

Deutsches Herzzentrum München & 1. Medizinische Klinik
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

Serielle Beurteilung der myokardialen Gadolinium-Anreicherung mittels Magnetresonanztomographie im akuten, subakuten und chronischen Stadium des Herzinfarktes

Thomas Hackl

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. Priv.-Doz. Dr. T. Ibrahim
2. Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Die Dissertation wurde am 19.05.2008 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.01.2009 an-
genommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
2 Material & Methodik	12
2.1 Patientenkollektiv	12
2.2 Studienablauf	13
2.3 Magnetresonanztomographie	14
2.3.1 Prinzip der Magnetresonanztomographie	14
2.3.2 Relaxation	15
2.3.3 Spinecho	15
2.3.4 Ortskodierung & Bildentstehung	16
2.3.5 Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie	17
2.3.6 Pulssequenzen	19
2.3.7 Magnetresonanztomographie-Untersuchungsprotokoll	22
2.4 Technetium-99m-Myokardszintigraphie	24
2.5 Analyse der MRT-Kontrastmittelanreicherung	24
2.5.1 Quantitative Größenbestimmung der Kontrastmittelanreicherung	24
2.5.2 Semiquantitative Größenbestimmung der Kontrastmittelanreicherung	25
2.6 Analyse der linksventrikulären Funktion	28
2.6.1 Globale linksventrikuläre Funktion	28
2.6.2 Regionale linksventrikuläre Funktion	28
2.7 Statistische Analyse	29
3 Ergebnisse	30
3.1 Patientenkollektiv	30
3.2 Magnetresonanztomographie	35
3.2.1 Inversionszeit	35
3.2.2 Kontrastmittelanreicherung	35

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	3
3.2.3 Linksventrikuläre Funktion	43
3.2.4 Vergleich der Kontrastmittelanreicherung mit anderen Maßzahlen der Infarktgröße	51
4 Diskussion	56
4.1 Die myokardiale Kontrastmittelanreicherung im akuten Stadium des Myokardinfarktes	57
4.2 Die myokardiale Kontrastmittelanreicherung im chronischen Stadium des Myokardinfarktes	60
4.3 Vergleich der Kontrastmittelanreicherung mit der linksventri- kulären Funktion	62
4.4 Vergleich der Kontrastmittelanreicherung mit anderen Maß- zahlen der Infarktgröße	64
4.5 Limitationen	65
5 Zusammenfassung	68
Literaturverzeichnis	69
Abbildungsverzeichnis	81
Tabellenverzeichnis	82
Danksagung	83

Abkürzungsverzeichnis

AMI	Akuter Myokardinfarkt
ED	Enddiastole
ES	Endsystole
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaacetat
k-MRT	Kontrastunterstützte Magnetresonanztomographie
KM	Kontrastmittel
%LV	Prozentualer Anteil am gesamten linksventrikulären Myokardvolumen
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
SPECT	Single-photon emission computed tomography
Tc-99m-Sesta-Mibi	Technetium-99m-Sesta-Methoxy-Isobutyl-Isonitrid
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TR	Repetitionszeit

Kapitel 1

Einleitung

Erkrankungen des Kreislaufsystems stellen die häufigste Todesursache in Deutschland dar, denen im Jahr 2006 fast jede zweite verstorbene Person (43,7 %) erlag [55, S. 6]. An ischämischen Herzerkrankungen starben 2006 ca. 144 000 Personen, wobei es sich hauptsächlich um Fälle von chronischer Myokardischämie handelte. Auf Platz zwei ist bereits der akute Herzinfarkt zu nennen.

Im Rahmen des akuten Myokardinfarktes führt in der Regel der Verschluss einer Koronararterie bereits nach 20 Minuten zu einem Absterben von Kardiomyozyten in der Subendokardregion. In der dann folgenden Zeit breitet sich die Myokardnekrose weiter in Richtung Epikard aus [39, S. 786-794]. Nur eine rasche Wiedereröffnung des Infarktgefäßes kann weiteres Myokard vor einer Schädigung durch die fortschreitende Ischämie bewahren. Der Anteil des gefährdeten Myokards, der mittels Reperfusion gerettet werden kann, ist innerhalb der ersten 2 Stunden nach Schmerzbeginn am größten [37, S. 728].

Seit Einführung der medikamentösen Reperfusionstherapie in den 80er Jahren hat sich die Mortalität nach akutem Myokardinfarkt signifikant reduziert [14, S. 397-402]. Das pathophysiologische Konzept besteht hierbei in einer medikamentösen Auflösung eines thrombotischen Gefäßverschlusses. Durch eine frühzeitige Wiedereröffnung kann somit ischämisch kompromittiertes Myokard gerettet werden. Mit Einführung der mechanischen Reperfusion durch Ballondilatation und Stentimplantation in den 90er Jahren konnte eine weitere Senkung der Mortalität erreicht werden [48, S. 385-391]. Je effizienter die Reperfusionstherapie, desto mehr Myokard kann gerettet werden und desto kleiner ist letztendlich die resultierende Infarktnarbe bzw. desto besser ist die erhaltene linksventrikuläre Funktion [7, S. 441-444], [37, S. 725-729]. Die Infarktgröße stellt somit einen unmittelbaren Messparameter für die Prognose nach erlittenem AMI dar [15, S. 296-306], [14, S. 397], [48, S. 388], [37, S. 725-729].

Eine Bestimmung der Infarktgröße nach stattgehabtem AMI ist aus verschiedener Sicht von Interesse. Zum einen kann sie die Planung der weiteren Therapie des Patienten beeinflussen. Zum anderen stellt die Infarktgröße einen direkten Messparameter dar, der stellvertretend für die Mortalität bestimmt werden kann, um in klinischen Studien die Wirksamkeit verschiedener Reperfusionstherapien zu evaluieren [12, S. 101-108].

Die Infarktgröße kann im klinischen Alltag durch eine Vielzahl unterschiedlicher Verfahren bestimmt werden, die entsprechend ihrer Genauigkeit gewertet werden können [24, S. 625-627]. Hierzu zählen Wandbewegungsstörungen, EKG-Veränderungen, Laborveränderungen, myokardialer Blutfluss, Gewebeveränderungen und zuletzt schließlich die histologische Darstel-

lung der myokardiale Integrität.

Die Beurteilung der Wandbewegungsstörung beispielsweise mittels Echokardiographie als alleiniges Kriterium lässt keine ausreichende Aussage über die Vitalität des Myokards zu, da sowohl nekrotisches als auch reperfundiertes, aber noch vitales Myokard eine kontraktile Dysfunktion in der Akutphase des Ereignisses aufweisen können [59, S. 1147], [33, S. 603]. EKG-Veränderungen, wie ST-Hebungen oder Q-Wellen sind ebenfalls nicht sehr sensitiv zur Infarkt Diagnostik, da kleine Infarkte oftmals ohne wesentliche Veränderungen im EKG einhergehen [33, S. 603]. Die Maximalwerte der herzspezifischen Enzyme, wie z.B. Troponin T oder Kreatinkinase, zeigen zwar eine sehr gute Korrelation mit der Infarktgröße [13, S. 1534], die Interpretation ist jedoch erschwert, da die Enzymkinetik stark von einer erfolgten oder ausgebliebenen Reperfusion abhängt. Ausserdem lässt sich anhand der Serummarker keine Aussage über die Lokalisation des Koronarverschlusses treffen [33, S. 603].

Bildgebende Verfahren, die die Infarktnarbe direkt abbilden sind sicherlich die genauesten derzeit erhältlichen Methoden zur Bestimmung der Infarktgröße in vivo. Die Myokardszintigraphie (SPECT) mit Technetium-99m-Sesta-Methoxy-Isobutyl-Isonitril (Tc-99m-Sesta-Mibi) hat sich derzeit in der klinischen Routine zur Bestimmung der Infarktgröße etabliert [12, S. 101-108]. Die Anreicherung von Tc-99m-Sesta-Mibi im Myokard ist zum einen von einer vorhandenen Blutzirkulation und zum anderen von einer intakten mitochondrialen Funktion abhängig [35, S. 1010-1017], [11, S. 220], [12, S. 102]. Bei einer verschlossenen Koronararterie stellt das minderspeichernde Areal das Gewebe dar, das unmittelbar von der Ischämie bedroht ist [8, S. 2152-2162]. Nach erfolgter Reperfusion ist anhand der Tc-99m-Aktivität im

Gewebe eine Messung der Infarktgröße möglich [53, S. 1436], [35, S. 1010]. Die auf diese Weise bestimmte Infarktgröße stimmt bei Tieren sehr gut mit dem histologisch ermittelten Ausmaß des Narbengewebes überein [12, S. 102].

Die szintigraphisch ermittelte Infarktgröße zeigte in einer Reihe klinischer Studien, dass sie zur Beurteilung der Reperfusionstherapie dienen kann und eine Prognoseabschätzung ermöglicht [12, S. 101-108], [48, S. 385-391], [13, S. 1536], [25, S. 920-925], [37, S. 725]. Die Bestimmung der Infarktgröße nimmt aus diesem Grund gegenwärtig einen zentralen Stellenwert im Rahmen von klinischen Studien ein, deren Ziel es ist, die Effektivität von Reperfusionstherapien zu evaluieren.

Potentielle Nachteile der Myokardszintigraphie bestehen in der Verwendung ionisierender Strahlung und der daraus resultierenden Exposition für den Patienten. Zum anderen verfügt sie über eine relativ geringe räumliche Auflösung, was die Erkennung von nicht-transmuralem Infarkten erschwert [36, S. 334-341], [13, S. 1539], [57, S. 378], [59, S. 1152], [20, S. 212]. Da effektive Reperfusionstherapien aber auf eine Reduktion der Infarktgröße abzielen und aus diesem Grund von einem nicht unerheblichen Anteil an nicht-transmuralem Infarkten auszugehen ist, können insbesondere diese szintigraphisch möglicherweise nur unzureichend erkannt werden [57, S. 378]. Darüberhinaus erschweren methodische Limitationen, wie z.B. Weichteilabschwächung die Interpretation der Aufnahmen [30, S. 659]. Klinische Studien im AMI haben gezeigt, dass bis zu 25 % der Patienten eine unauffällige Szintigraphie aufweisen [36, S. 338].

Mit der kontrastunterstützten Magnetresonanztomographie (k-MRT) steht eine relativ neue Methode zu Verfügung, die es ermöglicht, die Infarktgröße

mit hoher räumlicher Auflösung zu bestimmen [33, S. 606], [28, S. 1451].

Die k-MRT nutzt die Effekte von paramagnetischen Kontrastmitteln, wie z.B. Gadolinium-Diethylenetriaminpentaacetat (Gd-DTPA). Im infarzierten Myokard reichert sich das Kontrastmittel (KM) auf unspezifische Weise mit einer gewissen Verzögerung an. Auf MRT-Aufnahmen 5 bis 30 Minuten nach KM-Gabe stellt sich das Infarktareal aufgrund der erhöhten Kontrastmittelkonzentration signalreich im Vergleich zu normalem Myokard dar [23, S. 1902-1910], [45, S. 1064-1072], [31, S. 1117-1125], [26, S. 3318-3326], [43, S. 874], [29, S. 165], [19, S. 544], [57, S. 378], [20, S. 209]. Die k-MRT verwendet im Gegensatz zur SPECT keine potentiell schädliche Strahlung.

Die Mechanismen, die zur Kontrastmittelanreicherung in infarziertem Gewebe führen sind noch nicht vollständig geklärt. Vom pathologischen Aspekt muss dabei die Infarktregion im chronischen Stadium von der im akuten Stadium des Myokardinfarktes differenziert betrachtet werden. Im chronischen Stadium des Myokardinfarktes findet sich ein homogenes Narbengewebe aus dichten kollagenen Fasern, in dem ein erhöhtes Verteilungsvolumen für Gd-DTPA vorliegt, was zu einer erhöhten Konzentration des Kontrastmittels führt. Eine reduzierte Kapillardichte im Infarktareal verlangsamt den Auswaschvorgang des Kontrastmittels [59, S. 1150], [45, S. 1064-1072], [26, S. 3318]. Aus diesen beiden Mechanismen resultiert eine erhöhte Kontrastmittelkonzentration, die für die Signalerhöhung verantwortlich ist. Eine Reihe von Untersuchungen haben gezeigt, dass im chronischen Stadium des Myokardinfarktes die Größe der KM-Anreicherung sehr gut mit dem Ausmaß der tatsächlichen Narbe übereinstimmt [26, S. 3318-3326], [27, S. 2000], [29, S. 165], [57, S. 378]. Der Zeitabstand zwischen Kontrastmittelapplikation und

k-MRT-Aufnahmen ist entscheidend für die korrekte Bestimmung der Infarktgröße. Auf Aufnahmen sehr früh nach Kontrastmittelapplikation wurde die Infarktgröße deutlich überschätzt. Auf Aufnahmen mit einer Verzögerung von 20 bis 30 Minuten stimmt die Größe der KM-Anreicherung gut mit der beispielsweise mit der Myokardszintigraphie bestimmten Infarktgröße überein [38, S. 2841], [19, S. 549], weshalb dieses Zeitintervall in der klinischen Routine der Infarkt Diagnostik gegenwärtig verwendet wird [22, S. 2253-2259], [4, S. 40-44].

Im akuten Stadium des Infarktes liegt jedoch ein anderer, heterogener pathophysiologischer Zustand vor. Man nimmt an, dass hier zugrunde gegangene Zellmembranen und ein interstitielles Ödem zu einer KM-Anreicherung führen [33, S. 604], [43, S. 871]. Neben einem erhöhten Verteilungsvolumen führt eine verzögerte Auswaschkinetik für Gd-Kontrastmittel zu erhöhten Kontrastmittelkonzentrationen im Infarktareal, was sich als Anreicherung in der k-MRT darstellen lässt [26, S. 3321ff], [59, S. 1150].

Die Bedeutung der KM-Anreicherung im akuten Zustand des Infarktes wird allerdings kontrovers diskutiert [38, S. 2838]. Einige Autoren fanden zu diesem Zeitpunkt eine enge Korrelation zwischen der Größe der KM-Anreicherung und dem späteren histologischen Ausmaß des zurückbleibenden Narbengewebes [27, S. 2000]. Andere Studien berichten jedoch bei Aufnahmen, die sehr früh nach Infarkt angefertigt wurden von einer Überschätzung der tatsächlichen Infarktgröße [23, S. 1906], [45, S. 1064], [40, S. 1012], [43, S. 874], [42, S. 247]. Bei Untersuchungen an Ratten in den ersten 48 Stunden nach einem Herzinfarkt und erfolgreicher Reperfusion zeigte sich, dass sich Gd-DTPA sowohl in avitalem als auch in vitalem Gewebe

anreichert [43, S. 874f]. Neuere Untersuchungen am Menschen zeigten zudem bei wiederholten Aufnahmen innerhalb der ersten Woche nach AMI und nach mehreren Monaten eine Abnahme der Größe der KM-Anreicherung im Verlauf vom akuten zum chronischen Stadium [4, S. 42], [22, S. 2256], [21, S. 905]. Auch von einer funktionellen Erholung von Regionen, die eine KM-Anreicherung zeigten, wird berichtet, so dass hier vitales Myokard innerhalb der KM-Anreicherung zu vermuten ist [41, S. 747].

Derzeit gibt es keine klinischen Studien, die Veränderungen der KM-Anreicherung systematisch nach AMI bis hin zum chronischen Stadium untersuchten. Entsprechend existieren momentan keine Empfehlungen zum frühest möglichen Zeitpunkt für die Bestimmung der Infarktgröße mittels k-MRT nach AMI.

Ziel der vorliegenden Studie war die Charakterisierung der Größe der KM-Anreicherung zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach sattgehabtem AMI. Hierzu wurden serielle k-MRT-Untersuchungen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Infarkt und erfolgreicher Reperfusion sowie nach 7, 35 und 180 Tagen durchgeführt. Die Hypothese war, dass sich die Größe der KM-Anreicherung im Verlauf verkleinert.

Kapitel 2

Material & Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 17 konsekutive Patienten mit AMI in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten handelte es sich um den ersten Herzinfarkt. Die Diagnose des Myokardinfarktes wurde gestellt bei Vorliegen von Angina-pectoris-Beschwerden für mindestens 20 Minuten in Verbindung mit infarkttypischen EKG-Veränderungen (ST-Hebungen, neu aufgetretener Linksschenkelblock) sowie signifikantem Anstieg der herzspezifischen Enzyme (CK-MB, Troponin T). Unmittelbar nach Aufnahme im Krankenhaus wurden alle Patienten einer Koronarangiographie unterzogen. Eine erfolgreiche Wiedereröffnung des Infarktgefäßes wurde bei allen Patienten durch perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) und Stenting innerhalb von 12 Stunden nach Schmerzbeginn erzielt. Alle Patienten wiesen postinterventionell einen TIMI-(Thrombolysis-in-myokardial-infarction)-III-Fluss auf.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Platzangst, einer MRT-

Kontrastmittelunverträglichkeit bzw. bei Vorliegen weiterer Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung wie beispielsweise eine vorangegangene Schrittmacherimplantation oder das Vorhandensein von magnetischem Metall im Körper des Patienten. Während des gesamten Beobachtungszeitraums von sechs Monaten erlitt keiner der eingeschlossenen Patienten einen erneuten Herzinfarkt. Alle Patienten erhielten eine medikamentöse Standardtherapie, die am Aufnahmetag eingeleitet wurde, bestehend aus Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, β -Blocker, ACE-Hemmer und einem Statin.

Alle Patienten wurden über den Ablauf und die Risiken der Studie aufgeklärt und gaben vor Einschluss in die Studie ihre schriftliche Einverständniserklärung. Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission geprüft und akzeptiert.

2.2 Studienablauf

Am Tag der Aufnahme wurde bei allen Patienten eine Herzkatheteruntersuchung mit PTCA und Stenting des infarktverursachendem Koronargefäßes durchgeführt. Die erste k-MRT fand im Median 18,8 Stunden [14,5; 22,5] nach der Herzkatheteruntersuchung statt. Die weiteren k-MRT-Untersuchungen wurden nach 7,0 Tagen [6,0; 7,5], nach 5,0 Wochen [5,0; 7,0] sowie nach 6,0 Monaten [5,5; 6,5] wiederholt. Zusätzlich wurde 7,0 Tage [6,0; 7,0] nach AMI eine SPECT-Untersuchung durchgeführt.

2.3 Magnetresonanztomographie

2.3.1 Prinzip der Magnetresonanztomographie

Die magnetresonanztomographische Bildgebung nutzt das Resonanzsignal der Wasserstoffkerne, die im Gewebewasser und im Fettgewebe des menschlichen Körpers reichlich vorhanden sind. Die Eigenrotation (sog. Spin) des Protons erzeugt ein Magnetfeld (sog. magnetische Moment), das einem Stabmagneten ähnlich ist. In biologischem Gewebe haben die Spins beliebige, zufällig verteilte Richtungen.

Unter dem Einfluss eines äußeren, statischen Magnetfeldes, das durch einen zylindrischen, supraleitenden Magneten erzeugt wird, beginnt sich nun die Achse des Spins nach der Richtung des äußeren Magnetfeldes auszurichten, die sog. Präzessionsbewegung. Die Frequenz der Präzessionsbewegung (sog. Larmor-Frequenz) ist proportional zur Stärke des äußeren Magnetfeldes und beträgt für Protonen 42,6 MHz/T. In einem Gleichgewicht zwischen dem äußeren Magnetfeld und dem Spin der Protonen ergibt sich eine Nettomagnetisierung (sog. Längsmagnetisierung M_z) parallel zum äußeren Magnetfeld.

Wird von außen ein zusätzlicher Hochfrequenzimpuls eingestrahlt, kann die Achse der Spins aus ihrer Gleichgewichtslage ausgelenkt werden. Die Frequenz muss gleich der Larmor-Frequenz sein, da sonst kein messbarer Effekt erzielt werden kann. Ein Hochfrequenzimpuls, der die Längsmagnetisierung komplett um 90° dreht, also quer zum Hauptmagnetfeld (sog. Transversalmagnetisierung M_{xy}), wird als 90° -Puls bezeichnet. Der zeitliche Abstand zwischen zwei aufeinander folgenden 90° -Impulse wird als Repetitionszeit (TR) bezeichnet. [46, S. 1-10]

2.3.2 Relaxation

Unmittelbar nach Ende des eingebrachten Hochfrequenzimpulses beginnt die Rückkehr (Relaxation) der magnetischen Momente in ihren Gleichgewichtszustand zum äußeren Magnetfeld, die aus einer Transversal- und einer Longitudinalkomponente besteht.

Der meist schnellere Relaxationsprozess bewirkt eine Abnahme der Transversalkomponente. Kleine Inhomogenitäten des Magnetfeldes, die durch Wechselwirkungen der Protonen untereinander (Spin-Spin-Wechselwirkung) verursacht werden, haben eine exponentielle Abnahme der Transversalmagnetisierung, die durch die Anregung erzeugt wurde, zur Folge. Sie wird durch die transversale Relaxationszeit T_2 charakterisiert.

Die longitudinale Relaxationszeit T_1 erfasst die mit exponentieller Geschwindigkeit ablaufende Rückkehr der zuvor ausgelenkten Spins in die Richtung des äußeren Magnetfeldes. Dieser Vorgang ist abhängig von Wechselwirkungen zwischen den Spins und den umgebenden Atomen (Spin-Gitter-Relaxation).

Die Relaxationszeiten sind charakteristisch für jedes Gewebe. Die T_1 -Zeiten in menschlichem Gewebe betragen zwischen 490 und 2400 ms. Die T_2 -Zeiten liegen im Bereich von 43 bis 160 ms. Für Herzmuskulatur beträgt die T_1 -Zeit 870 ms, die T_2 -Zeit 75 ms [46, S. 5].

2.3.3 Spinecho

Ein zweiter Impuls nach einer definierten Zeit nach der Anregung, der die Transversalmagnetisierung um 180° dreht (sog. 180° -Impuls), kann die De-

phasierung wieder umkehren (sog. Rephasierung). Nach der Echozeit (TE, Zeit nach Einstrahlung des 90° -Impuls) kann das Maximum des Spinechosignals registriert werden [46, S. 5f]

Auch eine Vorzeichenumkehr des Frequenzkodiergradienten (s.u.) für einen kurzen Zeitabschnitt erzeugt eine Rephasierung und damit ein Spinecho [47, S. 19].

2.3.4 Ortskodierung & Bildentstehung

Um ein Bild zu erzeugen, ist die räumliche Zuordnung der Signale nötig, die anhand von räumlich und zeitlich variablen Magnetfeldern, sog. Gradientenfeldern, erfolgt. Für jede Richtung im Raum ist ein Gradient mit in jeweiliger Richtung kontinuierlich steigender Magnetfeldstärke nötig.

Zusammen mit der Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses wird senkrecht zur gewünschten Schichtorientierung (z.B z-Richtung) ein Gradientenfeld angeschaltet. Somit wird nur eine einzelne Schicht angeregt, in der die Lamor-Frequenz gleich der Frequenz des Hochfrequenzimpulses ist. Die Ortskodierung innerhalb dieser Schicht erfordert zwei weitere Schritte, die Phasen- und die Frequenzkodierung:

Die Phasenkodierung, z.B. in y-Richtung erfolgt durch ein kurzzeitiges Anschalten eines Gradientenfeldes in dieser Richtung, in der nun Phasendifferenzen entstehen. Das Ausmaß der Phasendifferenz hängt von der Stärke des Phasenkodiergradienten ab, wodurch das resultierende Signal eine Information über die y-Richtung erhält.

Der Frequenzkodiergradient sorgt während der Messung in der x-Richtung

für eine örtliche Abhängigkeit der Larmorfrequenz als Funktion von Dauer und Stärke des Frequenzkodiergradienten.

Insgesamt ergibt sich eine Abhängigkeit der Larmorfrequenz von der Position in x-Richtung sowie von der Zeit (entspricht der Position in y-Richtung). Durch eine Fourier-Transformation lässt sich das registrierte Signal dem Entstehungsort zuordnen und letztendlich ein Bild berechnen. Bei einer Messung in Frequenzkodierrichtung werden alle Punkte einer Zeile des zukünftigen Bildes abgetastet. Für jede weitere Zeile ist die Wiederholung der Messung mit einem anderen Phasenkodiergradienten mit unveränderter Anregung sowie Frequenzkodierung nötig. [46, S. 6-10]

2.3.5 Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie

Für die MRT sind eine Vielzahl von Kontrastmittel verfügbar. Der wirksame Bestandteil in den Kontrastmitteln sind sog. paramagnetische Metallionen mit unterschiedlicher Anzahl an ungepaarten Elektronen in ihrer Schale, deren Eigenrotation (Spin) ein magnetisches Moment bewirkt, das nahezu 1000fach stärker als das der Protonen ist [56, S. 59]. Als Metallionen finden beispielsweise Gadolinium, Mangan, Eisen oder Dysprosium Anwendung [44, S. 82].

Die MRT-Kontrastmittel stellen sich im Gegensatz zu anderen Röntgenkontrastmitteln nicht direkt auf den Aufnahmen dar. Ihr Effekt zeichnet sich durch eine Wechselwirkung mit den umgebenden Protonen aus und bewirkt eine Verkürzung sowohl der T1- als auch der T2-Relaxationszeit.

Je nach ihrem Verhalten im Organismus können die MRT-Kontrastmittel als extrazellulär, intravaskulär, zielgerichtet oder intrazellulär klassifiziert werden [44, S. 83]. Um diese Eigenschaften zu erhalten ist eine “Verpackung“ der Metallionen in geeigneter Weise nötig, die z.B. in Form einer Hülle aus Carboxydextran oder eines Komplexes mit einer Polyaminocarbonsäure erfolgen kann [56, S. 59ff].

In der kardiovaskulären Bildgebung sind extrazelluläre Kontrastmittel weit verbreitet [9, S. 654], [44, S. 84], zu denen auch der Komplex von Gadolinium (Gd) mit der Polyaminocarbonsäure Diethylentriaminpentaacetat (DTPA) zählt. Gd-DTPA diffundiert aus den Kapillaren passiv ins Interstitium. Diese Kontrastmittel erreichen den Intrazellulärraum intakter Zellen nicht, was durch eine intakte Zellmembran verhindert wird [44, S. 84], [56, S. 67f]. Der Gadolinium-Komplex mit DTPA wird nahezu ausschließlich über die Nieren ausgeschieden [56, S. 61].

Bei den Gd-Komplexen handelt es sich um weitestgehend biologisch inerte Substanzen, Wechselwirkungen mit biologischem Gewebe finden nur bei extrem hohen Konzentrationen statt. Die typischen Nebenwirkungen von Gd-DTPA sind vergleichbar mit denen von anderen Röntgenkontrastmitteln wie beispielsweise gastrointestinale Symptome wie Übelkeit oder Erbrechen, lokale Symptome an der Injektionsstelle (Wärme, Schmerz), allergieähnliche Haut- oder Schleimhautreaktionen oder einer Flush-Symptomatik. In der in der klinischen Anwendung üblichen Dosierung scheint für die Gadolinium-Komplexe das Risiko einer Nierenschädigung sehr gering zu sein. Risikofaktoren für eine Nierenschädigung sind wie bei der Verwendung anderer Röntgenkontrastmitteln eine vorbestehende Niereninsuffizienz, Dehydratati-

on, Einnahme nephrotoxischer Medikamente oder eine Herzinsuffizienz [56, S. 73f].

Es ist anzumerken, dass in jüngster Zeit gehäuft Berichte über hautassoziierte Nebenwirkungen von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion auftraten [10], was als nephrogene systemische Fibrose (NSF) bezeichnet wird, [16, S. 1104]. Hierbei wurde ca. zwei bis vier Wochen nach Gd-Gabe eine Verhärtung der Haut beobachtet, wobei sich histologisch eine Verdickung der Dermis sowie Gd-Ablagerungen zeigten. Schwere Behinderungen können hierbei auftreten und auch Todesfälle sind beschrieben [17, S. 613ff]. Ursächlich wird eine Dissoziation der Gd-Komplexe angenommen, die von einer bei Niereninsuffizienz häufiger vorliegenden Azidose begünstigt wird. Die freien hochtoxischen Gd-Ionen präzipitieren und lagern sich in verschiedenen Geweben ab, was eine Entzündungsreaktion zur Folge hat [16, S. 1107f]. Eine spezifische Therapie ist bisher nicht bekannt. Aus diesem Grund sollte die Indikation für Gd-haltige Kontrastmittel bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min) sehr streng gehalten werden [16, S. 1107], [17, S. 613].

2.3.6 Pulssequenzen

Pulssequenzen unterscheiden sich in Amplitude, Zeitdauer und Zeitpunkt der Hochfrequenz- und Gradientenimpulse, sowie dem Auslenkungswinkel des Spins durch den Anregungspuls. Durch entsprechende Wahl dieser Parameter lassen sich Aufnahmen erzeugen, bei denen entweder die T1- oder die T2-Zeit betont wird, was als sog. T1- bzw. T2-gewichtete Aufnahmen

bezeichnet wird [47, S. 17]. Jedes Gewebe ist durch eine charakteristische T1- und T2-Zeit gekennzeichnet und stellt sich auf den Aufnahmen mit unterschiedlichem Kontrast dar. Gewebe können so unterschieden werden. Die jeweilig verwendete Sequenz sollte sich nach der kardialen Fragestellung richten.

In der vorliegenden Studie kamen folgende Pulssequenzen zum Einsatz:

Segmentierte Inversionssequenz

Zur Beurteilung der Kontrastmittelanreicherung wurde eine 3-dimensionale, ultraschnelle Inversionssequenz (IR-turbo-FLASH) verwendet. Es handelt sich um eine T1-gewichtete Sequenz. Im Vergleich zu anderen T1-gewichteten Sequenzen bietet sie den höchsten Kontrast zwischen einer Kontrastmittelanreicherung und normalem Myokard [52, S. 222]. Um Bewegungsartefakte zu minimieren erfolgt die Aufnahme in der Diastole. Dazu erfolgt im Anschluss an die R-Zacke im EKG ein nicht-selektiver 180° -Impuls. Im Anschluss davon erfolgt die Akquisition der MR-Signale nach einem Zeitintervall, der sog. Inversionszeit (TI) (Abbildung 2.1). Die Inversionszeit ist variabel und muss individuell so gewählt werden, dass normales Myokard kein Signal aufweist. Bei einer Akquisition 20 Minuten nach KM-Gabe beträgt die Inversionszeit typischerweise ca. 300 ms. In den Arealen, in denen eine Kontrastmittelanreicherung vorliegt, ist die T1-Relaxation beschleunigt und somit im Vergleich zu normalem Myokard schon mehr longitudinale Magnetisierung M_z vorhanden, die sich in einem vermehrten Signal widerspiegelt. Die Minimierung des Signals aus dem normalem Myokard durch die entsprechende Inversionszeit ermöglicht einen maximalen Kontrast zwischen Kontrastmittelanreicherung

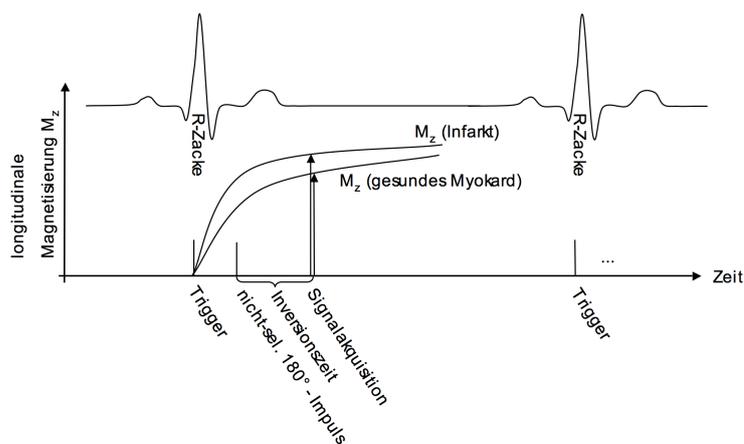


Abbildung 2.1: 3D-segmented inversion-recovery turboFLASH-Sequenz, M_z = longitudinale Magnetisierung; nach [52, S. 216]

und Vergleichsmyokard. Zur Reduktion von Bewegungsartefakten durch die Atmung werden die Aufnahmen während Atempausen durchgeführt, die ca. 8 Sekunden pro Aufnahme (8 Schichten) betragen [52, S. 217], [33, S. 607f], [57, S. 374], [28, S. 1446].

Schnelle Gradientenecho-Technik

Für Wandbewegungsstudien wurde eine EKG-getriggerte schnelle Gradientenecho-Sequenz (TrueFISP-Sequenz) verwendet. Besonders Flüssigkeiten (z.B. Blut) bieten bei dieser Sequenz eine hohe Signalintensität und somit einen hohen Kontrast zum umliegenden Myokard. Bei möglichst kurzem TR lassen sich Bewegungsartefakte minimieren [47, S. 21]. Durch Atemanhaltenmanöver von ca. 8-12 Sekunden gelingt die Aufnahme einer repräsentativen Schicht im Cine-Mode bei einer zeitlichen Auflösung von 20-30 Phasen pro Herzzyklus [3, S. 201], [6, S. 103].

	3D-IR-turboFLASH	TrueFISP
Schichtdicke	4 mm	8 mm
Auflösung	1,5 x 1,5 mm	1,5 x 1,5 mm
TR	4,0 ms	35 ms
TE	1,5 ms	1,5 ms
Auslenkungswinkel	30 °	80 °

Tabelle 2.1: MRT-Messparameter der verwendeten Sequenzen zur Beurteilung der Kontrastmittelanreicherung (3D-IR-turboFLASH) sowie der Wandbewegung (TrueFISP).

Eine Übersicht über die charakteristischen Parameter der beiden Sequenzen gibt Tabelle 2.1.

2.3.7 Magnetresonanztomographie-

Untersuchungsprotokoll

Die MRT-Untersuchungen fanden an einem 1,5 T-Gerät (Siemens Sonata, Erlangen, Deutschland) statt, das mit ultraschnellen Gradienten sowie einer speziellen Herzpule ausgestattet ist. Die Patienten waren in Rückenlage. Über die gesamte Dauer einer Untersuchung von insgesamt ca. 45 Minuten bestand eine kontinuierliche EKG-Überwachung sowie stets die Möglichkeit zur Kommunikation des Patienten mit dem medizinischem Personal.

Nach Übersichtsaufnahmen zur Lokalisation und Orientierung wurde zunächst die Aufnahme der linksventrikulären Funktion mittels TrueFISP-

Sequenz durchgeführt. Ein vollständiger Datensatz des gesamten linken Ventrikel bestand aus ca. 12 Kurzachsenschnitten mit einem Schichtabstand von 8 mm bei einer Auflösung von 1,5 x 1,5 mm. Des weiteren wurden jeweils eine repräsentative Ansicht im 2- und 4-Kammerblick aufgenommen. Der Ablauf eines Herzzyklus umfasste ca. 20 bis 30 Aufnahmen pro Herzzyklus. Direkt danach erhielten alle Patienten das Gd-DTPA-Kontrastmittel als Bolus injiziert in einer Dosierung von 0,2 mmol/kg Körpergewicht. Nach 15 Minuten wurde ein sog. TI-Scout durchgeführt. Hierbei wurde eine repräsentative Schicht des linken Ventrikels mit jeweils um 25 ms unterschiedlichen Inversionszeiten aufgenommen. Aus dieser Reihe von Aufnahmen wurde anschließend die TI ausgewählt, bei der gesundes Myokard das geringste Signal aufwies. Mit dieser TI wurden dann 20 Minuten nach Kontrastmittelgabe die 3D-IR-turboFLASH-Aufnahmen akquiriert, die zur Beurteilung der Kontrastmittelanreicherung dienten. Innerhalb von 3 bis 4 Atempausen von jeweils 8 Sekunden war es möglich den gesamten linken Ventrikel in 20 bis 30 Kurzachsenschnitten mit einer Schichtdicke von 4 mm bei einer Auflösung von 1,5 x 1,5 mm darzustellen. Die Orientierung der 3D-IR-turboFLASH-Aufnahmen war identisch zu den Wandbewegungsstudien. Ebenso in identischer Ausrichtung zu den Langachsenansichten der Wandbewegungsstudien wurde auch die KM-Anreicherung in den langen Achsen des 2- und 4-Kammerblickes aufgenommen.

2.4 Technetium-99m-Myokardszintigraphie

Die Technetium-99m-Myokardszintigraphie-Aufnahmen wurden unter Verwendung von Tc-99m-Sesta-Mibi an einer entsprechenden Kamera (MultiSPECT 3, Siemens, Erlangen) durchgeführt und die EKG-getriggerten Aufnahmen mit Hilfe eines speziellen Softwareprogramms (MunichHeart/SPECT) ausgewertet. Für die Detektion eines Perfusionsdefekts wurde ein Schwellenwert von 50 % zugrunde gelegt [48, S. 386]. Somit konnte die Infarktgröße in Prozent des linken Ventrikels angegeben werden [19, S. 546].

2.5 Analyse der MRT-Kontrastmittelanreicherung

2.5.1 Quantitative Größenbestimmung der Kontrastmittelanreicherung

Die Größe der Kontrastmittelanreicherung wurde planimetrisch bestimmt. Hierzu wurde in allen Schichten des linken Ventrikels von der Herzspitze bis unterhalb des linksventrikulären Ausflusstraktes manuell eine endokardiale und eine epikardiale Kontour gezeichnet. Ebenso wurde manuell die KM-Anreicherung vom normalen Myokard abgegrenzt (Abbildung 2.2). Ein computer-gestützter Algorithmus berechnete die Größe der KM-Anreicherung als prozentualen Anteil der linksventrikulären Muskulatur [19, S. 545f].

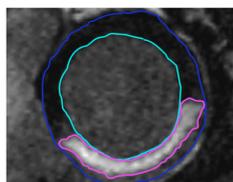


Abbildung 2.2: Exemplarische Darstellung der planimetrischen Bestimmung der Größe der Kontrastmittelanreicherung in einer repräsentativen Schicht. Die endokardiale und epikardiale Kontur sowie die Kontur der Kontrastmittelanreicherung wurden manuell gezeichnet. Auf diese Weise wurden alle Schichten von der Herzspitze bis unterhalb des linksventrikulären Ausflusstraktes analysiert, woraus die prozentuale Größe der Kontrastmittelanreicherung in Bezug zur linksventrikulären Muskulatur bestimmt wurde.

2.5.2 Semiquantitative Größenbestimmung der Kontrastmittelanreicherung

Zur semiquantitativen Beurteilung der transmuralen Ausdehnung der KM-Anreicherung in Bezug auf die Wanddicke wurden die Studien von allen Patienten in zufälliger Reihenfolge von zwei unabhängigen, erfahrenen Untersuchern im Konsens analysiert. Hierzu diente eine Einteilung des linken Ventrikels in 32-Segmente (modifiziert nach [29, S. 163]). Zunächst wurden repräsentativ für den gesamten linken Ventrikel drei Kurzachsenschichten bestimmt: Eine basale Schicht unterhalb des linksventrikulären Ausflusstraktes und eine Schicht auf Papillarmuskelhöhe mit jeweils 12 Segmenten sowie eine apikale Schicht mit 8 Segmenten (Abbildung 2.3).

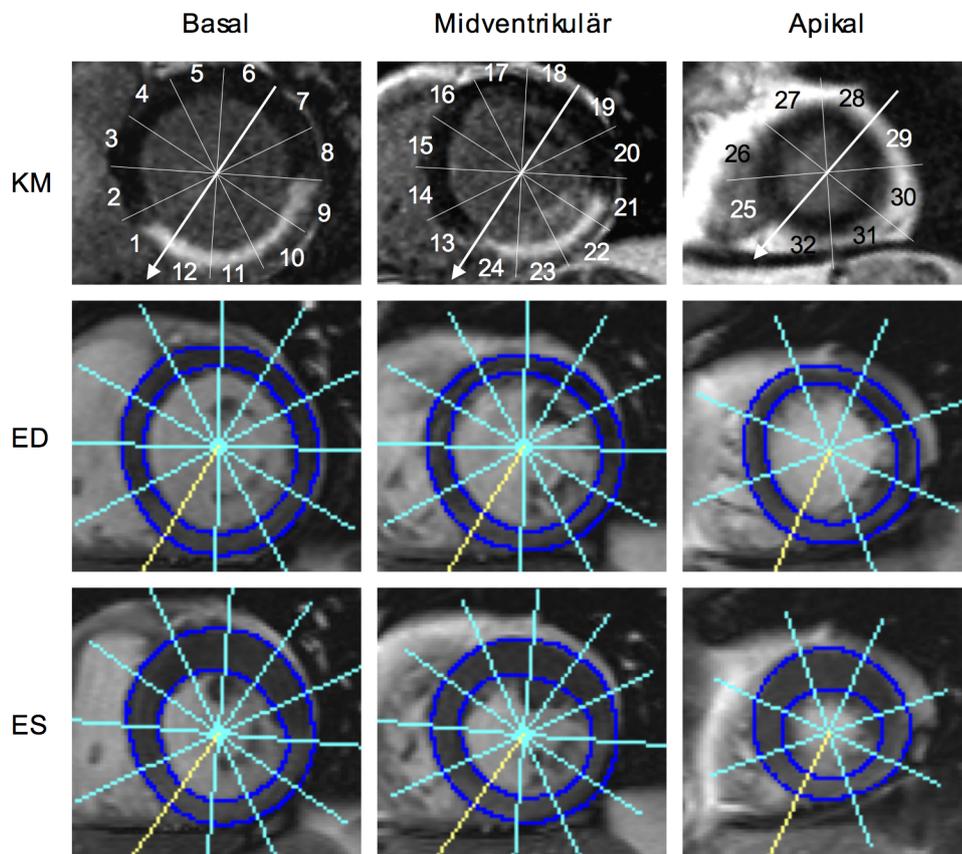


Abbildung 2.3: Exemplarische Darstellung des 32-Segmentmodells für die semiquantitative Analyse der Kontrastmittelnreicherung bzw. der Wandbewegung. Die Numerierung der Segmente erfolgte mit Beginn am inferioren Übergang zwischen rechtem und linkem Ventrikel.

In diesem Beispiel handelt es sich um eine MRT-Untersuchung einen Tag nach Hinterwandinfarkt. Die Kontrastmittelnreicherung (KM) (obere Bildreihe) erstreckte sich auf inferiore Region in den basalen (Segmente 1 und 9-12) und midventrikulären Anteilen (Segmente 21-24) des linken Ventrikels, wobei die Herzspitze keine Kontrastmittelnreicherung zeigte. Die Wandbewegung (untere beiden Bildreihen) zeigte in den entsprechenden Segmenten eine verminderte Zunahme der Wanddicke in der Systole. ED = Enddiastole, ES = Endsystole.

In den Verlaufsuntersuchungen wurden zur Evaluation der Kontrastmittelanreicherung die korrespondierenden Schichten ausgewählt.

Die transmurale Ausdehnung der KM-Anreicherung wurde in jedem Segment anhand einer gebräuchlichen 5-Punkte-Skala beurteilt (Tabelle 2.2) [28, S. 1446], [20, S. 209], [57, S. 375]. Diese Skala erfasst die Ausdehnung der KM-Anreicherung in Bezug auf die Wanddicke.

Skala	Transmurale Ausdehnung der Kontrastmittelanreicherung
0	keine Kontrastmittelanreicherung
1	1 - 25 %
2	26 - 50 %
3	51 - 75 %
4	76 - 100 %

Tabelle 2.2: Semiquantitative Beurteilung der transmuralen Ausdehnung der Kontrastmittelanreicherung anhand einer 5-Punkte-Skala.

In diesem Segmentmodell entsprechen die beiden inneren Viertel eines Segmentes (Werte 1 und 2 der Skala) der endokardialen, die beiden äußeren Viertel (Werte 3 und 4 der Skala) der epikardialen Hälfte der myokardialen Wand. Jede Wandhälfte ist somit durch 64 "Viertel-Segmente" repräsentiert. Der prozentuale Anteil der KM-Anreicherung in der jeweiligen Wandhälfte wurde bestimmt, indem die Anzahl der betroffenen Viertel-Segmente / 64 x 100 berechnet wurde (modifiziert nach [57, S. 375]).

2.6 Analyse der linksventrikulären Funktion

Die linksventrikuläre Funktion wurde mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Softwareprogramm (Syngo Argus Ventricular Funktion; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) bestimmt.

2.6.1 Globale linksventrikuläre Funktion

Zur Bestimmung der globalen linksventrikulären Funktion wurde bei allen Kurzachsenschichten die enddiastolische sowie endsystolische Endo- und Epikard-Kontur gezeichnet. Mit Hilfe eines Computerprogrammes wurden linksventrikuläre Parameter, wie das enddiastolische und endsystolische Volumen sowie die Auswurffraktion gemäß der Formel $(\text{enddiastolisches Volumen} - \text{endsystolisches Volumen}) / \text{enddiastolisches Volumen} \times 100$ berechnet. Ein weiterer Parameter war die linksventrikuläre Myokardmasse.

2.6.2 Regionale linksventrikuläre Funktion

Die regionale Funktion wurde anhand der bestehenden endo- und epikardialen Konturen in drei zur KM-Anreicherungsanalyse analogen Kurzachsenschichten mit Hilfe desselben 32-Segmentmodells berechnet (Abbildung 2.3). Mit Hilfe des Computerprogrammes konnte für jedes Segment die enddiastolische und endsystolische Wanddicke sowie die prozentuale systolische Wanddickenzunahme gemäß der Formel $(\text{endsystolische Wanddicke} - \text{enddiastolische Wanddicke}) / \text{enddiastolische Wanddicke} \times 100$ berechnet werden.

2.7 Statistische Analyse

Alle Daten sind als Median mit 25ster und 75ster Perzentile dargestellt. Für den statistischen Vergleich der erhobenen Daten kamen die nichtparametrischen Tests nach Mann-Whitney und nach Wilcoxon zum Einsatz. Die seriellen MRT-Ergebnisse wurden anhand des Friedman-Tests verglichen. Der Vergleich zwischen der Größe der KM-Anreicherung und den anderen Parametern der Infarktgröße erfolgte durch eine lineare Regressionsanalyse mit Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Einen Überblick über die allgemeinen Patientencharakteristika bietet Tabelle 3.1. Das Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten lag bei 56,0 Jahren [51,0; 67,0]. Die Mehrzahl der Patienten waren Männer (94 %).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden. Ein arterieller Hypertonus sowie eine Hypercholesterinämie bestanden bei ungefähr 80 % der Patienten, gefolgt von einem Nikotinabusus bei knapp der Hälfte und von einem Diabetes mellitus bei ca. 20 % der Patienten.

Bei 6 % der Patienten fand sich eine koronare Angioplastie in der Vorgeschichte.

Alter, Median [IQR], [Jahre]	56,0 [51,0; 67,0]
Frauen [%]	5,9
Arterieller Hypertonus [%]	82,4
Diabetes mellitus [%]	17,6
Nikotinabusus [%]	47,1
Hypercholesterinämie [%]	76,5
Frühere Angioplastie [%]	5,9
Frühere Bypass-Operation [%]	0

Tabelle 3.1: Allgemeine Patientencharakteristika.

Die klinischen und laborchemischen Ergebnisse sind in Tabelle 3.2 abgebildet. Nahezu alle Patienten wiesen einen stabilen kardiopulmonalen Zustand bei Aufnahme auf (Killip-Klasse I und II). Nur in einem Fall lag ein kardiogener Schock (Killip-Klasse IV) vor. Die Auswertung der Aufnahme-EKG's ergab bei mehr als 3/4 der Patienten signifikante ST-Hebungen, bei gut 40 % der Patienten konnten Q-Zacken und bei einem Patienten ein neu aufgetretener Linksschenkelblock festgestellt werden. Knapp die Hälfte der Patienten erlitt einen Vorderwandinfarkt, bei ca. 35 % der Patienten war der Infarkt lateral und bei ca. 17 % inferior lokalisiert. Der Zeitabstand zwischen Beginn der Schmerzen und Koronarintervention betrug im Median 5,0 Stunden [2,8; 7,5].

Killip-Klassifikation, [%]	
I	88,2
II	5,9
III	0
IV	5,9
EKG	
ST-Hebung [%]	82,4
Q-Zacken [%]	41,2
Neuer Linksschenkelblock [%]	5,9
Infarktlokalisierung, [%]	
Anterior	47,1
Lateral	35,3
Inferior	17,6
Schmerzdauer	
Median, [IQR], [h]	5,0 [2,8; 7,5]
laborchemische Myokardfermente	
Max. Creatinkinase, Median, [IQR], [U/l]	1316,0 [523,5; 3942,0]
Max. Troponin T, Median, [IQR], [ng/ml]	4,5 [1,5; 9,3]

Tabelle 3.2: Klinische und laborchemische Befunde.

Die angiographischen Charakteristika zeigt Tabelle 3.3. Die Herzkatheteruntersuchung ergab bei mehr als 80 % der Patienten eine koronare Mehrgefäßerkrankung. Alle Patienten zeigten einen Verschluss bzw. eine hochgradige Stenose im Infarkt-bezogenen Koronargefäß. Diese Läsion wurde bei allen Patienten erfolgreich mittels PTCA und Stenting (bare Metal-Stent) versorgt. Postinterventionell zeigte sich bei allen Patienten ein TIMI-III-Fluss.

Die am Aufnahmetag eingeleitete Medikation bestand bei allen Patienten aus Acetylsalicylsäure, einem β -Blocker, einem ACE-Hemmer und einem Statin. Mehr als die Hälfte (58,8 %) der Patienten erhielten periinterventionell einen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitor.

Ausmaß der koronaren Herzerkrankung	
1-Gefäß-Erkrankung [%]	17,6
2-Gefäß-Erkrankung [%]	41,2
3-Gefäß-Erkrankung [%]	41,2
Infarktgefäß, [%]	
LAD	47,1
RCX	35,3
RCA	17,6
Lokalisation des Verschlusses, [%]	
Proximal	29,4
Medial	52,9
Distal	17,7
Anzahl der Stents im Infarktgefäß	
Median, [IQR]	1,0 [1,0; 2,0]
Initialer / postinterventioneller TIMI-Fluss, [%]	
0	47,1 / 0
I	35,3 / 0
II	11,7 / 0
III	5,9 / 100

Tabelle 3.3: Angiographische Befunde.

3.2 Magnetresonanztomographie

Alle vier MRT-Studien wurden erfolgreich bei allen Patienten durchgeführt.

3.2.1 Inversionszeit

Die Inversionszeit der vier Untersuchungen zeigte im Verlauf keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,1$). Sie lag am Tag 1 bei 270 ms [255; 195], am Tag 7 bei 270 ms [250; 285], am Tag 35 bei 280 ms [270; 290] und am Tag 180 bei 270 ms [260; 285].

3.2.2 Kontrastmittelanreicherung

Am Tag 1 nach AMI zeigten alle Patienten eine myokardiale KM-Anreicherung. In den Verlaufsuntersuchungen konnte die KM-Anreicherung in der entsprechenden Myokardregion nachgewiesen werden (Abbildung 3.3).

Quantitative Größenbestimmung der Kontrastmittelanreicherung

Die Ergebnisse der planimetrischen Bestimmung der Größe der KM-Anreicherung sind in Tabelle 3.4 und in Abbildung 3.1 dargestellt. Die Größe der KM-Anreicherung betrug am Tag 1 nach AMI 18,3 %LV und verringerte sich signifikant auf 12,9 %LV am Tag 7 ($p < 0,001$). Die Abnahme der KM-Anreicherung zwischen Tag 1 und Tag 7 betrug somit ca. 30 %. Die Größe der KM-Anreicherung am Tag 7 unterschied sich nicht signifikant von denen von Tag 35 (11,3 %LV) und Tag 180 (11,6 %LV). Am

Tag 35 war die KM Anreicherung um 38 % und am Tag 180 um 37 % kleiner im Vergleich zum Ausgangswert einen Tag nach AML.

Unter- suchungs- tag	Größe der Kontrastmittelanreicherung [%LV]
Tag 1	18,3 [8,4; 27,0]
Tag 7	12,9 [4,6; 19,8]*
Tag 35	11,3 [5,3; 18,5]*
Tag 180	11,6 [4,5; 17,1]*

Tabelle 3.4: Ergebnisse der quantitativen Bestimmung der Größe der MRT-Kontrastmittelanreicherung.

* $p < 0,001$ für den statistischen Vergleich von Tag 1 mit den Verlaufsuntersuchungen.

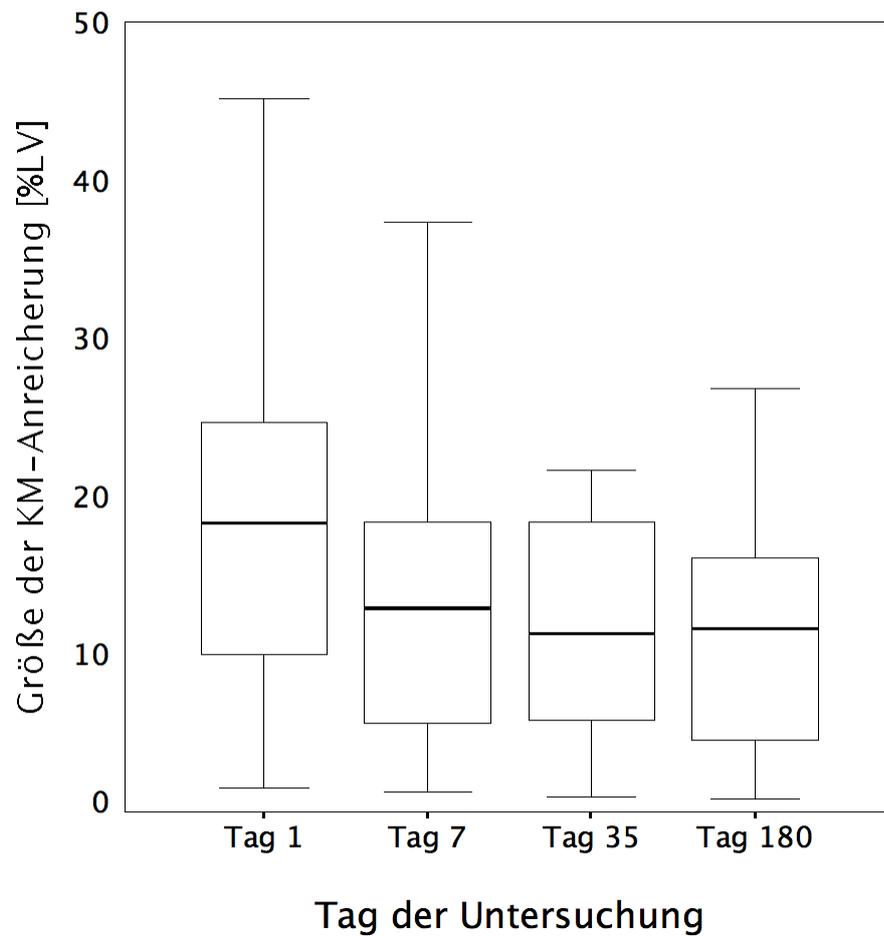


Abbildung 3.1: Planimetrisch bestimmte Größe der Kontrastmittel-(KM)-Anreicherung über die Zeit. Die Kontrastmittelanreicherung am Tag 1 nach akutem Myokardinfarkt war signifikant größer als an den Tagen der Verlaufsuntersuchungen ($p < 0,001$). Zwischen Tag 7 und den späteren Untersuchungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Semiquantitative Größenbestimmung der Kontrastmittelanreicherung

Basierend auf dem verwendeten Segmentmodell wurden bei allen Patienten insgesamt 544 Segmente pro Untersuchungstag beurteilt. Einen Tag nach AMI zeigten 31 % aller Segmente (168/544) eine Kontrastmittelanreicherung. Von diesen 168 Segmenten mit KM-Anreicherung waren 16 % in den basalen, 16 % in den mittleren und 18 % in den apikalen Bereichen des linken Ventrikel lokalisiert. Die Anzahl der Segmente mit KM-Anreicherung am Tag 1 nach AMI nahm von 31 % signifikant auf 27 % (144/544) am Tag 7, auf 25 % (137/544) am Tag 35 und auf 26 % (139/544) am Tag 180 ab ($p < 0,0001$) (Abbildung 3.2).

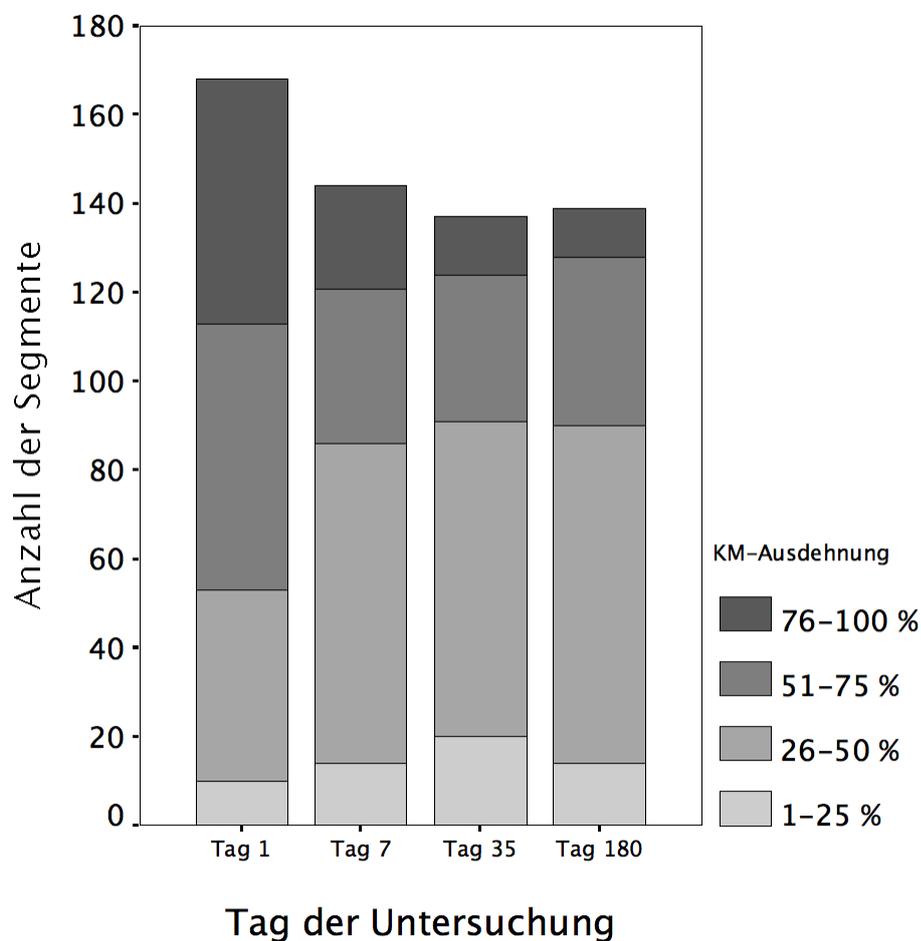


Abbildung 3.2: Transmurale Ausdehnung der Kontrastmittel-(KM)-Anreicherung. Am Tag 1 nach Myokardinfarkt waren signifikant mehr Segmente betroffen als zu den anderen Untersuchungszeitpunkten ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse von Tag 7, Tag 35 und Tag 180 unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Während am Tag 1 nach akutem Myokardinfarkt ca. 2/3 der Segmente eine Kontrastmittel-Ausdehnung von $> 50\%$ der myokardialen Wand zeigten, wiesen lediglich ca. 1/3 der Segmente zu den Folgezeitpunkten eine vergleichbare Ausbreitung auf und der Großteil beschränkte sich auf das Subendokard.

Neben dem Rückgang der Anzahl der betroffenen Segmente fand sich auch eine Abnahme in der transmuralen Ausdehnung der KM-Anreicherung (Abbildung 3.2 und 3.3). So zeigten 68 % der betroffenen Segmente (115/168) einen Tag nach AMI eine Ausbreitung von > 50 % der Wanddicke, wohingegen nach sieben Tagen nur noch 60 % der Segmente (86/144) eine vergleichbare Ausdehnung hatten. In 91 Segmenten verringerte sich die KM-Ausdehnung bereits zwischen Tag 1 und Tag 7. Im einzelnen zeigte sich in 51 von den 91 Segmenten ein Rückgang um ca. 25 %, in 30 Segmenten um ca. 50 % und in 10 Segmenten um mehr als 50 % der Wanddicke.

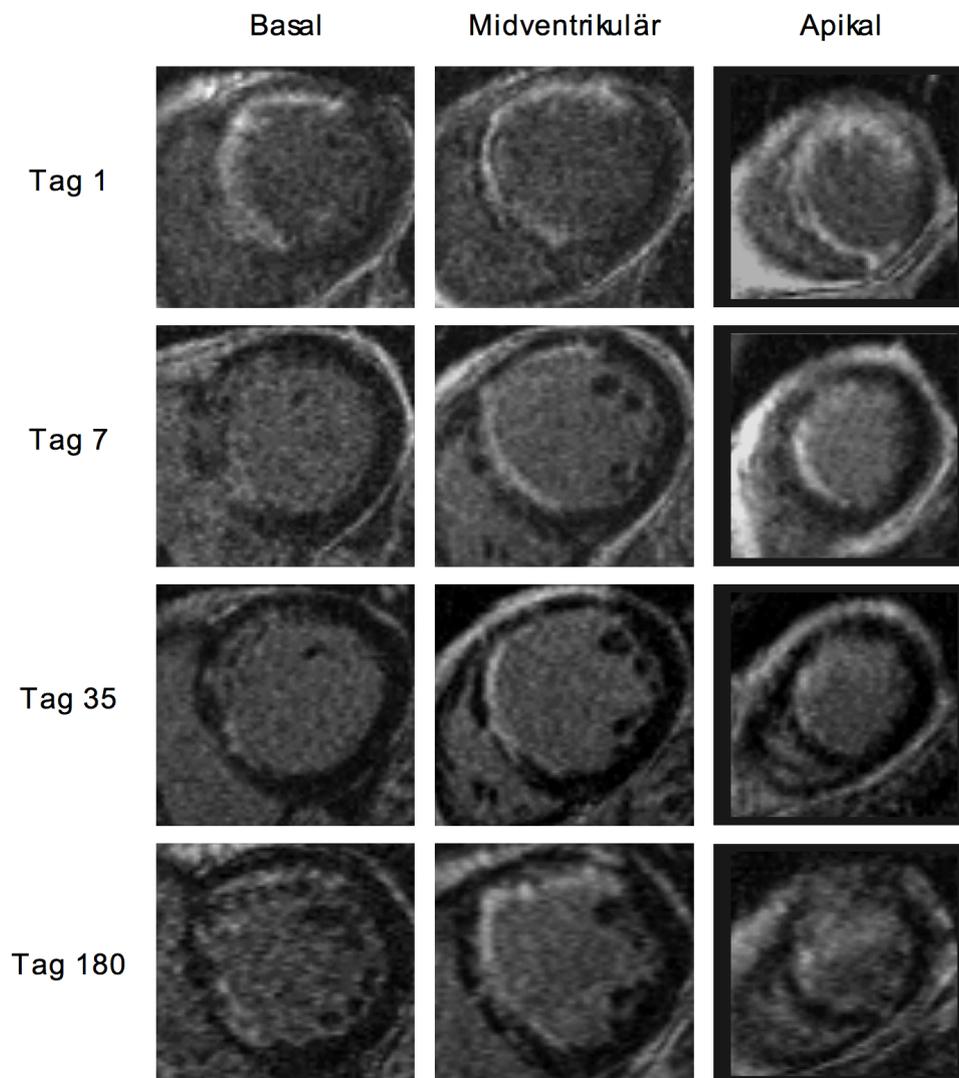


Abbildung 3.3: Serielle k-MRT-Aufnahmen eines Patienten mit Anteroseptalinfarkt. Die Aufnahmen am Tag 1 nach Infarkt zeigten anteroseptal eine nahezu transmurale Kontrastmittelanreicherung, die im Verlauf sowohl einen radialen als auch transmuralen Rückgang zeigte. Während am Tag 1 die Größe der Kontrastmittelanreicherung 45 % des linksventrikulären Myokardvolumens betrug, verkleinerte sie sich im Verlauf auf 24, 21, und schließlich 27 %LV. (Der epikardiale Anteil der gesamten Kontrastmittelanreicherung lag initial bei 40,3 % und verringerte sich auf 10,6 % am Tag 7 und lag am Tag 35 bei 3,4 % und am Tag 180 bei 4,7 %.)

Anhand des Segmentmodells wurde die prozentuale Größe der KM-Anreicherung in der endo- sowie in der epikardialen Wandhälfte berechnet (Tabelle 3.5). Am Tag 1 waren ca. $2/3$ der gesamten KM-Anreicherung in der endokardialen Hälfte der myokardialen Wand lokalisiert. Sowohl der endokardiale als auch der epikardiale Anteil der KM-Anreicherung zeigte von Tag 1 zu Tag 7 eine signifikante Verkleinerung. Die Größe der KM-Anreicherung im Endokardium blieb trotz des initialen signifikanten Rückgang von 23,5 % [16,9; 41,9] am Tag 1 auf 22,1 % [11,0; 39,0] am Tag 7 ($p < 0,01$) im weiteren Verlauf im wesentlichen bei ca. $1/5$ der endokardialen Wandhälfte unverändert. Der Großteil des insgesamt beobachteten Rückgang der KM-Anreicherung war im Epikardium zu registrieren. Hier nahm die Größe der KM-Anreicherung von 11,8 % [5,9; 22,8] am Tag 1 auf 4,4 % [0; 8,1] am Tag 7 ab ($p < 0,001$). Dies entsprach einem Rückgang von ca. 60 %. Die verbleibende Größe der KM-Anreicherung im Epikardium unterlag im weiteren Verlauf keinen signifikanten Veränderungen mehr.

Unter- suchungs- tag	Größe der Kontrastmittelanreicherung in der	
	endokardialen Wandhälfte [%]	epikardialen Wandhälfte [%]
Tag 1	23,5 [16,9; 41,9]	11,8 [5,9; 22,8]
Tag 7	22,1 [11,0; 39,0]**	4,4 [0; 8,1]*
Tag 35	19,1 [9,6; 38,2]**	2,9 [0,7; 7,4]*
Tag 180	19,1 [9,6; 39,0]**	4,4 [2,2; 6,6]*

Tabelle 3.5: Ergebnisse der Bestimmung der Größe der Kontrastmittelanreicherung in der endo- bzw. in der epikardialen Wandhälfte.

* $p < 0,001$, ** $p < 0,01$ für den statistischen Vergleich von Tag 1 mit den Verlaufsuntersuchungen.

3.2.3 Linksventrikuläre Funktion

Globale linksventrikuläre Funktion

Die Ergebnisse der globalen linksventrikulären Pumpfunktion sind in Tabelle 3.6 dargestellt. Sowohl das enddiastolische als auch das endsystolische Volumen zeigten einen Trend zu kleineren Werten im Verlauf des Beobachtungszeitraums, jedoch nicht in signifikantem Ausmaß. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigte im Beobachtungszeitraum ebenfalls einen Trend zur Zunahme, der insgesamt ca. 5,5 % betrug, was allerdings nicht statistisch signifikant war. Von den insgesamt 17 Patienten zeigten mehr als die Hälfte (11/17) eine Verbesserung der Ejektionsfraktion vom Ausgangswert einen Tag nach AMI bis zum Ende der Studie nach 180 Tagen. Die

Ejektionsfraktion zeigte darüberhinaus eine enge Korrelation zum Ausmaß der KM-Anreicherung (Tabelle 3.7). Die Ejektionsfraktion nach 180 Tagen stand ebenfalls in einer deutlichen negativen Korrelation zur Größe der KM-Anreicherung 7 Tage nach AMI ($r = -0,68$; $y = -0,6x + 45,4$). Die linksventrikuläre Muskelmasse zeigte sich in der Akutphase unverändert mit einer signifikanten Abnahme zwischen Tag 7 und Tag 35 ($p < 0,01$).

Untersuchungstag	enddiastolisches Volumen [ml]	endsystolisches Volumen [ml]	Ejektionsfraktion [%]	linksventrikuläre Muskelmasse [g]
Tag 1	160,1 [125,4; 190,0]	77,1 [63,9; 106,9]	48,2 [42,0; 52,9]	128,2 [110,6; 150,4]
Tag 7	158,1 [126,9; 191,8]	76,3 [59,0; 101,6]	50,2 [44,7; 53,3]	126,4 [108,9; 142,7]
Tag 35	151,6 [134,5; 194,9]	76,4 [57,2; 110,4]	52,9 [44,9; 57,3]	118,1 [105,5; 135,6]*
Tag 180	150,4 [127,4; 191,4]	69,9 [56,0; 100,3]	53,7 [43,7; 58,5]	115,1 [102,4; 137,1]*

Tabelle 3.6: Globale linksventrikuläre Parameter im Verlauf. Es zeigte sich ein Trend zu kleineren enddiastolischen und endsystolischen Füllungsvolumina sowie zu höheren Ejektionsfraktionen, der jedoch nicht signifikant war. Die linksventrikuläre Muskelmasse zeigte ab Tag 35 signifikant kleinere Werte als in der Akutphase.

* $p < 0,01$ für den statistischen Vergleich von Tag 1 mit den Verlaufsstudien.

Untersuchungs- zeitpunkt	Größe der KM-Anreicherung vs. Ejektionsfraktion	
	Korrelations- koeffizient r	Regressions- gerade
Tag 1	-0,64	$y = -1,3x + 79,8$
Tag 7	-0,66	$y = -0,8x + 52,2$
Tag 35	-0,60	$y = -0,7x + 46,6$
Tag 180	-0,73	$y = -0,7x + 45,5$

Tabelle 3.7: Vergleich der Größe der Kontrastmittel-(KM)-Anreicherung mit der Ejektionsfraktion.

Regionale Wandbewegung

Die regionale myokardiale Funktion stand in einem umgekehrten Verhältnis zur transmuralen Ausdehnung der KM-Anreicherung ($p < 0,0001$, Abbildung 3.4). Mit steigender Transmuralität der KM-Anreicherung war eine Abnahme der systolischen Wanddickenzunahme zu verzeichnen. Segmente, die einen Rückgang der KM-Ausdehnung innerhalb der ersten sieben Tage nach AMI aufwiesen zeigten einen Trend zu verbesserter Kontraktion nach 180 Tagen (Abbildung 3.5, 3.6 und 3.7).

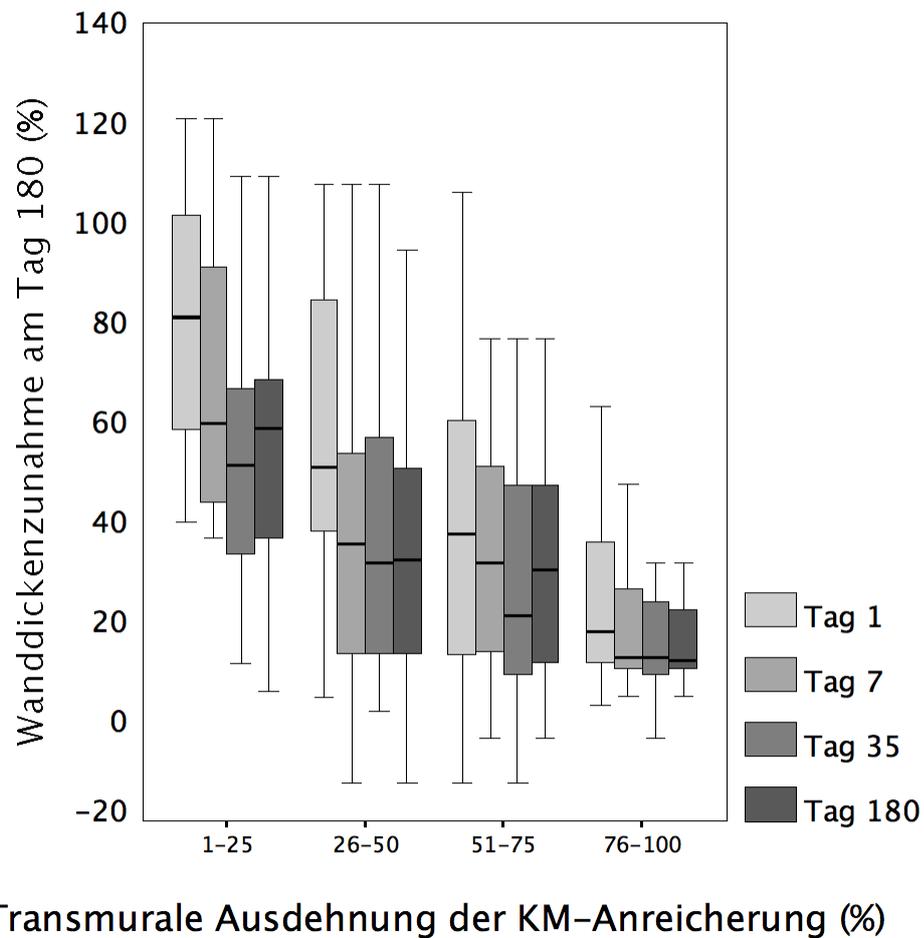


Abbildung 3.4: Darstellung der prozentualen Wanddickenzunahme gemessen am Tag 180 nach AMI in Abhängigkeit der transmuralen Ausdehnung der Kontrastmittel-(KM)-Anreicherung zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Mit zunehmender transmuraler KM-Anreicherung kam es zu einer langfristigen Abnahme der systolischen Wanddickenzunahme.

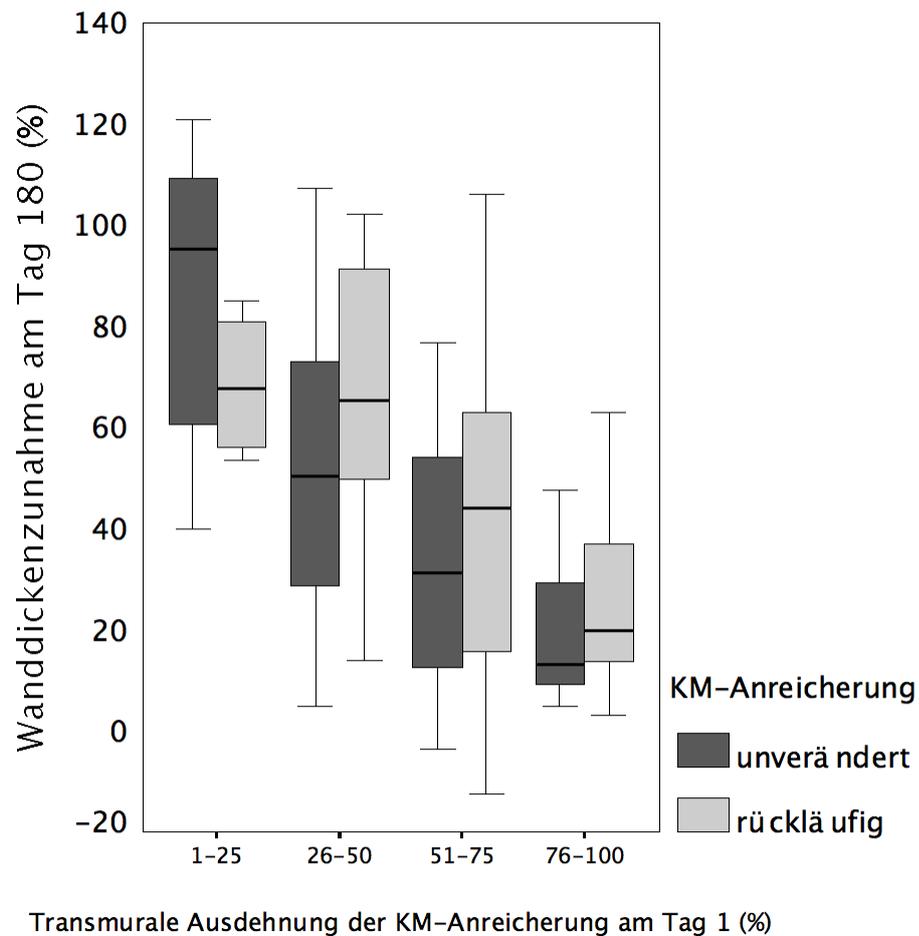


Abbildung 3.5: Regionale Kontraktion in Abhängigkeit von der Veränderung der Kontrastmittel-(KM)-Anreicherung zwischen Tag 1 und Tag 7. Segmente, die eine Abnahme der Kontrastmittelausdehnung zwischen Tag 1 und Tag 7 zeigten, wiesen eine tendenziell bessere regionale Funktion nach 180 Tagen auf, als solche Segmente, die keinen Rückgang zu verzeichnen hatten.

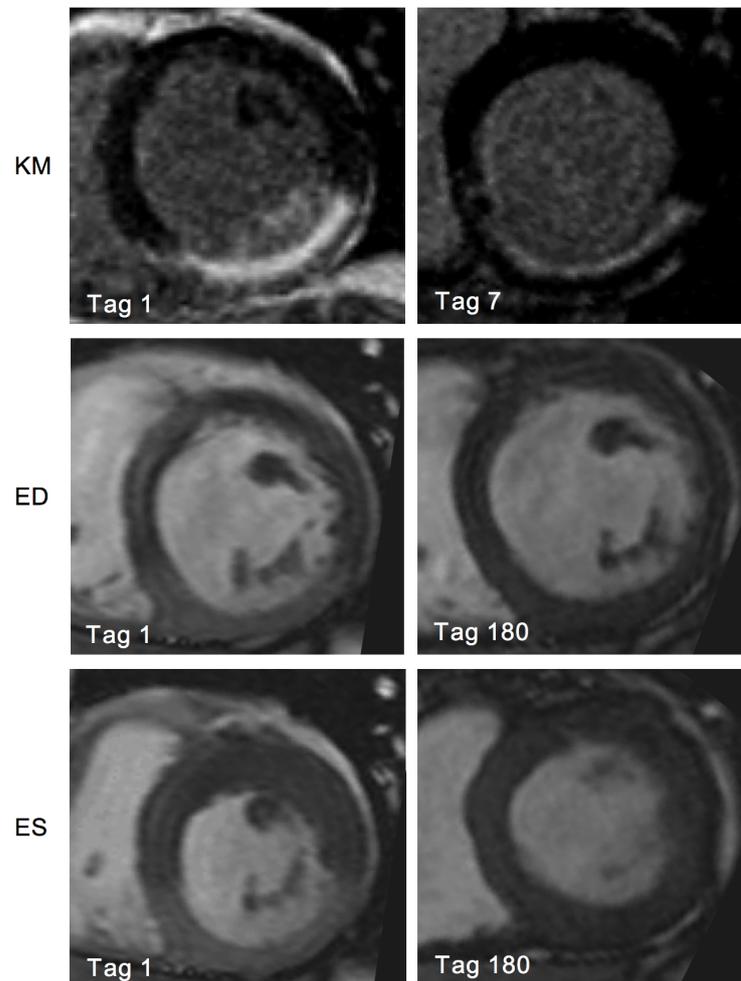


Abbildung 3.6: Patient mit Hinterwandinfarkt. Die Kontrastmittel-(KM)-Anreicherung (obere Bildreihe) in den inferioren Wandabschnitten zeigte einen deutlichen Rückgang insbesondere in den subepikardialen Anteilen von Tag 1 zu Tag 7.

Die Myokardfunktion (untere beiden Bildreihen) zeigte eine verminderte endsystolische Kontraktion der Hinterwand am Tag 1 und im Vergleich hierzu eine deutliche Verbesserung nach 180 Tagen. ED = Enddiastole, ES = Endsystole.

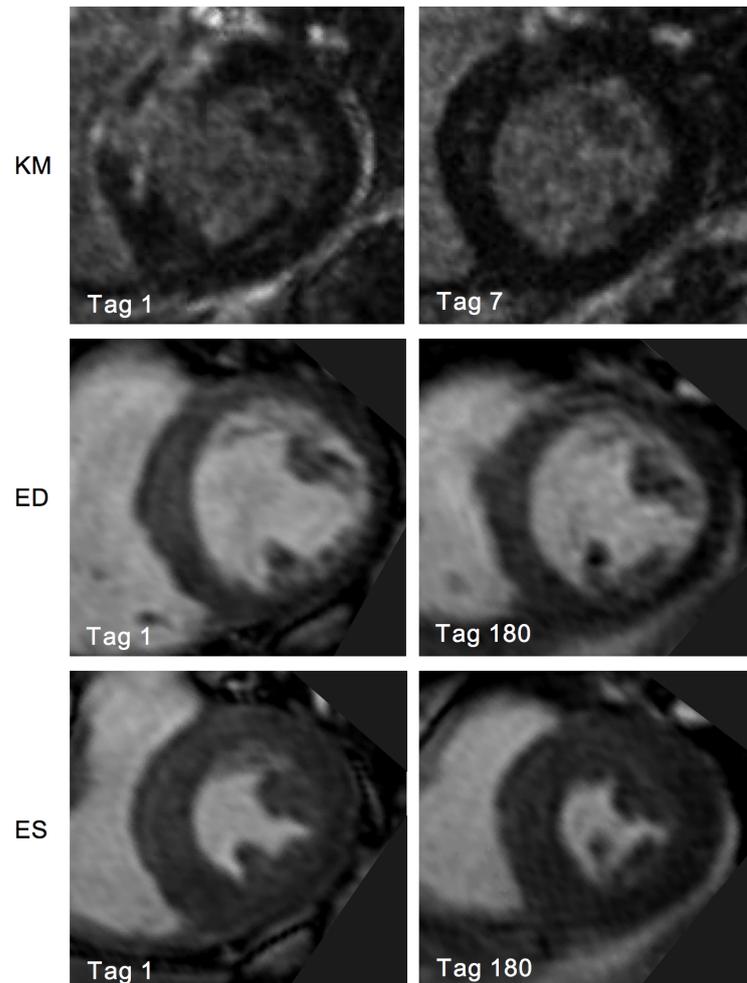


Abbildung 3.7: Patient mit Anteroseptalinfarkt. Zwischen Tag 1 und Tag 7 zeigte die Kontrastmittel-(KM)-Anreicherung in der anteroseptalen Kammerregion einen deutlichen Rückgang. In der korrespondierenden Region zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung der Kontraktilität nach 180 Tagen. ED = Enddiastole, ES = Endsystole.

3.2.4 Vergleich der Kontrastmittelanreicherung mit anderen Maßzahlen der Infarktgröße

Die Größe der myokardialen KM-Anreicherung zeigte einen engen Zusammenhang mit Troponin T und der myokardszintigraphisch bestimmten Infarktgröße (Tabelle 3.8 und 3.9). Patientenbeispiele mit einem Vergleich zwischen den k-MRT- und den myokardszintigraphischen Aufnahmen sind in den Abbildungen 3.8 und 3.9 dargestellt.

Untersuchungszeitpunkt	Größe der KM-Anreicherung vs. SPECT-Infarktgröße	
	Korrelationskoeffizient r	Regressionsgerade
Tag 1	0,88	$y = 1,0x + 10,1$
Tag 7	0,92	$y = 0,9x + 4,7$
Tag 35	0,93	$y = 0,9x + 4,9$
Tag 180	0,92	$y = 0,8x + 4,5$

Tabelle 3.8: Vergleich der Größe der Kontrastmittel-(KM)-Anreicherung mit der SPECT-Infarktgröße.

Die myokardszintigraphisch ermittelte Infarktgröße am Tag 7 betrug im Median 5,0 %LV [0,5; 17,5] und war somit um 7,9 %LV kleiner als die in der k-MRT ermittelte Größe der KM-Anreicherung zum gleichen Zeitpunkt ($p < 0,05$). Während sich bei allen eingeschlossenen Patienten eine KM-Anreicherung in der MRT zeigte, hatten hingegen drei Infarktpatienten einen unauffälligen SPECT-Befund. Diese Patienten zeigten in der k-MRT

Untersuchungs- zeitpunkt	Größe der KM-Anreicherung vs. max. Troponin-T-Wert	
	Korrelations- koeffizient r	Regressions- gerade
Tag 1	0,77	$y = 2,1x+7,8$
Tag 7	0,74	$y = 1,3x+5,3$
Tag 35	0,75	$y = 1,4x+4,8$
Tag 180	0,77	$y = 1,5x+3,8$

Tabelle 3.9: Vergleich der Größe der Kontrastmittel-(KM)-Anreicherung mit dem maximalen Troponin-T-Wert.

alle eine nicht-transmurale Narbe (Abbildung 3.10).

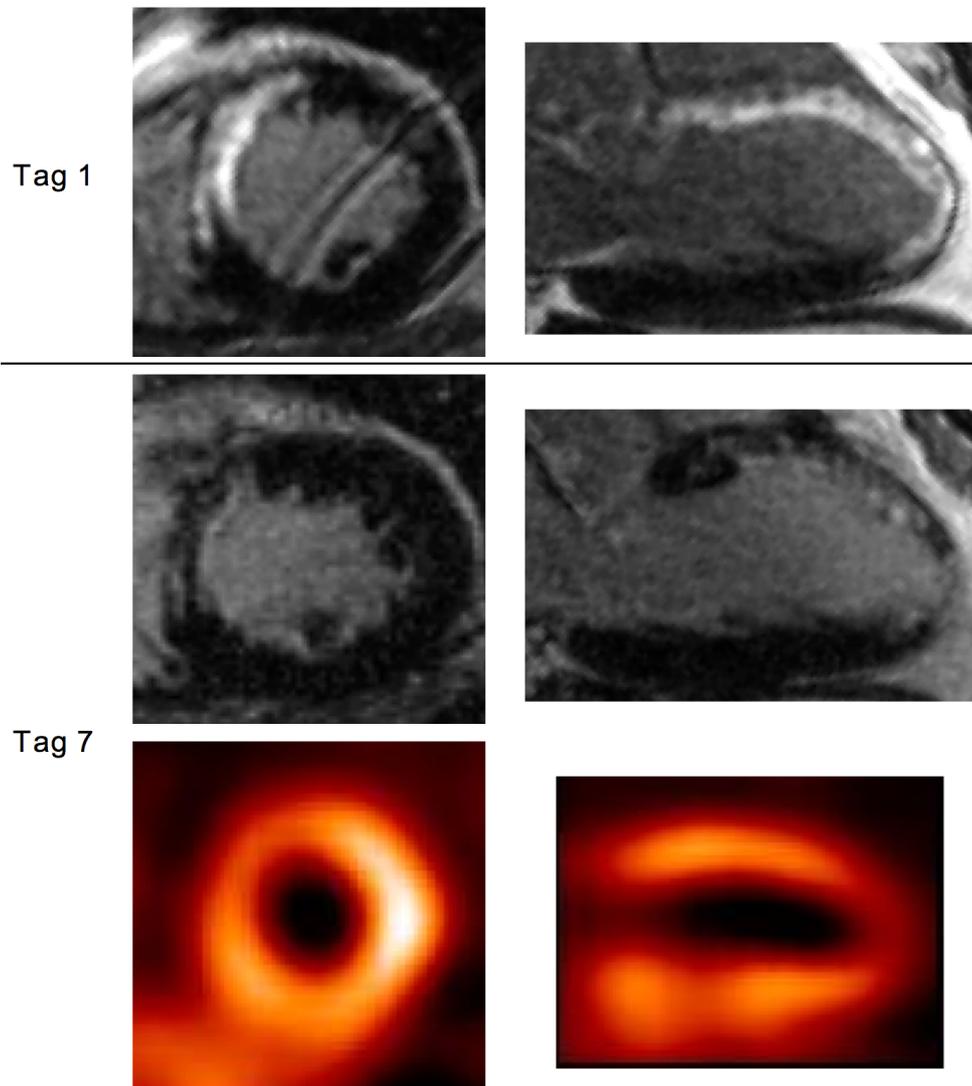


Abbildung 3.8: Patient mit Vorderwandinfarkt. In den MRT-Aufnahmen (obere und mittlere Bildreihe) zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Kontrastmittelanreicherung zwischen Tag 1 und Tag 7 nach Infarkt. Die Ausdehnung der Kontrastmittelanreicherung sieben Tage nach Infarkt zeigte eine enge Beziehung zu dem Perfusionsdefekt in der Myokardszintigraphie (untere Bildreihe).

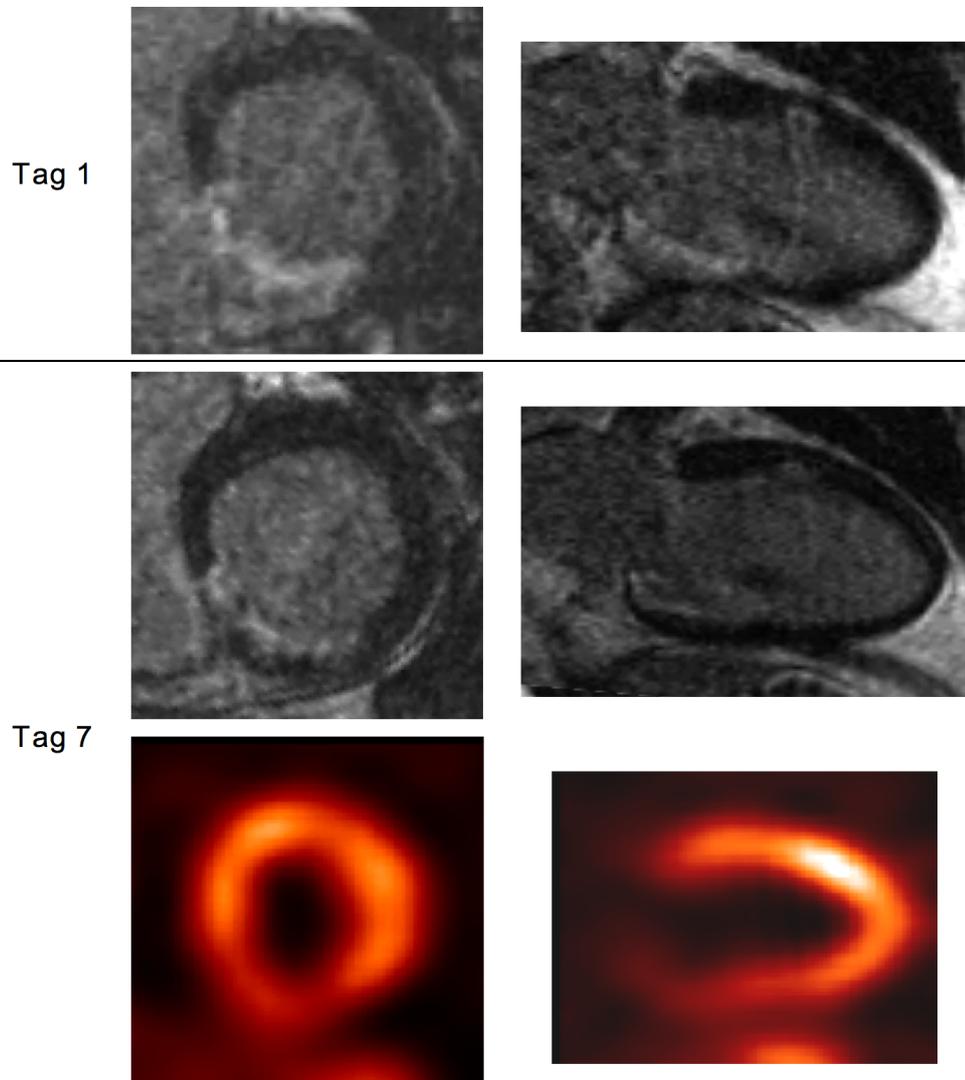


Abbildung 3.9: Patient mit Inferoseptalinfarkt und initial transmuraler Kontrastmittelaufnahme in der Inferoseptalregion (obere Bildreihe). Am Tag 7 beschränkte sich die Kontrastmittelanreicherung auf endokardiale Bereiche (mittlere Bildreihe) und zeigte zu diesem Zeitpunkt eine sehr gute Übereinstimmung mit der SPECT-Infarktgröße (untere Bildreihe). Auffällig war eine zusätzliche Kontrastmittelanreicherung in der Vorderwand, die mutmaßlich einer alten umschriebenen Myokardnekrose entspricht.

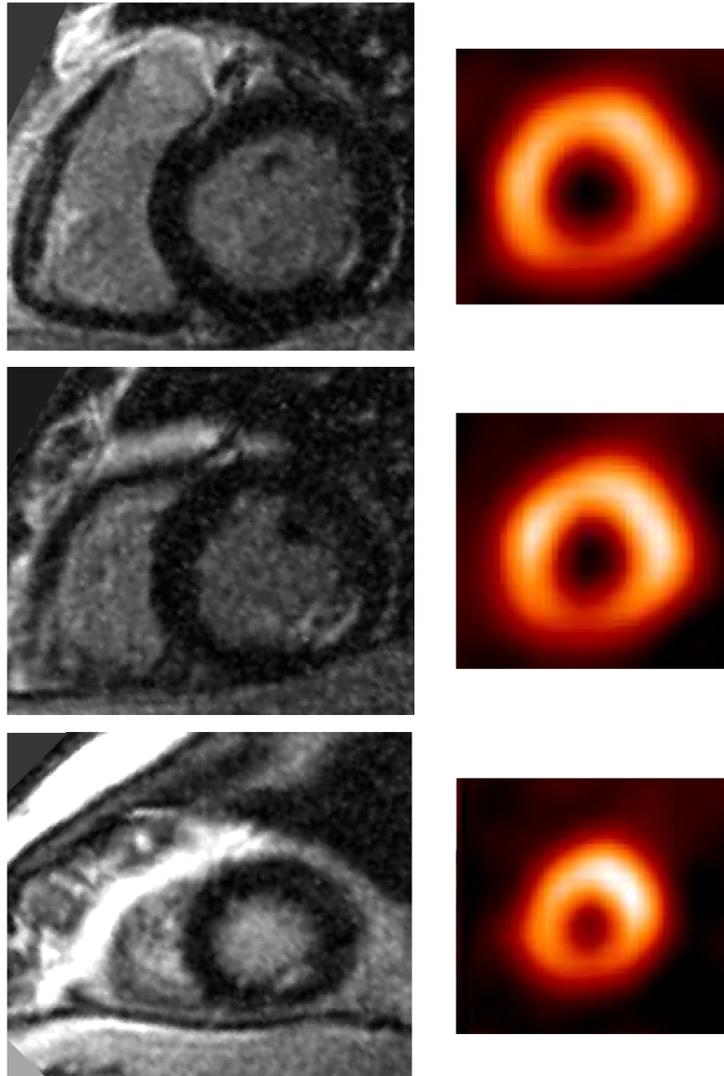


Abbildung 3.10: Vergleich zwischen Magnetresonanztomographie (linke Bildreihe) und Myokardszintigraphie (rechte Bildreihe) bei einem Patienten mit umschriebenen subenokardialen Lateralwandinfarkt. Die Aufnahmen wurden allesamt am Tag 7 nach dem akuten Ereignis angefertigt. Obwohl sich die Kontrastmittelanreicherung im Endokardium in allen Bereichen des linken Ventrikels von der Basis bis zu Herzspitze deutlich darstellte, zeigte sich in der SPECT-Untersuchung kein korrespondierender Perfusionsausfall.

Kapitel 4

Diskussion

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Kontrastmittelanreicherung im Infarktgebiet bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und erfolgreicher Reperfusion im Verlauf signifikant verkleinert. Der Rückgang der Kontrastmittelanreicherung trat insbesondere in subepikardialen Regionen innerhalb der ersten Woche nach dem Akutereignis auf, wohingegen sich zu späteren Untersuchungszeitpunkten keine wesentlichen Änderungen in der Größe der KM-Ausdehnung fand. Basierend auf diesen Ergebnissen sollte die Bestimmung der endgültigen Infarktgröße mittels k-MRT frühestens eine Woche nach AMI und erfolgreicher Reperfusion durchgeführt werden.

4.1 Die myokardiale Kontrastmittelanreicherung im akuten Stadium des Myokardinfarktes

Der in dieser Studie beobachtete Rückgang der Kontrastmittelanreicherung in der Akutphase des AMI lässt sich am ehesten durch die histopathologischen Veränderungen in diesem Zeitraum in Zusammenschau mit den Eigenschaften des verwendeten Kontrastmittels Gd-DTPA erklären.

Die Ischämie verursacht bereits nach 20 Minuten eine Schädigung der Kardiomyozyten, die mit einem intrazellulären Ödem beginnt und dem die Ruptur der Zellmembranen folgt [39, S. 791], [33, S. 604]. Nach 8 Stunden finden sich neutrophile Granulozyten und eine erhöhte Kapillarpermeabilität mit einem interstitiellen Ödem als Zeichen der ablaufenden Entzündungsreaktion im Infarktgebiet [9, S. 658], [33, S. 604], [21, S. 901-909]. Bei weiter bestehender Ischämie gehen die Muskelzellen schließlich zugrunde [33, S. 603f], die nach einigen Tagen von Makrophagen durch Granulationsgewebe ersetzt werden [39, S. 789]. In diesem frühen Stadium des AMI kommen nach erfolgreicher Reperfusion neben einer allgemeinen Entzündungsreaktion sowohl zugrunde gegangene Kardiomyozyten als auch vitales und somit gerettetes Myokard vor, was einem heterogenen histologischen Bild entspricht [39, 786-794].

Paramagnetische MRT-Kontrastmittel wie Gd-DTPA sind unspezifisch und reichern sich in einer Vielzahl von Gewebezuständen durch passive Diffusion an [27, S. 1998], [9, 653-668]. Aufgrund ihrer fehlenden Spezifität

für die Darstellung nekrotischen Myokards, können verschiedene histopathologische Veränderungen, die im Rahmen der Myokardischämie auftreten theoretisch zu einer KM-Anreicherung führen. Da es sich um extrazelluläre Kontrastmittel handelt, stellen physiologische Zellmembranen für Gd-DTPA grundsätzlich ein unüberwindliches Hindernis dar. Erst durch deren Ruptur bei nekrotischem Zelluntergang öffnet sich der intrazelluläre Raum für das Kontrastmittel [19, S. 548f], [59, S. 1150]. Man nimmt an, dass es so in nekrotischen Zellen zu einem erhöhten Verteilungsvolumen für das Kontrastmittel kommt. Zusätzlich kann die Ausbildung eines interstitiellen Ödems eine weitere Vergrößerung des Verteilungsvolumens zur Folge haben [33, S. 604], [51, S. 516], [43, S. 871]. Diese Prozesse führen zusammen mit verlängerten Auswaschzeiten aus solchen Gewebeständen zu erhöhten Gd-DTPA-Konzentrationen, die sich in der k-MRT als Areale mit erhöhter Signalintensität darstellen lassen [33, S. 604].

In einigen Tierstudien konnte gezeigt werden, dass die KM-Anreicherung in Untersuchungen sehr früh nach reperfundiertem AMI die Infarktgröße überschätzt [43, S. 874], [23, S. 1907], [45, S. 1064], [40, S. 1010ff], [42, S. 225], [38, S. 2841]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Größe der KM-Anreicherung im Tierversuch innerhalb der ersten beiden Tage nach Infarkt signifikant abnahm und die tatsächliche Infarktgröße, die histopathologisch ermittelt wurde, überschätzte [43, S. 874].

Bei Untersuchungen an Menschen mit Infarkt fehlt im Gegensatz dazu selbstverständlich ein Verfahren zur in vivo Bestimmung der histopathologischen Infarktgröße. Wiederholte Messungen mittels MRT zeigten ähnlich den Tierexperimenten eine Veränderung der Größe der KM-Anreicherung vom

akuten zu chronischen Stadium des Infarktes [4, S. 42], [22, S. 2256], [21, S. 904f]. Diese Studiendesigns erlauben jedoch keine Aussage über die exakte zeitliche Abnahme der KM-Ausdehnung, da sie die Patienten nur zwei mal über einen großen Zeitraum untersuchten. Im Gegensatz dazu wurden die Patienten im Rahmen der vorliegenden Studie insgesamt vier mal untersucht, sowohl im akuten, subakuten und im chronischen Stadium des Infarkts. Die entscheidenden Veränderungen im untersuchten Kollektiv fanden innerhalb der ersten sieben Tage nach AMI und erfolgter Reperfusion statt, was sich am ehesten durch die Rückbildung des interstitiellen Ödems erklären lässt.

Unterstützt wird diese Annahme durch eine Reihe von Beobachtungen. Zum einen wurde der Rückgang vor allem in den subepikardialen Wandbereichen festgestellt. Diese entsprechen den Arealen, in denen eine irreversible Schädigung später eintritt als in subendokardialen Bereichen und in denen die Rettung von Myokard in erster Linie vorkommt. Zu diesem Ergebnis kam eine Studie an Hunden, die das Fortschreiten der Nekrose untersuchte und zeigen konnte, dass abgestorbene Zellen in subendokardialen Bereichen deutlich früher nach Beginn der Ischämie vorliegen als in subepikardialen Bereichen [39, 786-794]. Histopathologische Untersuchungen an diesen Hundeherzen zeigten, dass nekrotische Infarktareale deutlich seltener im Subepikard als im Subendokard auftreten. Diese Autoren gingen von einer ähnlicher Situation beim Menschen aus und folgerten, dass das Myokard, das vor einer ischämischen Schädigung durch eine rechtzeitige Reperfusion gerettet wird, in subepikardialen Bereichen lokalisiert ist. Da alle Patienten der vorliegenden Studie eine optimale medikamentöse Therapie erhielten und eine Reperfusion bereits nach 5,0 Stunden [2,8; 7,5] erfolgte, ist im untersuchten Kollektiv von

einem hohen Anteil an gerettetem Myokard auszugehen. Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass für eine Ischämie-Dauer von kleiner 12-Stunden die beste Voraussetzung zu einem möglichst großen Anteil geretteten Myokards vorliegt [48, S. 385], [25, S. 920]. Zum anderen zeigten Myokardsegmente, die einen Rückgang der KM-Anreicherung in den ersten Tagen nach AMI aufwiesen, eine bessere Erholung der Kontraktion als diejenigen Segmente, in denen es zu keiner Veränderung der KM-Anreicherung kam. Dies lässt vermuten, dass es sich bei reversibel angereicherten Myokardarealen in der Frühphase des Infarktes um vitales Gewebe handelt, wodurch sich die verbesserte Kontraktion erklären lässt. Dies legt die Vermutung nahe, dass es bei k-MRT-Aufnahmen sehr früh nach AMI zu einer Überschätzung der Infarktgröße kommt, was sich durch ein Periinfarktödem erklären lässt [39, S. 792], [51, S. 516], [43, S. 874f], [2, S. 705], [22, S. 2257].

4.2 Die myokardiale Kontrastmittelanreicherung im chronischen Stadium des Myokardinfarktes

Ein wesentliches weiteres Ergebnis der vorliegenden Studie war, dass sich die Größe der KM-Anreicherung nach dem siebten Tag nach AMI stabil zeigte und sich nicht weiter nennenswert veränderte. Das chronische Stadium des Myokardinfarktes zeichnet sich durch eine definierte Histopathologie aus im Sinne eines homogenen Narbengewebes aus kollagenen Fasern. Derartiges Narbengewebe stellt für Gd-DTPA ein erhöhtes Verteilungsvolumen dar,

so dass es auch in dieser Zeitspanne ebenso wie im akuten Zustand des Infarktes zu einer Signalerhöhung in der k-MRT kommt [27, S. 1997ff], [59, S. 1150], [33, S. 612]. Obwohl es sich im chronischen Stadium um eine gänzlich andere Histopathologie als in der Akutphase des AMI handelt, weisen beide Gewebezustände aufgrund des erhöhten Verteilungsvolumen für Kontrastmittel eine Anreicherung auf. Wiederholte Darstellung von Infarkt Narben im chronischen Stadium des Infarktes mittels k-MRT attestieren dieser Methode in diesem Zeitraum eine hohe Reproduzierbarkeit in der Bestimmung der Infarktgröße, weshalb dieses Verfahren mit seiner hohen räumlichen Auflösung bereits vielerorts als Goldstandard zur Beurteilung der myokardialen Vitalität angesehen wird [34, S. 2325], [29, S. 165f], [22, S. 2256ff], [13, S. 1537ff].

Obwohl sich statistisch keine signifikante Abnahme der Größe der KM-Anreicherung nach dem siebten Tag zeigte, war ein Trend zu einer geringen Abnahme zu verzeichnen. Dies lässt sich am ehesten durch eine Schrumpfung der Narbenregion insbesondere zwischen Tag 7 und Tag 35 erklären. In anderen seriellen Untersuchungen an Menschen, die einen Rückgang der KM-Anreicherung zwischen dem akuten und dem chronischen Stadium ergeben haben, wurde als wahrscheinlichste Ursache eine Schrumpfung der Narbe angesehen [4, S. 43], [21, S. 907], [22, S. 2257], [27, S. 2000]. Die fehlende Signifikanz in der vorliegenden Studie lässt sich am ehesten durch die geringe Anzahl an Patienten erklären. Es ist durchaus möglich, dass in einem größeren Kollektiv auch nach Tag 7 ein signifikanter Rückgang der KM-Ausdehnung zu beobachten gewesen wäre. Da das primäre Ziel dieser Studie allerdings in der Charakterisierung der KM-Ausdehnung in der ersten Woche nach AMI bestand und für diesen Zeitraum auch signifikante Veränderungen festgestellt

werden konnten, wurde von einer weiteren Patientenrekrutierung abgesehen.

4.3 Vergleich der Kontrastmittelanreicherung mit der linksventrikulären Funktion

Die globale linksventrikuläre Funktion stand in einem reziproken Verhältnis zur Größe der KM-Anreicherung. Im Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie ergab sich für das gesamte Kollektiv ein Trend zu einer höheren Ejektionsfraktion nach 180 Tagen im Vergleich zum Ausgangswert am Tag 1 nach AMI. Sowohl das enddiastolische als auch das endsystolische Volumen zeigten im Verlauf einen Trend zu kleineren Werten. Die fehlende Signifikanz lässt sich durch die insgesamt niedrige Patientenzahl erklären. In einem größeren Kollektiv wäre mutmaßlich eine signifikante Verbesserung der Ejektionsfraktion zu verzeichnen gewesen. Das enddiastolische Volumen nahm zwischen Tag 1 und Tag 180 um 6,1 % ab, wohingegen sich das endsystolische Volumen im gleichen Zeitraum um 9,7 % verkleinerte, so dass sich somit eine Zunahme der Ejektionsfraktion erklären lässt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine randomisierte, doppelt-blinde Placebo-kontrollierte Studie, die den Einfluss einer Stammzellmobilisation mittels Wachstumsfaktoren (G-CSF) auf die Infarktgröße und die linksventrikuläre Funktion bei 114 Patienten untersuchte [61, S. 1003-1010]. Obwohl die Gabe von G-CSF keinen Einfluss auf die genannten Zielgrößen zeigte, ergaben sich sowohl in der Verum- als auch in der Placebo-Gruppe höhere Ejektionsfraktionen in der

Verlaufsuntersuchung als in der Akutphase nach AMI, was durch eine Abnahme des endsystolischen Volumens bedingt war. Somit ist eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion zu erklären, wie sie auch im Patientenkollektiv dieser Studie zu beobachten war.

Die regionale Wandbewegung verhielt sich in einem signifikant reziprokem Verhältnis zur Ausdehnung der KM-Anreicherung. Mit zunehmender Ausdehnung des Kontrastmittels in der myokardialen Wand zeigte sich eine Abnahme der systolischen Wanddickenzunahme 180 Tage nach AMI. In einer Studie an Hunden wurde ein ähnlicher Zusammenhang beschrieben [18, S. 1682]. Hier zeigte lediglich ein sehr geringer Anteil an Segmenten mit einer KM-Ausdehnung von mehr als 75 % der Wanddicke und kein Segment mit einer transmuralen KM-Anreicherung drei Tage nach AMI eine verbesserte systolische Wanddickenzunahme nach vier Wochen.

In der vorliegenden Studie zeigten Regionen mit einem Rückgang der KM-Ausdehnung eine bessere Erholung der Kontraktilität als Regionen, die eine unveränderte KM-Aufnahme aufwiesen. Experimentelle Untersuchungen an Ratten konnten mit Hilfe eines nekrosespezifischen MRT-Kontrastmittels (Gd-Mesoporphyrin) das Areal, in dem sich Gd-DTPA anreicherte, in eine zentrale nekrotische Region und eine Randzone differenziert werden. In der zentralen nekrotischen Region fand sich eine Anreicherung von sowohl Gd-Mesoporphyrin als auch von Gd-DTPA. In der Randzone kumulierte lediglich Gd-DTPA, nicht aber Gd-Mesoporphyrin. Diese Randzone zeigte eine zwar reduzierte, jedoch vorhandene Wanddickenzunahme im Gegensatz zu der zentralen Region, die keine Kontraktilität aufwies [43, S. 874f]. Diese Autoren folgerten, dass sich in dieser Randzone um die Gd-Mesoporphyrin-

Anreicherung vitales Gewebe befindet, in dem sich im Verlauf die kontraktile Funktion wieder verbessert. Auch beim Menschen wurde bereits eine Erholung der kontraktilen Funktion auch in Bereichen beschrieben, die in den ersten Tagen nach AMI eine Gd-DTPA-Anreicherung zeigten, was mit dem Vorhandensein von vitalen Myokards innerhalb dieser Areale erklärt wurde [41, 744-750]. Dies erscheint auch im Falle der vorliegenden Studie als wahrscheinlichste Erklärung für die funktionelle Erholung in reversibel angereichertem Myokard.

4.4 Vergleich der Kontrastmittelanreicherung mit anderen Maßzahlen der Infarktgröße

Im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie ergab sich eine gute Korrelation zwischen den maximalen Werten von Troponin T bzw. der Kreatinkinase und der mittels k-MRT bestimmten Größe der KM-Anreicherung. Von vergleichbaren Korrelationen zwischen diesen Messgrößen wie Troponin T oder Kreatinkinase wurde bereits in früheren Studien berichtet. Die Korrelationen sowohl zu Troponin T als auch zur Kreatinkinase lagen bei Werten von größer 0,7 [13, S. 1534], [33, S. 603], [58, S. 537ff], [54, S. 735ff].

Die Größen der KM-Anreicherung in dieser Studie korrelierten gut mit der myokardszintigraphisch bestimmten Infarktgröße am Tag 7 nach AMI, was in Einklang zu den Ergebnissen aus früheren Studien steht [31, S. 1117], [19, S. 547ff], [32, S. 52]. Bei den vorliegenden Untersuchungen lagen die k-MRT-

Ergebnisse jedoch systematisch über den SPECT-Werten. Dieses Phänomen lässt sich am ehesten durch die höhere räumliche Auflösung der MRT erklären. Bereits frühere Studien haben gezeigt, dass die Kernspintomographie der Myokardszintigraphie sowohl im akuten als auch im chronischen Stadium des Infarktes hinsichtlich der Erkennung nichttransmuraler Narben überlegen ist [20, S. 212], [57, S. 378]. Die räumliche Auflösung der SPECT liegt bei ca. 10 x 10 x 10 mm. Die Auflösung der MRT ist ca. 60 mal größer als die der SPECT und erreicht ca. 1,4 x 1,9 x 6,0 mm, weshalb die MRT in der Lage ist, subendokardiale Infarkte darzustellen [57, S. 374].

4.5 Limitationen

In der vorliegenden Studie fanden die Untersuchungen an einem sehr ausgewählten Patientenkollektiv statt. Bei allen Patienten mit akutem Myokardinfarkt erfolgte eine Wiedereröffnung des Infarktgefäßes innerhalb von 12 Stunden nach Schmerzbeginn. Da keine Patienten mit frustraner oder unvollständiger Reperfusionstherapie eingeschlossen wurden, kann keine Aussage über die Situation bei solchen Patienten getroffen werden.

Das primäre Anliegen dieser Studie war die Veränderungen in der Frühphase nach AMI zu beurteilen, was auch im untersuchten Kollektiv in signifikanten Ausmaß gezeigt werden konnte. Deshalb wurde von einer Erweiterung der Patientenzahl abgesehen. Es ist nicht auszuschließen, dass eine größere Patientenzahl zu einem signifikanten Ausmaß der Veränderungen der Größe der KM-Anreicherung nach dem siebten Tag nach AMI geführt hätte. Um solche Aussagen zu treffen, sind weitere Studien mit entsprechend größe-

ren Patientenzahlen notwendig.

Ein Einfluss von technischen Ursachen auf die Größe der KM-Anreicherung erscheint potentiell möglich. Bei der Konzeption der Studie wurde allerdings solchen Möglichkeiten Rechnung getragen und mögliche Einflüsse minimiert. So fanden alle Untersuchungen mit einem identischen Untersuchungsprotokoll statt. Die Auswahl der MRT-Sequenz, die Bestimmung der Schichten, die Dosis des Kontrastmittels sowie die Zeitintervalle zur Datenakquisition wurden im Beobachtungszeitraum nicht verändert.

Alle Patienten wurden mittels einer 3D-inversion-recovery-TurboFLASH-Sequenz zur Darstellung der KM-Anreicherung untersucht [29, S. 163]. Diese Sequenz bietet bei einer sehr hohen räumlichen Auflösung (1,5 x 1,5 x 4 mm) den besten derzeit verfügbaren Kontrast zwischen gesundem Myokard und Kontrastmittelanreicherung [52, S. 222]. Die Inversionszeit, ein entscheidender Parameter für die Bildqualität, wurde subjektiv bestimmt, mit dem Ziel das Signal aus gesundem Myokard möglichst vollständig zu unterdrücken. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass eine andere Inversionszeit zu anderen Ergebnissen geführt hätte. Die Inversionszeit wurde von einem erfahrenen Mitarbeiter bestimmt. Dies wird auch in anderen Zentren bzw. Studien so praktiziert [52, S. 216ff], [22, S. 2254], [18, S. 1679], [19, S. 545], [33, S. 607ff], [34, S. 2323].

Die Größe der KM-Anreicherung wurde manuell bestimmt. In der Literatur wurden bereits Schwellenwert-Verfahren in Abhängigkeit der Signalintensität beschrieben, die eine computergestützte automatisierte Bestimmung der Größe der KM-Ausdehnung erlauben sollen [27, S. 1994], [19, S. 545f], [1, S.

2384], [50, S. 285]. Diese Verfahren sind bisher allerdings nicht standardisiert und auch nicht für die Bestimmung der Größe der KM-Anreicherung im akuten oder chronischen Stadium etabliert. Deshalb wurde von der Verwendung solcher Methoden abgesehen. In der vorliegenden Studie kamen zur Analyse der Größe der KM-Ausdehnung zwei verschiedene Methoden zum Einsatz, die Planimetrie und das Segmentmodell. Beide Verfahren sind etabliert und finden eine breite Anwendung [4, S. 41], [22, S. 2254], [57, S. 374f]. Bei der semiquantitativen Analyse wurde ein von der American Heart Association empfohlenes Segmentmodell zugrunde gelegt. Bei der Auswahl der korrespondierenden Schichten zur Analyse der Verlaufsuntersuchungen kann nicht ausgeschlossen werden, dass es zu Positionsveränderungen kommt. Durch die Konsensusbestimmung zweier Untersucher wurde versucht, diese potentielle Fehlerquelle zu minimieren.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die zeitliche Beurteilung der myokardialen Kontrastmittelanreicherung mittels kontrastunterstützter Magnetresonanztomographie (k-MRT) im Rahmen des akuten Myokardinfarktes (AMI). Hierzu wurden 17 Patienten mit AMI und erfolgreicher Reperfusion innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem akuten Ereignis sowie nach 7, 35 und 180 Tagen mittels k-MRT untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der Größe der Kontrastmittelanreicherung innerhalb der ersten Woche nach AMI, die vor allem durch eine verminderte Kontrastmittelaufnahme in subepikardialen Zonen bedingt war. Nach sieben Tagen waren keine weiteren signifikanten Veränderungen mehr zu beobachten. Die Größe der Kontrastmittelanreicherung zeigte eine enge Korrelation mit der myokardszintigraphisch bestimmten Infarktgröße sowie mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Zur genauen Bestimmung der Infarktgröße mittels Magnetresonanztomographie sollte die Untersuchung frühestens eine Woche nach AMI durchgeführt werden.

Literaturverzeichnis

- [1] Amado L.C., Gerber B.L., Gupta S.N., Rettmann D.W., Szarf G., Schock R., Nasir K., Kraitchman D.L., Lima J.A. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2383-2389.

- [2] Arheden H., Saeed M., Higgins C.B., Gao D.W., Bremerich J., Wyttendbach R., Dae M.W., Wendland M.F. Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR imaging to quantify myocardial infarction: comparison with ^{99m}Tc-DTPA autoradiography in rats. *Radiology.* 1999;211:698-708.

- [3] Baer F.M., Crnac J., Schmidt M. Regional left ventricular funktion in ischemic heart disease. In "Cardiovascular MRI and MRA". Higgins C.B., de Roos A. (Hrsg.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, 200-208.

- [4] Baks T., van Geuns R.J., Biagini E., Wielopolski P., Mollet N.R., Cademartiri F., van der Giessen W.J., Krestin G.P., Serruys P.W., Duncker D.J., de Feyter P.J. Effects of primary angioplasty for acute myocar-

- dial infarction on early and late infarct size and left ventricular wall characteristics. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:40-44.
- [5] Beek A.M., Kühl H.P., Bondarenko O., Twisk J.W.S., Hofman M.B.M., van Dockum W.G., Visser C.A., van Rossum A.C. Delayed Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for the Prediction of Regional Functional Improvement After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:895-901.
- [6] Bellenger N.G., Pennell D.J. Assessment of Cardiac Function. In "Cardiovascular Magnetic Resonance". Manning J.W., Pennell D.J. (Hrsg.) Churchill Livingstone, Philadelphia, 2002, 99-111.
- [7] Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation.* 1989;79:441-444.
- [8] DeCoster P.M., Wijns W., Cauwe F., Robert A., Beckers C., Melin J.A. Area-at-risk determination by technetium-99m-hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile in experimental reperfused myocardial infarction. *Circulation.* 1990;82:2152-2162.
- [9] Edelman R.R. Contrast-enhanced MR imaging of the heart: overview of the literature. *Radiology.* 2004;232:653-668.
- [10] FDA Information for Healthcare Professionals: Development of Serious, Sometimes Fatal Nephrogenic Systemic Fibrosis/Nephrogenic Fibrosing Dermopathy following exposure to Gadolinium-based Contrast Agents.

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca_200612HCP.htm.
Stand 5/07

- [11] Galasko G.I., Lahiri A. The non-invasive assessment of hibernating myocardium in ischaemic cardiomyopathy—a myriad of techniques. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:217-227.
- [12] Gibbons R.J., Miller T.D., Christian T.F. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with Tc99m-sestamibi: A measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:101-108.
- [13] Gibbons R.J., Valeti U.S., Araoz P.A., Jaffe A.S. The Quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1533-1542.
- [14] Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet.* 1986;1:397-402.
- [15] Gersh B.J., Anderson J.L. Thrombolysis and myocardial salvage. Results of clinical trials and the animal paradigm—paradoxical or predictable? *Circulation.* 1993;88:296-306.
- [16] Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1104-1108.

- [17] Heinrich M., Uder M. Nephrogenic systemic fibrosis after application of gadolinium-based contrast agents—a status paper. *Rofo*. 2007;179:613-617.
- [18] Hillenbrand H.B., Kim R.J., Parker M.A., Fieno D.S., Judd R.M. Early assessment of myocardial salvage by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2000;102:1678-1683.
- [19] Ibrahim T., Nekolla S.G., Hörnke M., Bulow H.P., Dirschinger J., Schömig A., Schwaiger M. Quantitative measurement of infarct size by contrast-enhanced magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction: comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-sestamibi. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:544-552.
- [20] Ibrahim T., Bülow H.P., Hackl T., Hörnke M., Nekolla S.G., Breuer M., Schömig A., Schwaiger M. Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging and Single Photon Emission Computed Tomography for Detection of Myocardial Necrosis early after Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:208-216.
- [21] Ichikawa Y., Sakuma H., Suzawa N., Kitagawa K., Makino K., Hirano T., Takeda K. Late gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in acute and chronic myocardial infarction. Improved prediction of regional myocardial contraction in the chronic state by measuring thickness of nonenhanced myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:901-909.
- [22] Ingkanisorn W.P., Rhoads K.L., Aletras A.H., Kellman P., Arai A.E. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance corre-

- lates with clinical measures of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2253-2259.
- [23] Judd R.M., Lugo-Olivieri C.H., Arai M., Kondo T., Croisille P., Lima J.A., 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;92:1902-1910.
- [24] Kaul S. Assessing the myocardium after attempted reperfusion: Should we bother? *Circulation.* 1998;98:625-627.
- [25] Kastrati A., Mehilli J., Dirschinger J., Schricke U., Neverve J., Pache J., Martinoff S., Neumann F.J., Nekolla S., Blasini R., Seyfarth M., Schwaiger M., Schömig A. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:920-925.
- [26] Kim R.J., Chen E.L., Lima J.A., 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;94:3318-3326.
- [27] 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;100:1992-2002.
- [28] 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 ma-

- genetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;343:1445-1453.
- [29] 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;105:162-167.
- [30] Kontos M.C., Kurdziel K., McQueen R., Arrowood J.A., Jesse R.L., Ornato J.P., Paulsen W.H., Tatum J.L., Nixon J.V. Comparison of 2-dimensional echocardiography and myocardial perfusion imaging for diagnosing myocardial infarction in emergency department patients. *Am Heart J.* 2002;143:659-667.
- [31] Lima J.A., Judd R.M., Bazille A., Schulman S.P., Atalar E., Zerhouni E.A. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation.* 1995;92:1117-1125.
- [32] Lund G.K., Stork A., Saeed M., Bansmann M.P., Gerken J.H., Muller V., Mester J., Higgins C.B., Adam G., Meinertz T. Acute myocardial infarction: evaluation with first-pass enhancement and delayed enhancement MR imaging compared with ²⁰¹Tl SPECT imaging. *Radiology.* 2004;232:49-57.

- [33] Mahrholdt H., Wagner A., Judd R.M., Sechtem U. Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. *European Heart Journal*. 2002;23:602619.
- [34] 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;106:2322-2327.
- [35] Medrano R., Lowry R.W., Young J.B., Weilbaecher D.G., Michael L.H., Afridi I., He Z.X., Mahmarian J.J., Verani M.S. Assessment of myocardial viability with ^{99m}Tc sestamibi in patients undergoing cardiac transplantation. A scintigraphic/pathological study. *Circulation*. 1996;94:1010-1017.
- [36] Miller T.D., Christian T.F., Hopfenspirger M.R., Hodge D.O., Gersh B.J., Gibbons R.J. Infarct size after acute myocardial infarction measured by quantitative tomographic ^{99m}Tc sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation*. 1995;92:334-341.
- [37] Ndrepepa G., Mehilli J., Schwaiger M., Schhlen H., Nekolla S., Martinoff S., Schmitt C., Dirschinger J., Schömig A., Kastrati A. Prognostic value of myocardial salvage achieved by reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction. *J Nucl Med*. 2004;45:725-729.
- [38] Oshinski J.N., Yang Z., Jones J.R., Mata J.F., French B.A. Imaging time after Gd-DTPA injection is critical in using delayed enhancement

- to determine infarct size accurately with magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001;104:2838-2842.
- [39] Reimer K.A., Lowe J.E., Rasmussen M.M., Jennings R.B. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977;56:786-794.
- [40] Rochitte C.E., Lima J.A., Bluemke D.A., Reeder S.B., McVeigh E.R., Furuta T., Becker L.C., Melin J.A. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;98:1006-1014.
- [41] Rogers W.J. Jr., Kramer C.M., Geskin G., Hu Y.L., Theobald T.M., Vido D.A., Petruolo S., Reichek N. Early contrast-enhanced MRI predicts late functional recovery after reperfused myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99:744-750.
- [42] Saeed M., Bremerich J., Wendland M.F., Wyttenbach R., Weinmann H.J., Higgins C.B. Reperfused myocardial infarction as seen with use of necrosis-specific versus standard extracellular MR contrast media in rats. *Radiology*. 1999;213:247-257.
- [43] Saeed M., Lund G., Wendland M.F., Bremerich J., Weinmann H., Higgins C.B. Magnetic resonance characterization of the peri-infarction zone of reperfused myocardial infarction with necrosis-specific and extracellular nonspecific contrast media. *Circulation*. 2001;103:871-876.

- [44] Saeed M., Watzinger N., Krombach G.A., Higgins C.B. Contrast Media. In "Cardiovascular MRI and MRA". Higgins C.B., de Roos A. (Hrsg.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, 82-100.
- [45] Schaefer S., Malloy C.R., Katz J., Parkey R.W., Buja L.M., Willerson J.T., Peshock R.M. Gadolinium-DTPA-enhanced nuclear magnetic resonance imaging of reperfused myocardium: identification of the myocardium bed at risk. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:1064-1072.
- [46] Schnackenburg B. Physikalische Grundlagen der MR-Bildgebung. In "Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie". Hombach V., Grebe O., Botnar R.M. (Hrsg.), Schattauer, Stuttgart, 2005, 1.Auflage, 1-15.
- [47] Schnackenburg B. Pulssequenzen. In "Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie". Hombach V., Grebe O., Botnar R.M. (Hrsg.), Schattauer, Stuttgart, 2005, 1.Auflage, 17-27.
- [48] Schömig A., Kastrati A., Dirschinger J., Mehilli J., Schricke U., Martinoff S., Neumann F.J., Schwaiger M. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;343:385-391.
- [49] Schömig A., Ndrepepa G., Mehilli J., Schwaiger M., Schhlen H., Nekolla S., Pache J., Martinoff S., Bollwein H., Kastrati A. Therapy-Dependent Influence of Time-to-Treatment Interval on Myocardial Salvage in Pati-

- ents With Acute Myocardial Infarction Treated With Coronary Artery Stenting or Thrombolysis. *Circulation*. 2003;108:1084-1088.
- [50] Schuijf J.D., Kaandorp T.A., Lamb H.J., van der Geest R.J., Viergever E.P., van der Wall E.E., de Roos A., Bax J.J. Quantification of myocardial infarct size and transmural by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in men. *Am J Cardiol*. 2004;94:284-288.
- [51] Schulz-Menger J., Gross M., Messroghli D., Uhlich F., Dietz R., Friedrich M.G. Cardiovascular magnetic resonance of acute myocardial infarction at a very early stage. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:513-518.
- [52] Simonetti O.P., Kim R.J., Fieno D.S., Hillenbrand H.B., Wu E., Bundy J.M., Finn J.P., Judd R.M. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218:215-223.
- [53] Sinusas A.J., Trautman K.A., Bergin J.D., Watson D.D., Ruiz M., Smith W.H., Beller G.A. Quantification of area at risk during coronary occlusion and degree of myocardial salvage after reperfusion with technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile. *Circulation*. 1990;82:1424-1437.
- [54] Tzivoni D., Koukoui D., Guetta V., Novack L., Cowing G.; CASTEMI Study Investigators. Comparison of Troponin T to creatine kinase and to radionuclide cardiac imaging infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2008;101:753-757.
- [55] Todesursachen in Deutschland, Artikelnummer: 2120400067004, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2007, 1-47.

- [56] Vogler H. MRT-Kontrastmittel. In "Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie". Hombach V., Grebe O., Botnar R.M. (Hrsg.), Schattauer, Stuttgart, 2005, 1.Auflage, 59-75.
- [57] 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;361:374-379.
- [58] Wagner I., Mair J., Fridrich L., Artner-Dworzak E., Lechleitner P., Morass B., Dienstl F., Puschendorf B. Cardiac troponin T release in acute myocardial infarction is associated with scintigraphic estimates of myocardial scar. *Coron Artery Dis*. 1993;4:537-544.
- [59] Wu K.C., Lima J.A. Noninvasive imaging of myocardial viability: current techniques and future developments. *Circ Res*. 2003;93:1146-1158.
- [60] Yan A.T., Shayne A.J., Brown K.A., Gupta S.N., Chan C.W., Luu T.M., Di Carli M.F., Reynolds H.G., Stevenson W.G., Kwong R.Y. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation*. 2006;114:32-39.
- [61] Zohlnhöfer D., Ott I., Mehilli J., Schömig K., Michalk F., Ibrahim T., Meisetschläger G., von Wedel J., Bollwein H., Seyfarth M., Dirschinger J., Schmitt C., Schwaiger M., Kastrati A., Schmig A.; REVIVAL-2 Investigators. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating

factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;295:1003-1010.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Segmentierte Inversionssequenz	21
2.2	Analyse der Kontrastmittelanreicherung mittels Planimetrie	25
2.3	Analyse der Kontrastmittelanreicherung mittels Segmentmodell	26
3.1	Größe der Kontrastmittelanreicherung	37
3.2	Kontrastmittel-Ausdehnung in den betroffenen Segmenten.	39
3.3	Anteroseptalinfarkt	41
3.4	Prozentuale Wanddickenzunahme	47
3.5	Zusammenhang zwischen myokardialer Funktion und der frühen Veränderung der KM-Anreicherung	48
3.6	Hinterwandinfarkt	49
3.7	Anteroseptalinfarkt	50
3.8	Vorderwandinfarkt	53
3.9	Inferoseptalinfarkt	54
3.10	Subendokardialer Lateralwandinfarkt	55

Tabellenverzeichnis

2.1	MRT-Messparameter	22
2.2	Score zur Erfassung der transuralen Ausdehnung der Kontrastmittelanreicherung	27
3.1	Allgemeine Patientencharakteristika.	31
3.2	Klinische und laborchemische Befunde.	32
3.3	Angiographische Befunde.	34
3.4	Größe der Kontrastmittelanreicherung	36
3.5	Größe der Kontrastmittelanreicherung im Endokard und Epikard	43
3.6	Globale linksventrikuläre Parameter	45
3.7	Vergleich der Größe der Kontrastmittelanreicherung mit der Ejektionsfraktion.	46
3.8	Vergleich der Größe der Kontrastmittelanreicherung mit der SPECT-Infarktgröße.	51
3.9	Vergleich der Größe der Kontrastmittelanreicherung mit dem max. Troponin-T-Wert.	52

Danksagung

Viele Menschen haben mich in unschätzbbarer Weise bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt. Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Tareq Ibrahim für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung der Arbeit. Er stand mir im gesamten Zeitraum der Arbeit jederzeit als wertvoller Ratgeber zur Seite. Herrn Dr. Stephan Nekolla möchte ich danken für die stets prompte Anpassung seiner Auswerte-Software und die ausgesprochen naturwissenschaftlich-sachliche Sichtweise von Daten, von der ich bei statistischen Betrachtung der Ergebnisse profitiert habe.

Danken möchte ich vor allem auch meinen Eltern, die mich in besonderer Weise während des langen Ausbildungsweges unterstützt haben.