie nicht nur Aussagen über den Erfolg, das heißt über die Funktionsverbesserung nach Revaskularisation möglich sind, sondern auch über die Prognose eines Patienten.

Über den Stellenwert, den die kontrastgestützte MRT bzw. das Late enhancement-Signal für die Prognose haben, liegen bislang keine Arbeiten vor. Wie unter Punkt 4.5 der Diskussion beschrieben, ist über die Ausdehnung des Late enhancement eine Aussage zur Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach Revaskularisation möglich. Was das Late enhancement jedoch für das Überleben und die Prognose eines Patienten bedeutet, muss in weiteren Studien untersucht werden.

## 5. Zusammenfassung

Entsprechend der vorrangigen Zielsetzung der Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Late enhancement- Signal bei Patienten mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion über einen ausgedehnten Zeitraum reproduzierbar ist. Die Stabilität des Signals, die bei der Kontrollgruppe sowie bei der Gruppe von revaskularisierten Patienten und auch bei einer Subgruppe mit verbesserter linksventrikulärer Pumpfunktion gefunden wurde, charakterisiert das Late enhancement als spezifisch für irreversible Gewebsdefekte.

Die niedrige Inter- und Intraobservervariabilität, die ebenfalls in der vorliegenden Arbeit untersucht und bestätigt wurden, machen die Methode tauglich für den Einsatz im klinischen Routinebetrieb.

In der vorliegenden Arbeit wurde die MRT nicht mit den Standardmethoden zur Vitalitätsdiagnostik verglichen. Dazu liegen eine Reihe von Studien vor. Alle bestätigen die gute und genaue Übereinstimmung der MRT mit PET, Thallium-Szintigrafie und Dobutamin- Echokardiografie bei der Darstellung von irreversibel geschädigtem bzw. vitalem Myokard. Der Hauptunterschied lag in der Darstellung von kleinen subendokardialen Narben in der MRT. Dieser kommt durch die weit bessere räumliche Auflösung der MRT zustande und ist als ein entscheidender Vorteil der MRT zu werten. So kann in der MRT die Infarktausdehnung über die Wand des Herzens direkt sichtbar gemacht und genau abgegrenzt werden.

Die klinische Relevanz der transmuralen Infarktausdehnung zeigte sich bei der Untersuchung des Zusammenhangs von Wandbewegung und Ausdehnung des Late enhancement. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Verbesserung der Wandbewegung im zeitlichen Verlauf abhängig ist von der transmuralen Ausdehnung des Late enhancement. Je größer dessen Ausdehnung, umso geringer war die Wahrscheinlichkeit einer Funktionsverbesserung. Diese Erkenntnis ist in Einklang mit den Ergebnissen zahlreicher Studien, die sich mit dem Zusammenhang von Ausdehnung des Late enhancement und Funktionsverbesserung nach Revaskularisation beschäftigten. In diesen Arbeiten

konnte belegt werden, dass die Funktionsverbesserung nach Revaskularisation von der transmuralen Ausdehnung des Late enhancement abhängig ist. Mit Hilfe der kontrastgestützten MRT können Areale mit reversibler Dysfunktion von irreversibel geschädigten Arealen abgegrenzt werden. Die kontrastgestützte MRT erwies sich als guter Prädiktor für eine Funktionsverbesserung nach Revaskularisation.

Weitere Vorteile der MRT sind unter anderem die fehlende Strahlenbelastung und die breite Verfügbarkeit der Methode. Zusammen mit allen anderen genannten Aspekten, vor allem Reproduzierbarkeit, niedriger Inter- und Intraobservervariabilität, hoher räumliche Auflösung und guter Übereinstimmung mit dem Goldstandard PET, stellt die kontrastgestützte MRT eine echte Alternative zu den gängigen Methoden dar. Sie eröffnete eine neue Sichtweise von Vitalität, die sich von der gebräuchlichen „binären“ (Choi 2001, S. 1105) Einteilung in vital und avital unterscheidet: Vitalität als ein „graduelles Phänomen“ (Kühl 2003, S. 1346).

Zukünftig sind einige Punkte noch zu klären. Dazu gehört die Darstellung des PET-„mismatch“-Musters in der MRT. Auch der Wert, den die MRT zur Abschätzung der Prognose eines Patienten und des klinischen Verlaufs hat, muss in weiterführenden Studien untersucht werden.

## 6. Anhangverzeichnis

- Tabelle 1: Kardiale Anamnese
- Tabelle 1.1: Patient 1- 15
- Tabelle 1.2: Patient 16- 33
- Tabelle 1.3: Patient 16- 33
- Tabelle 1.4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren Patient 1- 33
- 
- Tabelle 2.1: Individuelle Patientenergebnisse
- Tabelle 2.2: Individuelle Patientenergebnisse
- 
- Abbildung 1: 33- Segment- Modell
- 
- Abbildung 2: Kurzachsenschnitt, MR 1; Patient 8
- Abbildung 3: Kurzachsenschnitt, MR 2; Patient 8
- Abbildung 4: Zweikammerblick, MR 1, Patient 8
- Abbildung 5: Zweikammerblick, MR 2, Patient 8
- Abbildung 6: Kurzachsenschnitt, MR 1; Patient 18
- Abbildung 7: Kurzachsenschnitt, MR 2; Patient 18
- Abbildung 8: Vierkammerblick, MR 1; Patient 23
- Abbildung 9: Vierkammerblick, MR 2; Patient 23

Tabelle 1.1 : Kardiale Anamnese- Patient 1- 15

Patient	KHK (Gefäße)	Ereignisse vor MR1	Revaskularisierung vor MR1	MR1	MR2
1	3	kein Infarkt	5fach Bypass 11/99	18.05.00	25.07.01
2	3	kein Infarkt	3fach Bypass 9/99	22.05.00	30.07.01
3	3	kein Infarkt	3fach Bypass 10/99	14.06.00	19.09.01
4	3	HWI 9/98	4fach Bypass 1/00	20.06.00	05.09.01
5	3	HWI '89, VWI 1/00	4fach Bypass 2/00	16.08.00	16.08.01
6	2	HWI '85	PTCA LAD und PTCA/Stent RCA 8/00	06.10.00	13.08.01
7	3	kein Infarkt	-	18.10.00	18.06.01
8	2	HWI 9/00	-	28.10.00	01.10.01
9	3	kein Infarkt	3fach Bypass '88;PTCA LCX/R.marginalis,Stent R.marginalis 10/00	23.11.00	13.06.01
10	3	HWI 9/00	PTCA RCA 9/00	06.10.00	24.10.01
11	1	VWI '95	PTCA LAD '95	28.11.01	13.03.02
12	3	VWI '91	2fach Bypass '91:LAD,RCA	13.02.02	31.07.02
13	3	VWI '77	2fach Bypass 11/77: LAD, R.diagonalis	04.02.02	30.09.02
14	1	kein Infarkt	-	21.08.02	17.03.03
15	1	VWI 10/02	PTCA/Stent LAD 10/02	21.11.02	11.06.03

## Abkürzungen

HWI	Hinterwandinfarkt
VWI	Vorderwandinfarkt
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
LAD	Left anterior descending artery
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus



Tabelle 1.2 : Kardiale Anamnese- Patient 16- 33

Patient	KHK (Gefäße)	Ereignisse vor MR1	Revaskularisierung vor MR1	MR1	MR2
16	3	Anteroseptalinfarkt '94; HWI '96	Stent LAD 10/98	31.05.00	02.08.01
17	3	Anteroseptalinfarkt '70	-	11.10.00	03.09.01
18	1	VWI 8/99	PTCA/Stent LAD 5/00	18.10.00	02.07.01
19	2	kein Infarkt	-	25.09.00	10.10.01
20	3	HWI 7/01	4fach Bypass '88:R.descend.ant.,R.diagonalis 1,R.marginalis 2,RCA	03.12.01	05.06.02
21	3	VWI	PTCA/Stent LAD '00	17.12.01	10.07.02
22	3	HWI '94 und '95	-	11.02.02	07.08.02
23	3	kein Infarkt	-	04.03.02	04.09.02
24	3	kein Infarkt	2fach Bypass '84:RIVA, RCA	12.12.01	14.10.02
25	3	VWI 3/02	-	02.04.02	16.10.02
26	3	kein Infarkt	-	02.04.02	17.10.02
27	3	kein Infarkt	-	23.04.02	17.10.02
28	3	VWI+HWI '95	3fach Bypass '95:LAD,RCA,R.diagonalis;PTCA/Stent RCX 10/02	01.10.02	10.03.03
29	3	kein Infarkt	-	03.05.02	13.01.03
30	3	VWI 3/02	PTCA/Stent LAD 3/02	16.04.02	07.01.03
31	3	VWI '92	PTCA 4/02	29.05.02	25.03.03
32	3	MI 8/96;VWI 10/02	PTCA/Stent RCA 8/96 und 11/00;PTCA/Stent LAD 10/02	08.01.03	30.04.03
33	3	HWI 12/01	PTCA RCA 12/01;PTCA/Stent LAD 2/02 und 4/02;PTCA/Stent RCA 3/02	08.01.03	10.06.03

Tabelle 1.3 : Kardiale Anamnese- Patient 16- 33

Patient	Datum der Revaskularisation		Revaskularisation- Gefäße
16	02.06.00	4fach	RCA,R.diagonalis 1,R.marginalis 1,LAD
17	16.10.00	2fach	RCA,LAD
18	15.12.00	1fach	PTCA: LAD
19	06.11.00	2fach	LAD, R.posterolateralis der RCA
20	06.12.01	4fach	RCA, R.marginalis,R.diagonalis,LAD
21	19.12.01	4fach	LAD, R.diagonalis 1,R.marginalis 1,RCA
22	12.02.02	2fach+1fach	R. marginalis,LAD; PTCA: RCX
23	05.03.02	3fach	LAD, R.marginalis,RCA
24	11.01.02	1fach	PTCA+Stent: RCA
25	03.04.02	3fach	LAD,R.marginalis 2,RCA
26	03.04.02	5fach	LAD,RCA,R.diagonalis 1 und 2,R.marginalis
27	24.04.02	3fach	LAD,RCA,R.marginalis1
28	18.10.02	1fach	PTCA+Stent: RCX
29	06.05.02	3fach	LAD,RCA,R.intermedius
30	17.04.02	3fach	LAD,R.diagonalis1,R.marginalis1
31	03.06.02	2fach	LAD(R.diagonalis),RCA
32	12.02.03	2fach	LAD,RCA
33	09.01.03	2fach	LAD,R.intermedius

Tabelle 1.4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Patient	Gruppe	Hypertonie	Diabetes mellitus	Hyperlipidämie	Nikotinabusus
1	A	ja	nein	ja	ex
2	A	ja	nein	ja	nein
3	A	ja	nein	ja	ja
4	A	nein	nein	nein	ja
5	A	nein	nein	ja	nein
6	A	ja	nein	ja	nein
7	A	nein	ja	ja	ex
8	A	nein	nein	ja	ja
9	A	ja	nein	ja	nein
10	A	nein	nein	nein	nein
11	A	nein	nein	ja	nein
12	A	nein	nein	ja	ex
13	A	nein	nein	nein	nein
14	A	ja	nein	ja	ja
15	A	nein	nein	ja	ja
16	B	ja	nein	nein	ex
17	B	ja	ja	ja	ja
18	B	ja	ja	ja	nein
19	B	nein	nein	ja	ex
20	B	nein	nein	ja	nein
21	B	nein	ja	ja	ja
22	B	ja	ja	ja	nein
23	B	ja	nein	ja	ex
24	B	ja	ja	nein	nein
25	B	ja	nein	ja	ex
26	B	ja	ja	ja	nein
27	B	nein	nein	ja	ja
28	B	nein	nein	ja	nein
29	B	ja	nein	nein	ex
30	B	ja	ja	ja	ja
31	B	ja	ja	ja	ex
32	B	ja	ja	ja	nein
33	B	ja	ja	ja	nein

Tabelle 2.1 : Individuelle Patientenergebnisse

Patient	Gruppe	MR 1	MR 2	MR 1	MR 2	MR 1	MR 2
		ED-Vol(ml) <sup>1</sup>	ED-Vol(ml) <sup>1</sup>	ES-Vol(ml) <sup>2</sup>	ES-Vol(ml) <sup>2</sup>	Masse(g) <sup>3</sup>	Masse(g) <sup>3</sup>
1	A	221	267	129	195	152	157
2	A	117	122	67	69	138	140
3	A	343	310	267	230	197	178
4	A	301	270	211	183	153	156
5	A	150	159	102	108	98	93
6	A	287	279	237	222	112	127
7	A	282	234	190	159	185	179
8	A	195	179	126	105	89	111
9	A	203	190	132	120	122	129
10	A	206	177	109	80	120	116
11	A	209	195	142	132	100	105
12	A	320	320	243	227	120	127
13	A	273	211	205	154	106	118
14	A	284	337	182	238	191	191
15	A	372	320	296	238	161	159
16	B	191	231	125	174	148	122
17	B	304	229	229	169	150	139
18	B	152	156	108	102	96	107
19	B	201	173	129	99	131	135
20	B	253	228	205	156	91	89
21	B	185	190	138	109	109	110
22	B	262	286	198	229	91	105
23	B	185	246	132	173	101	96
24	B	270	313	211	239	169	157
25	B	181	114	121	62	126	103
26	B	261	206	215	137	137	140
27	B	340	227	209	156	170	138
28	B	273	305	214	238	146	131
29	B	182	178	117	108	119	115
30	B	213	220	146	119	182	137
31	B	342	310	274	236	199	178
32	B	234	251	166	172	121	123
33	B	181	193	122	123	116	118

<sup>1</sup> enddiastolisches Volumen in ml

<sup>2</sup> endsystolisches Volumen in ml

<sup>3</sup> Masse in g

Tabelle 2.2 : Individuelle Patientenergebnisse

Patient	Gruppe	MR 1	MR 2	MR 1	MR 2	MR 1	MR 2	MR 1	MR 2
		EF(%) *	EF(%) *	WB °	WB °	LE †	LE †	LE (%) ‡	LE (%) ‡
1	A	42	27	8	62	2	5	2	3
2	A	43	43	24	22	15	15	17	15
3	A	22	26	69	68	7	9	9	7
4	A	30	32	44	47	18	22	21	23
5	A	32	32	48	52	17	22	39	30
6	A	17	20	74	71	45	42	62	53
7	A	33	32	44	43	0	0	0	0
8	A	35	41	50	53	22	24	28	25
9	A	35	37	44	43	0	0	0	0
10	A	47	55	31	17	8	5	12	12
11	A	32	32	55	53	26	26	24	21
12	A	24	29	61	68	25	34	41	47
13	A	25	27	69	47	12	13	18	15
14	A	36	30	73	64	1	0	1	0
15	A	21	26	72	59	30	29	58	51
16	B	35	25	36	60	9	4	11	15
17	B	25	26	47	44	22	24	21	19
18	B	29	34	48	44	26	27	20	20
19	B	36	43	46	32	7	8	3	3
20	B	19	32	65	57	25	29	40	41
21	B	25	43	53	36	15	13	24	24
22	B	25	20	53	64	22	26	33	38
23	B	29	30	46	46	24	26	32	35
24	B	22	24	58	56	30	25	30	29
25	B	33	46	41	18	13	7	12	8
26	B	18	33	67	53	8	4	7	5
27	B	39	31	34	35	11	15	19	17
28	B	21	22	80	70	26	24	33	34
29	B	36	39	44	45	14	10	15	12
30	B	31	46	30	28	13	12	27	25
31	B	20	24	65	74	17	14	32	30
32	B	29	31	52	46	21	22	34	34
33	B	32	36	41	33	11	14	13	13

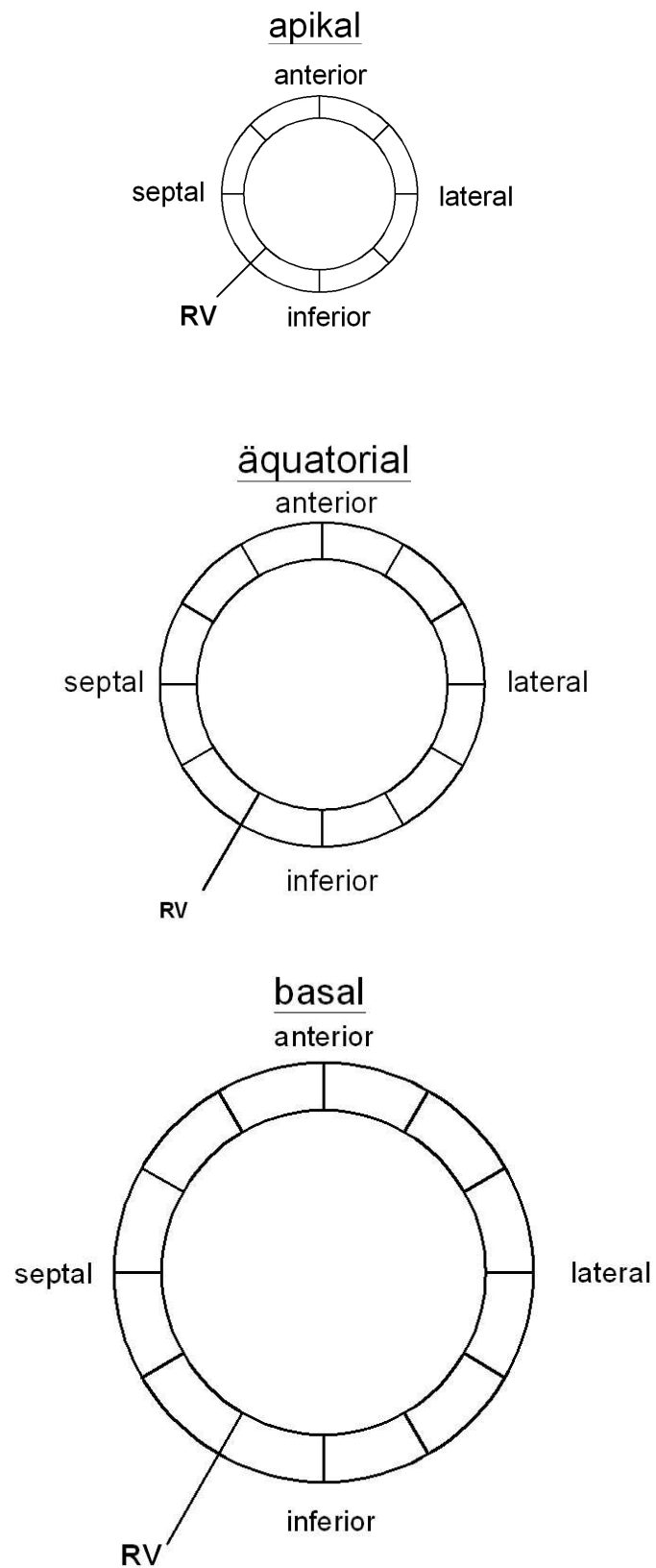
\* Ejektionsfraktion in %

° Wandbewegungs- Score

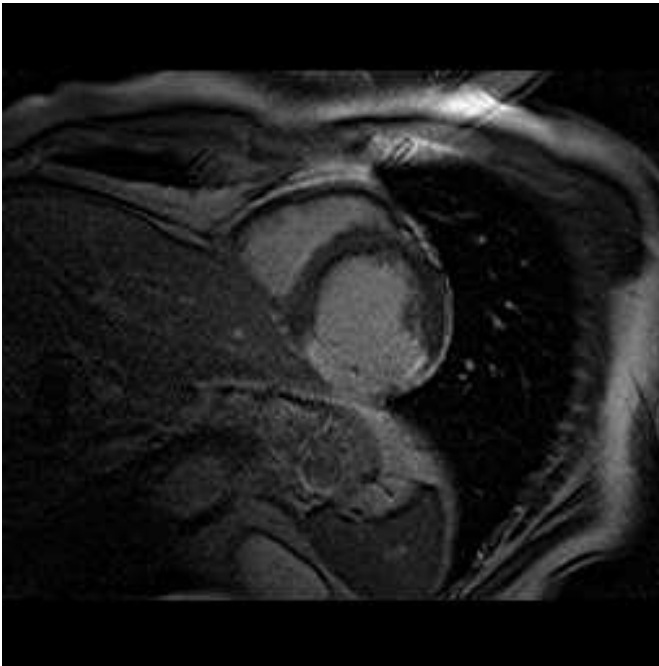
† Late enhancement- Score

‡ Late enhancement- Signal in % des linken Ventrikels

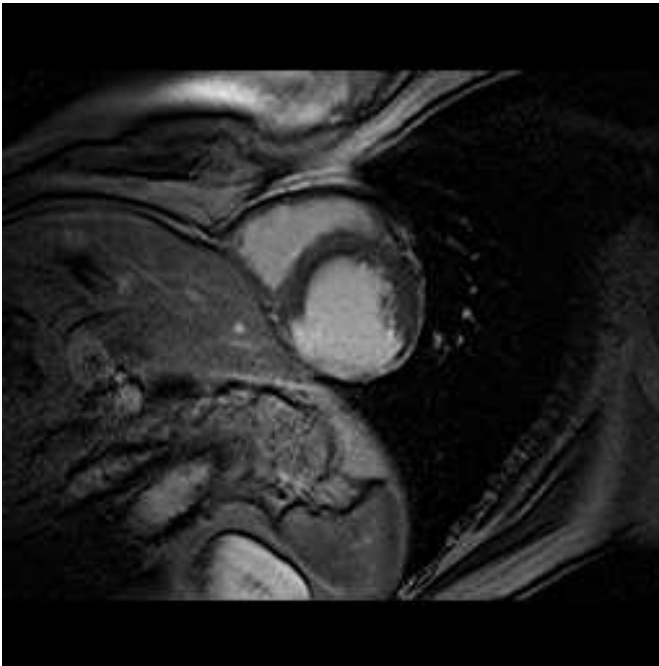
Abbildung 1: 33- Segment- Modell



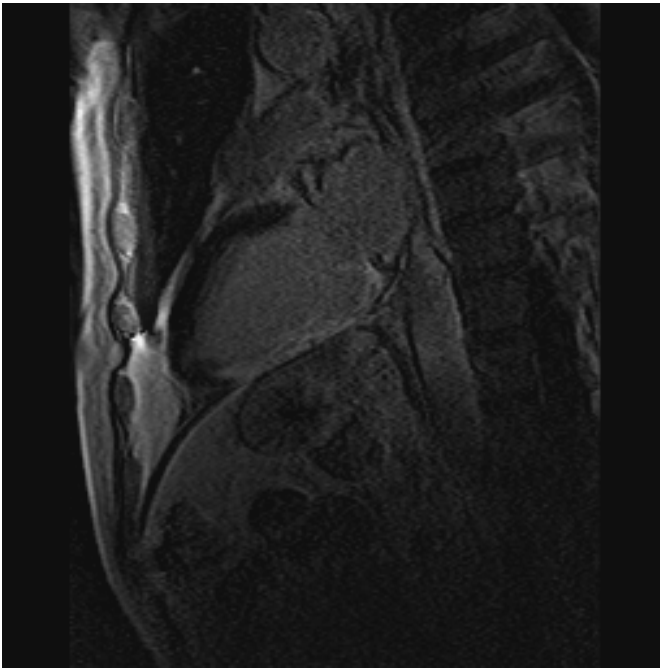
RV: inferiore Schnittstelle zwischen rechtem und linkem Ventrikel

**Abbildung 2**

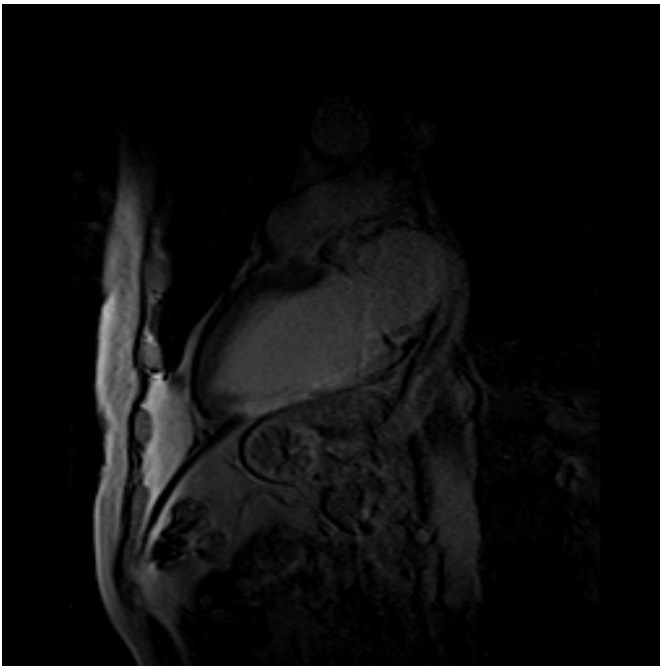
**MR 1:** Gruppe A, Patient 8  
Late enhancement- Score: 22  
Late enhancement in % des linken Ventrikels: 28

**Abbildung 3**

**MR 2:** Gruppe A, Patient 8  
Late enhancement- Score: 25  
Late enhancement in % des linken Ventrikels: 24

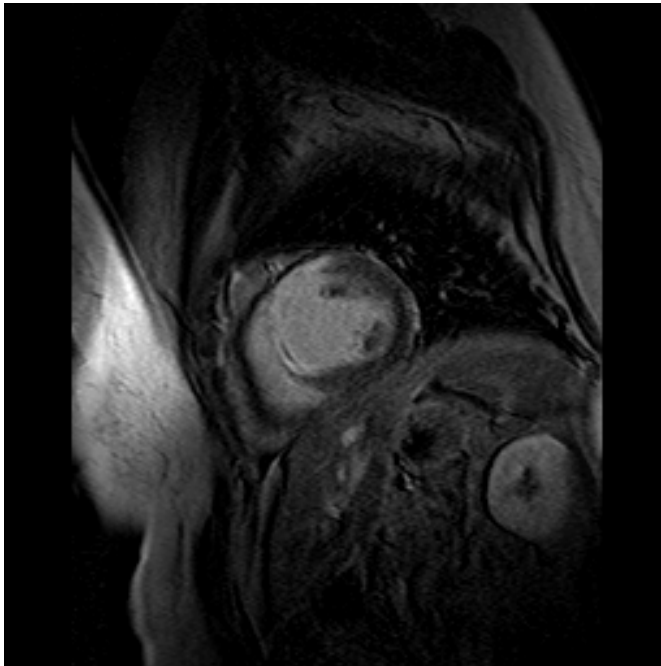
**Abbildung 4**

MR1: Gruppe A, Patient 8  
Late enhancement- Score: 22  
Late enhancement in % des linken Ventrikels: 28

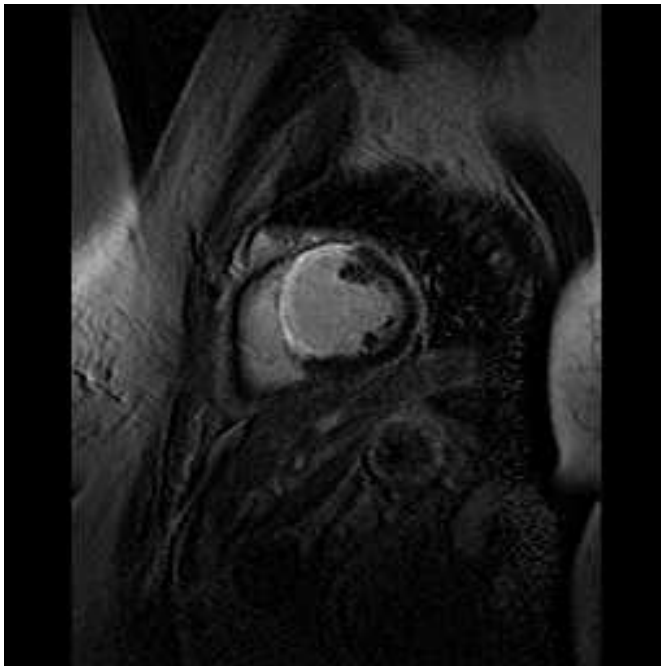
**Abbildung 5**

**MR 2:** Gruppe A, Patient 8  
Late enhancement- Score: 25  
Late enhancement in % des linken Ventrikels: 24

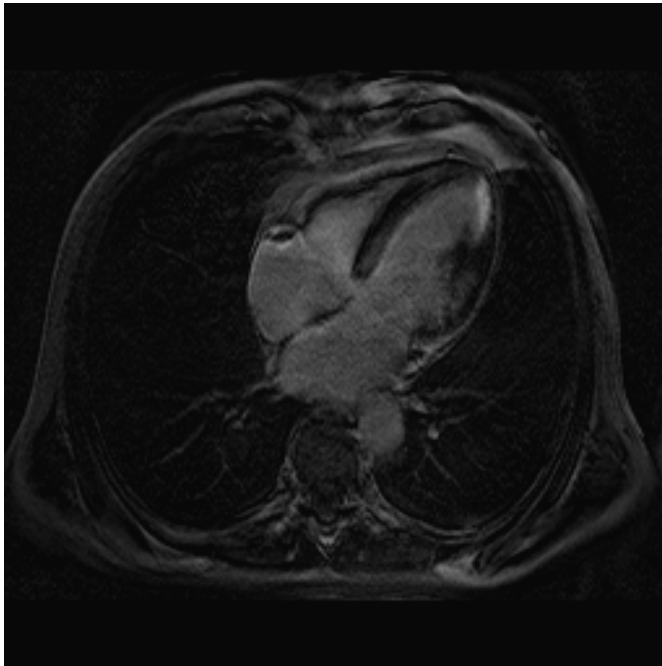


**Abbildung 6**

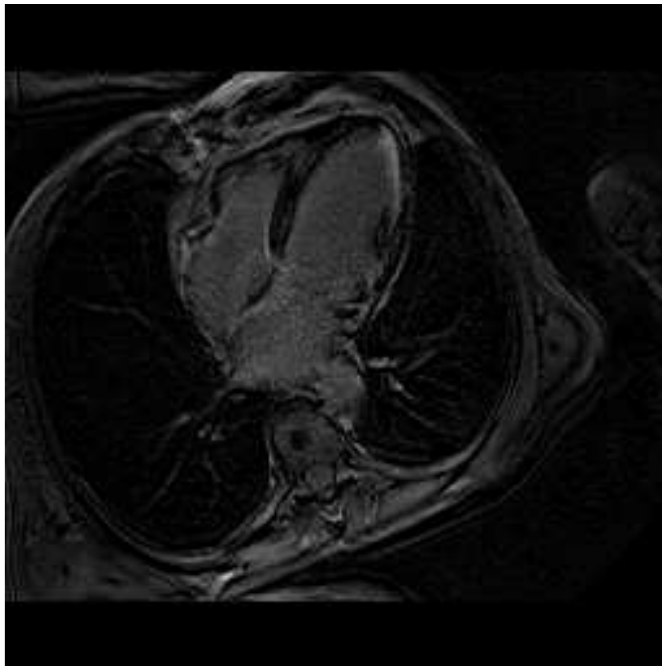
**MR 1:** Gruppe B, Patient 18  
Late enhancement- Score: 26  
Late enhancement in % des linken Ventrikels: 20

**Abbildung 7**

**MR 2:** Gruppe B, Patient  
Late enhancement-Score: 27  
Late enhancement in % des linken Ventrikels: 20

**Abbildung 8**

**MR1:** Gruppe B, Patient 23  
Late enhancement- Score: 24  
Late enhancement in % des linken Ventrikels: 32

**Abbildung 9**

**MR2:** Gruppe B, Patient 23  
Late enhancement-Score: 26  
Late enhancement in % des linken Ventrikels: 35

## 6. Literaturverzeichnis

1. Allman, K.C., Shaw, L.J., Hachamovitch, R., Udelson, J.E. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39(7): 1151-1158.
2. Baumgartner, H., Porenta, G., Lau Y.K., Wutte, M., Klaar, U., Mehrabi, M., Siegel, R.J., Czernin, J., Laufer, G., Sochor, H., Schelbert, H., Fishbein, M.C., Maurer, G. Assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography, positron emission tomography and thallium-201 SPECT: correlation with histopathology in explanted hearts. *J Am Coll Cardiol*, 1998. 32(6): 1701-1708.
3. Bax, J.J., de Roos, A., van der Wall, E.E. Assessment of myocardial viability by MRI. *J Magn Reson Imaging*, 1999. 10(3): 418-422.
4. Bax, J.J., Wijns, W., Cornel, J.H., Visser, F.C., Boersma, E., Fioretti, P.M. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30(6): 1451-1460.
5. Choi, K.M., Kim, R.J., Gubernikoff, G., Vargas, J.D., Parker, M., Judd, R.M. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation*, 2001. 104(10): 1101-1107.
6. Eitzman, D., al- Aouar, Z., Kanter, H.L., vom Dahl, J., Kirsh, M., Deeb, G.M., Schwaiger, M. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 1992. 20(3): 559-565.
7. Gerber, B.L., Garot, J., Bluemke, D.A., Wu, K.C., Lima, J.A.C. Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting improvement of regional myocardial function in patients after acute myocardial infarction. *Circulation*, 2002. 106(9): 1083-1089.
8. Haas, F., Augustin, N., Holper, K., Wottke, M., Haehnel, C., Nekolla, S., Meisner, H., Lange, R., Schwaiger, M. Time course and extent of improvement

- of dysfunctioning myocardium in patients with coronary artery disease and severely depressed left ventricular function after revascularization: correlation with positron emission tomographic findings. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 36(6): 1927-1934.
9. Haas, F., Haehnel, C.J., Picker, W., Nekolla, S., Martinoff, S., Meisner, H., Schwaiger, M. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 30(7): 1693-1700.
  10. Hunold, P., Brandt- Mainz, K., Freudenberg, L., Vogt, F.M., Neumann, T., Knipp, S., Barkhausen, J. Myokardiale Vitalitätsdiagnostik mit kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie- Vergleich des "late enhancement"- Konzepts mit der Positronen- Emissions- Tomographie. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*, 2002. 174(7): 867-873.
  11. Judd, R.M., Lugo- Olivieri, C.H., Arai, M., Kondo, T., Croisille, P., Lima, J.A.C., Mohan, V., Becker, L.C., Zerhouni, E.A. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation*, 1995. 92(7): 1902-1910.
  12. Kaul, S. There may be more to myocardial viability than meets the eye. *Circulation*, 1995. 92(10): 2790-2793.
  13. Kim, R.J., Chen, E.L., Lima, J.A.C., Judd, R.M. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*, 1996. 94(12): 3318-3326.
  14. Kim, R.J., Fieno, D.S., Parrish, T.B., Harris, K., Chen, E.L., Simonetti, O., Bundy, J., Finn, J.P., Klocke, F.J., Judd, R.M. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*, 1999. 100(19): 1992-2002.
  15. Kim, R.J., Wu, E., Rafael, A., Chen, E.L., Parker, M.A., Simonetti, O., Klocke, F.J., Bonow, R.O., Judd, R.M. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*, 2000. 343(20): 1445-1453.
  16. Klein, C., Nekolla, S.G., Bengel, F.M., Momose, M., Sammer, A., Haas, F., Schnackenburg, B., Delius, W., Mudra, H., Wolfram, D., Schwaiger, M. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance

- imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation*, 2002. 105(2): 162-167.
17. Kühl, H.P., Beek, A.M., van der Weerd, A.P., Hofman, M.B.M., Visser, C.A., Lammertsma, A.A., Heussen, N., Visser, F.C., van Rossum, A.C. Myocardial viability in chronic ischemic heart disease: comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 41(8): 1341-1348.
  18. Lauerma, K., Niemi, P., Hänninen, H., Janatuinen, T., Voipio-Pulkki, L.M., Knuuti, J., Toivonen, L., Mäkelä, T., Mäkijärvi, M.A., Aronen, H.J. Multimodality MR imaging assessment of myocardial viability: combination of first-pass and late contrast enhancement to wall motion dynamics and comparison with FDG PET-initial experience. *Radiology*, 2000. 217(3): 729-736.
  19. Mahrholdt, H., Wagner, A., Holly, T.A., Elliott, M.D., Bonow, R.O., Kim, R.J., Judd, R.M. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2002. 106(18): 2322-2327.
  20. Mahrholdt, H., Wagner, A., Parker, M., Regenfus, M., Fieno, D.S., Bonow, R.O., Kim, R.J., Judd, R.M. Relationship of contractile function to transmural extent of infarction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 42(3): 505-512.
  21. Meyer, J., Bokisch, A., Darius, H., Heusch, G., Hort, W., Mohr-Kahaly, S., Rupprecht, H.J., Voigtländer, T. Klinik und Diagnostik der koronaren Herzkrankheit.  
In: „Klinische Kardiologie, Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Herznahen Gefäße“, Erdmann, E. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 5. Auflage, 327-353
  22. Moser, E. Nuklearmedizin.  
In: „Radiologie“, Kauffmann, G.W., Moser, E., Sauer, R., Urban & Fischer-Verlag, München-Jena, 2001, 2. Auflage, 502-522 und 529
  23. Pagley, P.R., Beller, G.A., Watson, D.D., Gimple, L.W., Ragosta, M. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation*, 1997. 96(3): 793-800.

24. Pereira, R.S., Prato, F.S., Lekx, K.S., Sykes, J., Wisenberg, G. Contrast-enhanced MRI for the assessment of myocardial viability after permanent coronary artery occlusion. *Magn Reson Med*, 2000. 44(2): 309-316.
25. Rahimtoola, S.H. The hibernating myocardium. *Am Heart J*, 1989. 117(1): 211-221.
26. Ramani, K., Judd, R.M., Holly, T.A., Parrish, T.B., Rigolin, V.H., Parker, M.A., Callahan, C., Fitzgerald, S.W., Bonow, R.O., Klocke, F.J. Contrast magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability in patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation*, 1998. 98(24): 2687-2694.
27. Rehwald, W.G., Fieno, D.S., Chen, E.L., Kim, R.J., Judd, R.M. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*, 2002. 105(2): 224-229.
28. Reimer, K.A., Jennings, R.B. The changing anatomic reference base of evolving myocardial infarction. Underestimation of myocardial collateral blood flow and overestimation of experimental anatomic infarct size due to tissue edema, hemorrhage and acute inflammation. *Circulation*, 1979. 60(4): 866-876.
29. Rogers, W.J., Jr., Kramer, C.M., Geskin, G., Hu, Y.L., Theobald, T.M., Vido, D.A., Petrulo, S., Reichek, N. Early contrast-enhanced MRI predicts late functional recovery after reperfused myocardial infarction. *Circulation*, 1999. 99(6): 744-750.
30. Samady, H., Elefteriades, J.A., Abbott, B.G., Mattera, J.A., McPherson, C.A., Wackers, F.J.Th. Failure to improve left ventricular function after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy is not associated with worse outcome. *Circulation*, 1999. 100(12): 1298-1304.
31. Shan, K., Constantine, G., Sivananthan, M., Flamm, S.D. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability. *Circulation*, 2004. 109(11): 1328-1334.
32. Schicha, H., Schober, O. Herz- Kreislauf- System.  
In: „Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung“,  
Schicha H., Schober, O., Schattauer Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2000, 4. Auflage, 128- 150
33. Wagner, A., Mahrholdt, H., Holly, T.A., Elliott, M.D., Regenfus, M., Parker, M., Klocke, F.J., Bonow, R.O., Kim, R.J., Judd, R.M. Contrast-enhanced MRI and

- routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*, 2003. 361(9355): 374-379.
34. Watzinger, N., Saeed, M., Wendland, M.F., Akbari, H., Lund, G., Higgins, C.B. Myocardial viability: magnetic resonance assessment of functional reserve and tissue characterization. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2001. 3(3): 195-208.

Mein Dank gilt

meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Markus Schwaiger für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit, Herrn Dr. Hubertus Bülow für die Betreuung der Arbeit, meinen Eltern für geduldige und großzügige Unterstützung während des Studiums.