



Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München

Multimodale Analyse der inflammatorischen Antwort nach akutem Myokardinfarkt

Alexander Meinicke

Vollständiger Abdruck der von der promotionsführenden Einrichtung
Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Markus Schwaiger
2. apl. Prof. Dr. Tareq Ibrahim

Die Dissertation wurde am 13.07.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.12.2020 angenommen.

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik
des Klinikums rechts der Isar
Technische Universität München
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Wolfgang Weber
Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Markus Schwaiger

Multimodale Analyse der inflammatorischen Antwort nach akutem Myokardinfarkt

Dissertation

Zum Erwerb des akademischen Grades eines Doktors der Humanmedizin an der
Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München

Eingereicht von Alexander Meinicke

2020

1

Danksagung

Mit Veröffentlichung dieser Dissertation möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Markus Schwaiger, für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie der inhaltlichen und fachlichen Anleitung meinen besonderen Dank aussprechen.

Auch möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Christoph Rischpler ganz herzlich bedanken. Er hat nicht nur mein Interesse an diesem Dissertationsthema geweckt, sondern mich auch während des Dissertationsprozesses von der Datenerhebung, über die Auswertung bis zur schriftlichen Fertigstellung und Korrektur der Dissertation begleitet und ist mir dabei tatkräftig mit Motivation und fachlicher Expertise beigestanden.

Besonders möchte ich meinen Eltern Christiane und Thomas Meinicke zum einen für die Unterstützung, den bedingungslosen Rückhalt und den guten Zuspruch auch in anstrengenden und arbeitsintensiven Zeiten während meines gesamten Studiums und insbesondere zu Beginn meiner Studienzeite danken. Zum anderen möchte ich ihnen für die Motivation und das Feedback zur Vollendung meiner Dissertation danken.

Meinem Bruder Sebastian Meinicke möchte ich für den nicht ganz ernst zu nehmenden „brüderlich-wissenschaftlichen Wettstreit“ in der Fertigstellung unserer Dissertationen danken, der diesen letzten Endes gewonnen hat.

Ein besonderer Dank gilt auch Ariane und Florian Wickler, die mich mit ihren fundierten Kenntnissen der Statistik tatkräftig bei der statistischen Auswertung und graphischen Aufbereitung meiner Dissertationsergebnisse unterstützt haben.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Frau Desiree ganz besonders Danken! Ohne Dich wäre ich nicht dort, wo ich heute bin. Ich danke Dir, dass du mir während meines Studiums, meiner Dissertation und insbesondere jetzt während meiner Zeit als Assistenzarzt immer den Rücken freigehalten und mich in schwierigen Situationen mit Wort und Tat unterstützt hast. Auch wenn unsere gemeinsame freie Zeit durch die vielen Dienste begrenzt ist, sorgst Du dafür, dass wir diese umso intensiver genießen können!

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINLEITUNG	9
1.1 Akuter Myokardinfarkt	9
1.1.1 Epidemiologie	9
1.1.2 Pathophysiologie	10
1.1.3 Klinisches Management des Herzinfarktes.....	11
1.2 Anpassungen nach akutem Myokardinfarkt	11
1.2.1 Infarktheilung und Remodelling.....	12
1.2.2 Bedeutung der Entzündungsreaktion bei akutem Myokardinfarkt.....	13
1.3 Kardiale Bildgebung	17
2 PROBLEMSTELLUNG	21
3 MATERIAL UND METHODIK.....	22
3.1 Studiendesign.....	22
3.2 Patientenauswahl.....	23
3.2.1 Einschlusskriterien	23
3.2.2 Ausschlusskriterien	23
3.3 Durchführung der kardialen PET/MRT-Bildgebung.....	24
3.4 Auswertung der kardialen PET/MRT-Bildgebung.....	26
3.4.1 Analyse der linksventrikulären Funktion	26

3.4.2	Analyse des Infarktolumens anhand des LGE	27
3.4.3	Analyse der inflammatorischen Antwort in der ¹⁸ F-FDG-PET.....	27
3.5	Statistische Auswertung.....	29
4	ERGEBNISSE.....	30
4.1	Patientenkollektiv	30
4.2	Analyse der ¹⁸F-FDG Anreicherung im Herzmuskelgewebe	33
4.3	Analyse der Infarktgröße mittels LGE und ¹⁸F-FDG-PET	35
4.4	Veränderung der Infarktgröße und Herzfunktion über den Beobachtungszeitraum.....	37
4.5	Einflussgrößen auf das kardiale Outcome.....	40
5	DISKUSSION	46
5.1	Interpretation der Ergebnisse und Einordnung in den aktuellen Stand der Wissenschaft	47
5.1.1	Infarktgröße und Entzündungsaktivität.....	47
5.1.2	Prognostische Aussagefähigkeit der ¹⁸ F-FDG-PET/MRT	55
5.2	Klinische Anwendungsmöglichkeiten und Ausblick	62
5.3	Einschränkungen und Grenzen der Untersuchung.....	64
6	ZUSAMMENFASSUNG	66
7	ANHANG	68

8	TABELLENVERZEICHNIS	77
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	78
10	LITERATURVERZEICHNIS	81

Abkürzungsverzeichnis

ACS	acute coronary syndrome/akutes Koronarsyndrom
AMI	akuter Myokardinfarkt
AT-II	Angiotensin-II
AP	Angina Pectoris
CCR2	C-C-Chemokin-Rezeptor Typ 2
CD	Cluster of differentiation
CT	Computertomographie
CX ₃ CR1	CX ₃ C-Chemokin-Rezeptor 1
DALY	disability-adjusted life year
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	endsystolisches Volumen
EZM	Extrazellulärmatrix
EZV	Extrazellulärvolumen
FDG	Fluordesoxyglukose
FU	Follow-Up
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure
GLUT	Glukosetransporter
HZV	Herzzeitvolumen
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
ICD	implantierbarer kardioverter Defibrillator

i.e.	id est
IL	Interleukin
keV	Kiloelektronenvolt
KHK	koronare Herzerkrankung
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	linker Ventrikel
LV-Vol.	linksventrikuläres Volumen
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein 1
MMP	Matrixmetalloproteinase
MRT	Magnetresonanztomographie
MVO	mikrovaskuläre Obstruktion
N-STEMI	non ST-segment-elevation myocardial infarction/Nicht-ST-Strecken- hebungsinfarkt
PCI	percutaneous coronary intervention/perkutane Koronarinterven- tion
PSIR	phase-sensitive inversion recovery
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
STEMI	ST-segment-elevation myocardial infarction/ST-Streckenhebung- sinfarkt
SUV	standardized uptake value
TGF- β	Transforming Growth Factor β
TIMPs	Tissue inhibitors of the metalloproteinases
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1

VEGF vascular endothelial growth factor

1 Einleitung

1.1 Akuter Myokardinfarkt

1.1.1 Epidemiologie

Weltweit gesehen ist die Koronare Herzkrankheit (KHK) für über sieben Millionen Todesfälle pro Jahr verantwortlich, was einem Anteil von 12,8 % an allen Todesfällen entspricht. [1] In Deutschland zählen kardiovaskuläre Erkrankungen noch immer zu den Haupttodesursachen. Der akute Myokardinfarkt (AMI) war im Jahre 2016 die zweithäufigste Todesursache in Deutschland mit 48 669 Toten und folgte somit direkt auf die chronische ischämische Herzkrankheit (72 062 Todesfälle in Deutschland), die häufig eine Folge des akuten Myokardinfarktes darstellt [2].

Nach einer Studie von Velagaleti et al. ist die Mortalität des akuten Herzinfarktes in den Vereinigten Staaten von Amerika im Zeitraum der 1970er Jahre bis in die 1990er Jahre deutlich gesunken (die 5-Jahres-Mortalität sank von 41,1 % auf 17,3 %), wohingegen jedoch die Rate an Herzinsuffizienz als Folgeerscheinung nach einem Herzinfarkt im gleichen Zeitraum signifikant angestiegen ist. Grund dafür ist, dass Patienten heutzutage Myokardinfarkte überleben, die früher zum Tod geführt hätten. Infolgedessen entwickeln jedoch nun mehr Patienten eine Herzinsuffizienz als Folge ihres Myokardinfarktes. Statistisch gesehen entwickelte in den USA der 1990er Jahre beinahe jeder dritte Patient eine Herzinsuffizienz innerhalb von fünf Jahren. [3] Die Hospitalisationsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz ist in den letzten Jahren in Deutschland weiter ansteigend gewesen und betrug im Jahr 2017 bundesweit gesehen 511 pro 100.000 Einwohner (bei einer Hospitalisationsrate von 369 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2000). Dabei war die ischämische Herzkrankheit im Jahr 2004 in Europa für 16,6 Millionen DALYs

(disability-adjusted life year) verantwortlich. Die Herzinsuffizienz ist eine schwerwiegende Erkrankung mit einer Mortalität von bis zu 50% in den ersten 5 Jahren nach Auftreten und weist somit eine höhere Mortalität als einige Tumorerkrankungen auf.

Diese Daten veranschaulichen die enorme gesellschaftliche Bedeutung der Forschung im Bereich Diagnostik und Therapie des akuten Herzinfarktes, um sowohl die Sterblichkeit zu senken, als auch die Lebensqualität der Patienten, die oftmals durch die sich entwickelnde Herzinsuffizienz deutlich eingeschränkt wird, zu verbessern. Zudem kann eine detaillierte, zielgenaue molekulare Bildgebung wie die Positronenemissionstomographie (PET) und die Magnetresonanztomographie (MRT) eine bessere Risikostratifizierung hinsichtlich des Auftretens einer Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt ermöglichen. Das Ziel dabei ist, „Risikopatienten“ zu identifizieren, die eine intensiviertere Therapie und engmaschiges Monitoring erfordern.

1.1.2 Pathophysiologie

Die pathophysiologische Grundlage des akuten Herzinfarktes bildet die koronare Herzerkrankung. Dabei kommt es im Zuge von arteriosklerotischen Veränderungen der Herzkranzgefäße zu einer zunehmenden Stenosierung unter Ausbildung arteriosklerotischer Plaques, die im Verlauf vulnerabel werden können. Dadurch kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. Dies manifestiert sich häufig klinisch in Form einer sog. Angina Pectoris (AP), kann aber auch symptomlos verlaufen. [4]

Beim akuten Myokardinfarkt rupturiert schließlich die vulnerable arteriosklerotische Plaque, sodass es zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems mit Thrombusbildung kommt und das nachgeschaltete Myokard nicht mehr ausreichend

perfundiert wird; bei fortbestehender kompletter Stenose folgt eine ischämische Nekrose des entsprechenden Myokardareals. [5]

1.1.3 Klinisches Management des Herzinfarktes

Der akute Myokardinfarkt ist Teil der KHK mit dem Leitsymptom Thoraxschmerz, typischerweise mit linksseitiger Ausstrahlung, beispielsweise in Arm, Kiefer oder auch Rücken, und wird als Angina Pectoris bezeichnet.

Gemäß der „Nationalen Versorgungsleitlinie chronische KHK“, kann zwischen einer „stabilen AP“ auf der einen Seite und dem „akuten Koronarsyndrom“ (ACS) unterschieden werden. Das ACS wird anhand von Symptomatik, EKG-Veränderungen und bestimmten Laborwerten weiter unterteilt in STEMI (ST-Streckenhebungsinfarkt), N-STEMI (nicht ST-Streckenhebungsinfarkt) und instabile AP. [4]

In Anlehnung an die Leitlinie zum Thema Myokardinfarkt der europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird zur weiteren Diagnostik beim Verdacht auf einen akuten ST-Streckenhebungsinfarkt in der Regel eine Koronarangiographie durchgeführt. Diese bietet gleichzeitig die Möglichkeit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) mit Ziel der Rekanalisierung des betroffenen Herzkranzgefäßes. Seltenere und nur noch unter bestimmten Bedingungen wird eine medikamentöse Thrombolyse durchgeführt. Die medikamentöse Langzeitbehandlung nach einem Myokardinfarkt besteht in der Gabe von Thrombozyten-Aggregationshemmern, β -Blockern, ACE-Hemmern beziehungsweise Sartanen und Statinen. [1]

1.2 Anpassungen nach akutem Myokardinfarkt

1.2.1 Infarktheilung und Remodelling

Circa 30 Minuten nach Beginn der Ischämie kommt es zur Nekrose der Kardiomyozyten. Dabei werden inflammatorische Signale wie Interleukin 8 (IL-8) freigesetzt, die innerhalb von 24 Stunden eine Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten in das Infarktgebiet nach sich ziehen, dicht gefolgt von einer Infiltration des ischämischen Areals durch Monozyten und Makrophagen. [6]

Sutton und Sharp unterteilen in einer Übersichtsarbeit die Anpassungsreaktion nach akutem Myokardinfarkt in zwei Phasen: ein frühes und ein spätes Remodelling. [7]

In der ersten Phase der Infarktheilung kommt es zu einer Freisetzung von Proteasen wie Matrixmetalloproteinasen (MMPs) durch die neutrophilen Granulozyten, die den Abbau der Extrazellulärmatrix (EZM), hauptsächlich aus Kollagenen bestehend, vermitteln. Dadurch breitet sich das Infarktgebiet weiter aus, die Ventrikelwand dünnt aus und der Ventrikel dilatiert mit der Gefahr von Herzwandruptur, Ventrikelseptumruptur und Papillarmuskelabriss [8]. Infolgedessen steigt die systolische und diastolische Wandspannung an, was unter anderem eine lokale Angiotensin-II (AT-II) - Sekretion bewirkt. Zugleich sinkt das Herzzeitvolumen (HZV) ab, worauf der Körper mit einem erhöhten Sympathikotonus (vermehrte Freisetzung von Noradrenalin aus dem Nebennierenmark und den sympathischen Ganglien) und einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) reagiert. Diese Hormone führen über eine verstärkte Genexpression (α -Aktin, β -myosin heavy chain, transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), etc.) zu einer Hypertrophie der Kardiomyozyten, die dem Kontraktilitätsverlust und der Ventrikeldilatation entgegenwirken soll.

In der zweiten Phase, dem „späten Remodelling“, kommt es zunächst zur Bildung des Granulationsgewebes. Hierbei werden durch TGF- β 1 zusätzlich Fibroblasten

und Endothelzellen in das Infarktgebiet rekrutiert, die eine Fibrose (verstärkte Synthese von Kollagen Typ I und III, Aktivierung von Tissue inhibitors of the metalloproteinases, TIMPs) und Neoangiogenese (vermehrte Sekretion von Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) vorantreiben und damit die Bildung der Infarktnarbe ermöglichen. [7] Diese ist mechanisch widerstandsfähiger, beeinträchtigt aber die Ventrikelfunktion und kann Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern auslösen. [8]

1.2.2 Bedeutung der Entzündungsreaktion bei akutem Myokardinfarkt

Neben den neutrophilen Granulozyten, die bei der „Reinigung“ des nekrotischen Infarktareals eine wichtige Rolle einnehmen, kommt den Monozyten, neben einer ähnlichen „Reinigungsfunktion“ von nekrotischen Zellresten im Infarktareal, auch eine zentrale Rolle in der Entzündungsreaktion rund um den Myokardinfarkt zu. Diese werden zum einen durch Einwanderung von zirkulierenden Monozyten aus dem Blut in das Infarktareal rekrutiert, die unter anderem in der roten Pulpa der Milz als „Notreserve“ gespeichert und im Bedarfsfall, zum Beispiel nach einem Herzinfarkt, abhängig von AT-II und anderen Mediatoren freigesetzt werden können. Dabei können diese zirkulierenden Monozyten im Infarktareal einen großen Anteil von ca. 40 – 75 % der dortigen Monozyten ausmachen. [6] Nach neueren Erkenntnissen spielen jedoch auch ortständige Makrophagen, die ihren Ursprung im embryonalen Dottersack haben und sich anschließend als gewebeständige Makrophagen im Myokard vermehren können, eine wichtige Rolle in der inflammatorischen Antwort nach akutem Myokardinfarkt. Diese Population von Makrophagen wird im gesunden Myokard überwiegend durch lokale Proliferation aufrechterhalten. Nach akutem Myokardinfarkt

kommt es initial zu einem raschen Absterben der gewebsständigen Makrophagen im Infarktareal; im weiteren Verlauf jedoch regeneriert sich die Population der gewebsständigen Makrophagen und nimmt Teil an der inflammatorischen Antwort.

Monozyten können sich im Gewebe zu Makrophagen und dendritischen Zellen differenzieren. Man unterscheidet beim Menschen grob drei unterschiedliche Subtypen von Monozyten, die mit Hilfe der Expression der Oberflächenmoleküle CD14 und CD16 charakterisiert werden können: klassische Monozyten (CD14⁺⁺CD16⁻), intermediäre Monozyten (CD14⁺⁺CD16⁺) und nicht-klassische Monozyten (CD14⁺CD16⁺⁺). Dem gegenüber können bei der Maus anhand der Expression von Ly-6C zunächst zwei unterschiedliche Monozyten-Familien unterschieden werden: klassische Monozyten mit hoher Expression von Ly-6C (mit zeitgleich hoher Expression des C-C-Chemokin Rezeptor Typ 2 (CCR2) und niedriger Expression des CX₃C-Chemokin-Rezeptor 1 (CX₃CR1); Ly-6C^{high}CCR2^{high}CX₃CR1^{low}), die vorzugsweise in Entzündungsgebieten vorkommen; sowie nicht-klassische Monozyten mit niedriger Ly-6C-Expression (Ly6C^{low}CCR2^{low}CX₃CR1^{high}), die unter anderem im Endothel vorzufinden sind. Des Weiteren können die klassischen Ly-6C^{high} – Monozyten je nach Expression von CD43 weiter unterteilt werden in klassische Ly6C^{high}CD43^{low} – Monozyten und intermediäre Ly-6C^{high}CD43^{high} – Monozyten. Dabei entsprechen die klassischen, intermediären und nicht-klassischen Monozyten der Maus in Bezug auf ihr Genexpressionsprofil und ihre Aufgaben den entsprechenden Subtypen beim Menschen. Unter den humanen Monozyten ist die Gruppe der klassischen Monozyten am häufigsten vorzufinden und macht den mengenmäßig größten Anteil aus. [6, 9–11]

Nach Nahrendorf et al. erfolgt die Inflammation nach Herzinfarkt gestaffelt in zwei Phasen. Die erste Phase ist gekennzeichnet durch ein Überwiegen der Ly-6C^{high} – Monozyten mit resorptiver Funktion und umfasst den ersten bis vierten Tag nach dem Myokardinfarkt. Die zweite Phase folgt ab dem fünften Tag nach akutem Myokardinfarkt und ist durch ein Überwiegen der Ly-6C^{low} – Monozyten charakterisiert mit eher regenerativer Funktion. [12]

Dieses Kontinuum an Monozytensubtypen wird unter anderem durch deren unterschiedliches Chemokin-Rezeptorprofil ermöglicht. Ly-6C^{high} – Monozyten exprimieren, wie zuvor bereits beschreiben, vor allem den C-C-Chemokin Rezeptor Typ 2 (CCR2), dessen Ligand, Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1), in den ersten vier Tagen nach Herzinfarkt im Infarktareal in deutlich erhöhter Konzentration vorhanden ist und im weiteren Verlauf wieder auf normale Werte absinkt. Ly-6C^{low} – Monozyten exprimieren dagegen hauptsächlich den CX₃C-Chemokin Rezeptor 1 (CX₃CR1) und werden durch einen erhöhten Spiegel von fractalkine als natürlicher Ligand von CX₃CR1 in Phase zwei rekrutiert. Zudem kommt es neben der Rekrutierung von Ly-6C^{low} – Monozyten aus dem Blut auch zu einer Umwandlung von Ly-6C^{high} – Monozyten in Ly-6C^{low} – Monozyten. Der Einfluss dieser Umwandlung vor Ort ist aktuell Gegenstand intensiver Forschung. Die Ly-6C^{high} – Monozyten sezernieren zum einen proinflammatorische Zytokine wie IL-1b und TNF- α (Tumornekrosefaktor α), die die Entzündungsreaktion befeuern. Außerdem setzen sie Proteasen wie MMPs, Cathepsin und Myeloperoxidase frei, die den Abbau der EZM bewirken, und beteiligen sich an der Phagozytose von nekrotischen und apoptotischen Zellresten.

Die Ly-6C^{low} – Monozyten haben eher eine entzündungshemmende und gewebesaufbauende Funktion; hierfür sezernieren sie IL-10, sowie VEGF und TGF- β , mit denen sie die Neoangiogenese und Kollagensynthese stimulieren. Dabei

könnte hier eine überschießende Funktion der Ly-6C^{low} – Monozyten mit konsekutiv vermehrtem Gewebeaufbau zu einer übermäßigen Fibrose des Herzens und damit auch zur Ausbildung einer diastolischen Dysfunktion des Herzens beitragen. Diese Vorgänge korrelieren insgesamt gut mit den histopathologischen Stadien nach Myokardinfarkt, wie sie oben beschrieben sind. [6]

Die Arteriosklerose als Grundlage des Herzinfarktes wird heutzutage als chronischer Entzündungsprozess gesehen. In die atheromatösen Plaques infiltrieren Monozyten auf analoge Weise wie in das Infarktareal (beispielsweise über MCP-1 und CCR2) und sind dort aktiv am Krankheitsgeschehen beteiligt; die Arteriosklerose geht mit einer chronischen Monozytose einher. [13]

H. Tsujioka et al. konnten zeigen, dass ein erhöhter Blutspiegel der proinflammatorischen klassischen Monozyten zum Zeitpunkt des Herzinfarktes mit einer eingeschränkten Infarktheilung und einer verminderten Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels nach sechs Monaten einhergeht. [14] Die chronische Monozytose im Zuge der Arteriosklerose steht im Verdacht, die Infarktheilung zu beeinträchtigen. Im Gegenzug wird die Progression der Arteriosklerose durch die akute Entzündungsreaktion im Zuge des Myokardinfarktes vorangetrieben. Hierbei spielen unter anderem hämatopoetische Stamm- und Progenitorzellen eine Rolle, die nach dem akuten Myokardinfarkt über eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems aus dem Knochenmark in die Milz freigesetzt werden, dort zu Monozyten differenzieren und in den Blutkreislauf gelangen. [15]

Interessanterweise beschränkt sich die entzündliche Gewebereaktion nicht nur auf das Infarktareal selbst, sondern bezieht auch das restliche, primär nicht betroffene Myokard ein. Auch abseits des Infarktgebietes (sogenanntes „remote“ Myokard) kommt es, mit einer zeitlichen Latenz von circa fünf Tagen, zu einer vermehrten Infiltration von Monozyten über Chemokine (MCP-1 und CCR2,

VCAM-1) und Freisetzung von Enzymen (zum Beispiel MMPs), die auch hier Remodellingprozesse anstoßen und die Infarktheilung beeinträchtigen können. [16]

Für eine optimale Infarktheilung und um ein gutes Outcome zu erreichen, scheint ein balanciertes und ausgeglichenes Verhältnis der beiden inflammatorischen Phasen essentiell zu sein; dabei besteht wohl ein parabelförmiger Zusammenhang zwischen der Anzahl der Monozyten im Infarktareal innerhalb der ersten zwei Wochen auf der einen Seite und dem Outcome auf der anderen Seite: [6]

Sind zu wenige Monozyten vorhanden, wie es beispielsweise bei splenektomierten Patienten der Fall ist, ist die Mortalität erhöht. [17]

Andererseits ist ein zu viel dieser Monozyten hinsichtlich der Prognose ebenfalls hinderlich, da dadurch die heilende Wirkung der Ly-6C^{low} - bzw. CD14⁺CD16⁺⁺ - Monozyten, der Myofibroblasten und Endothelzellen beeinträchtigt wird. Dies ist, wie zuvor bereits erwähnt, zum Beispiel bei Arteriosklerose der Fall. [14]

1.3 Kardiale Bildgebung

Die Auswahl an bildgebenden Verfahren im Bereich der Kardiologie ist groß. Die Echokardiographie und Koronarangiographie werden im Rahmen der Infarkt Diagnostik häufig genutzt, bei der Koronarangiographie kann gleichzeitig eine Intervention stattfinden. Die beiden Verfahren lassen auch eine gewisse Funktionsdiagnostik des Herzens zu. Die CT-Angiographie wird beispielsweise bei der Diagnose der KHK zur morphologischen Beurteilung der Koronararterien angewandt.

Einen detaillierteren Einblick in die Morphologie und Funktion vor allem des Herzens liefert die Magnetresonanztomographie (MRT). Diese bietet eine hohe Auflösung von Weichteilgeweben und ist der Goldstandard zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion und Bestimmung von herzbezogenen Parametern wie der Ejektionsfraktion, dem linksventrikulären Volumen oder der Myokardmasse. Die Verwendung des Kontrastmittels Gadolinium (Gd-DTPA) ermöglicht zudem über das sogenannte „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE; auch als „late enhancement“ oder „delayed enhancement“ bezeichnet) eine Infarkt- und Vitalitätsdiagnostik. Gd-DTPA hat ein großes Molekulargewicht und verteilt sich somit nur im Extrazellulärvolumen (EZV). Dabei herrscht zwischen gesundem Myokard und dem Infarktareal eine unterschiedliche zeitliche Dynamik der An- und Abflutung des Kontrastmittels. Außerdem ist das EZV im Infarktareal, aufgrund der Nekrose und nachfolgenden Ruptur der Myozyten, und in alten Infarktaren, aufgrund von Fibrose mit höherem Gehalt an Kollagenmatrix, vergrößert. Dies führt dazu, dass diese Areale circa zehn bis 30 Minuten nach Gabe des Kontrastmittels deutlich „heller“ (hyperintenser) als der Rest des Myokards erscheinen. An der Grenze zum eigentlichen Infarktgebiet kommt es in Folge von Ödembildung ebenfalls zur Anreicherung von Gd-DTPA, wobei die Anflutung hier schneller ist und sich als sogenanntes „early enhancement“ vom Infarktareal abheben kann, hingegen beim LGE nicht mehr abzugrenzen ist. Dieses Myokardgebiet ist noch vital und kann bei schneller Reperfusion gerettet werden; man spricht von einer „area at risk“. In manchen Fällen zeigt sich ein hypointenser Kern innerhalb des LGE, der durch eine mikrovaskuläre Obstruktion (MVO) hervorgerufen wird. [18] Diese ist zudem ein prognostisch ungünstiger Parameter, die Hinweis auf vermehrte kardiovaskuläre Komplikationen wie Reinfarkt, Herzinsuffizienz, Apoplex und plötzlicher Herztod ist. [19]

Eine Kontraindikation für den Einsatz der MRT ist das Vorhandensein von metallischen, ferromagnetischen Gegenständen im Körper, zum Beispiel Gelenkprothesen, Schrittmachern, implantierbarer Defibrillatoren (ICD) oder mechanischer Herzklappen. Nebenwirkungen sind sehr selten und kommen in der Regel nur bei Verwendung von Gd-DTPA bei niereninsuffizienten Patienten vor: es besteht die Gefahr der Entwicklung einer nephrogenen systemischen Fibrose. [20]

Die Positronen-Emissions-Tomographie, kurz PET, ermöglicht die nicht-invasive Darstellung von Funktion und Stoffwechsel des Herzens. Dabei handelt es sich um eine bildgebende Methode, die sich den β^+ -Zerfall von bestimmten Radionukliden zunutze macht. Nach Aufnahme in den Körper zerfallen diese Radionuklide unter Emission von Positronen; trifft ein Positron nun auf ein Elektron im Gewebe, so kommt es zur sogenannten „Paar-Annihilation“, bei der Positron und Elektron in zwei Photonen mit der Energie von exakt 511 keV umgewandelt werden. Diese werden dabei mit einem Winkel von 180° in genau gegenüberliegende Richtungen zueinander ausgesendet und nahezu gleichzeitig vom Positronen-Emissions-Tomographen erfasst, was es erlaubt, den Ort des Zerfalls zu lokalisieren und die Anreicherung von sogenannten Tracern in verschiedenen Geweben darzustellen. [21]

Zum einen kann die myokardiale Perfusion anhand der Anreicherung von kurzlebigen Tracern wie ^{13}N -Ammoniak oder Rubidium-82 gemessen werden; bei eingeschränkter Perfusion reichern sich diese im entsprechenden Myokardareal vermindert an. Zum anderen kann die Vitalität des Myokards über die Anreicherung von ^{18}F -FDG (Fluordesoxyglukose) beurteilt werden. [22] Das veränderte Glukosemolekül wird dabei über den Glukosetransporter GLUT in die Myozyten aufgenommen und durch die Hexokinase phosphoryliert, aber nicht weiter verstoffwechselt und auch nicht wieder aus der Zelle heraustransportiert. [21, 23]

Dabei gehören das Gehirn, Myokard und der Urogenitaltrakt zu den Geweben, die eine hohe physiologische Aufnahme von FDG zeigen. Nicht mehr vitale Myokardareale nehmen dagegen kaum FDG auf; es besteht eine gute Korrelation mit dem LGE-Signal. [24]

Anhand der Perfusion und der FDG-Aufnahme als Indikator für die Myokardfunktion lassen sich vier funktionell unterschiedliche Zustände des Myokards bestimmen: i) vitales Myokard mit guter Perfusion, FDG-Aufnahme und Funktion; ii) Myokardnarbe mit geringer Perfusion und FDG-Aufnahme, sowie schlechter Funktion; iii) „Hibernating Myocardium“ (etwa: Myokard im Winterschlaf, das durch Verbesserung der Durchblutungssituation gerettet werden kann; „mismatch area“) mit chronischer Hypoperfusion, jedoch gesteigerter FDG-Utilisation und iv) „Stunned Myocardium“ (tritt direkt nach Reperfusion oder repetitiver Ischämie auf, „reverse mismatch“) mit guter Perfusion, jedoch eingeschränkter FDG-Aufnahme und Funktion. Das Phänomen des „Hibernating Myocardium“ lässt sich durch eine Veränderung des myokardialen Metabolismus als Reaktion auf Hypoxie und Ischämie erklären; die Verwertung von Fettsäuren wird gedrosselt, die Glukosenutzung gesteigert. Auch dem „Stunned Myocardium“ könnte eine Veränderung des Stoffwechsels als Reaktion auf die Reperfusion zugrunde liegen, dies ist aber nicht gesichert. [20, 25, 26]

Inflammation geht mit einer gesteigerten Aufnahme von FDG einher (unter anderem gesteigerte Expression von GLUT, Wirkung von Zytokinen) [23]; FDG akkumuliert beispielsweise in den Makrophagen der arteriosklerotischen Plaques. [27] Analog dazu lässt sich auch die inflammatorische Antwort nach akutem Myokardinfarkt über eine verstärkte Aufnahme von FDG im Herzen darstellen; das

FDG-Signal ist dabei zu einem hohen Ausmaß von den eingewanderten Monozyten und Makrophagen abhängig, sodass dies die Entzündungsaktivität darstellt. [16]

Um dieses „Entzündungssignal“ von der physiologischen FDG-Aufnahme des Herzens unterscheiden zu können, ist es erforderlich den Patienten zuvor eine spezielle Diät zukommen zu lassen. Es konnte gezeigt werden, dass eine kohlenhydratarme und fettreiche Ernährung, verlängertes Fasten, sowie die Injektion von unfraktioniertem Heparin vor der Untersuchung die FDG-Aufnahme im gesunden Myokard supprimiert und sich dann das Signal auf die Inflammation im Infarktareal beschränkt. [21, 23, 28]

Die neuartige Kombination von MRT und PET in einem Gerät ergänzen sich hervorragend. Die detaillierte Auflösung von Weichteilgewebe in der MRT und darauf basierende genaue Erfassung von myokardialen Kenngrößen wie EF, Infarktgröße etc., sowie die Analyse hinsichtlich funktioneller und metabolischer Parameter mittels PET, eröffnen ein neues, weites Feld in der klinischen Diagnostik des Herzinfarktes.

2 Problemstellung

Wie zuvor erläutert, sollte die Entzündungsreaktion für eine möglichst gute Infarktheilung kontrolliert erfolgen, um überschießende Reaktionen zu vermeiden. Hieraus könnten sich neue therapeutische Strategien herleiten lassen, die darauf abzielen, die inflammatorische Antwort auf einen Herzinfarkt mittels modernen bildgebenden Verfahren zu überwachen und gegebenenfalls therapeutisch zu beeinflussen. Dies könnte über eine entzündungshemmende Therapie, die die

überschießende Infiltration des Myokards mit resorptiven CD16⁻ (Ly-6C^{high}) – Monozyten verhindert, erfolgen und somit zu einem besseren Outcome hinsichtlich der Herzfunktion beitragen. Allerdings sind diese entzündlichen Prozesse und wie diese sich in der Bildgebung genau darstellen noch nicht zur Gänze erforscht. Hierzu soll diese Dissertation ihren Teil beitragen und das Verständnis der inflammatorischen Antwort nach akutem Myokardinfarkt verbessern. Dabei soll zum einen die Gleichwertigkeit für die Bestimmung der Infarktgröße mittels ¹⁸F-FDG-PET im Vergleich zum LGE in der MRT untersucht werden: das heißt, in wie weit das ¹⁸F-FDG-Signal dem LGE-Signal entspricht und darüber hinaus die Inflammation im Infarktareal darstellt. Zum anderen soll der Einfluss der Intensität der Inflammationsreaktion nach dem Myokardinfarkt auf die Herzfunktion untersucht werden; als Messparameter für die Herzfunktion soll unter anderem die Ejektionsfraktion herangezogen werden; die Veränderung der Ejektionsfraktion über den Beobachtungszeitraum hinweg soll als Surrogat-Parameter für das Outcome nach akutem Myokardinfarkt dienen.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der Studie „Nutzen der simultanen Ganzkörper-MR-PET zur Evaluation inflammatorischer Prozesse im Bereich der Koronararterien und der herznahen Gefäße bei Patienten nach Revaskularisierung früh nach Myokardinfarkt“ [29], dabei handelt es sich um eine offene, pros-

pektive, nicht randomisierte, monozentrische, einarmige klinische Äquivalenzstudie. Nach einem Zeitraum von circa sechs bis neun Monaten soll eine Follow-Up MRT-Untersuchung zur erneuten Beurteilung der linksventrikulären Funktion erfolgen.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Fakultät für Medizin, Technische Universität München lag vor; die Durchführung der Studie stand im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (1996 Somerset West, Republic of South Africa).

3.2 Patientenauswahl

3.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Mai 2013 bis März 2014 erstmalig einen akuten Myokardinfarkt erlitten und im Rahmen dessen eine perkutane koronare Intervention erhielten. Der akute Myokardinfarkt wurde definiert durch das Vorliegen von Brustschmerz, der mindestens 20 Minuten andauerte, assoziiert mit EKG-Veränderungen (ST-Streckenhebung, neu aufgetretener Linksschenkelblock) und einer Erhöhung der herzmuskelspezifischen Enzyme. Die Patienten mussten zudem älter als 18 Jahre sein und eine schriftliche Einwilligungserklärung abgeben können.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Hämodynamisch instabile Patienten
- Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance < 50 ml/min

- Bekannte Allergie auf Gadolinium-haltige Kontrastmittel
- Klaustrophobie
- Patienten mit implantierten Schrittmachern, implantierbaren Defibrillatoren (ICD) oder anderen ferromagnetischen Materialien in ihrem Körper

3.3 Durchführung der kardialen PET/MRT-Bildgebung

Die initiale PET/MRT-Untersuchung fand $5 \pm 1,3$ Tage nach der interventionellen Therapie des Myokardinfarktes mit PCI statt. [16] Für die simultane Aufnahme der PET- und MRT-Bilder kam der „Siemens Biograph mMR“-Scanner zum Einsatz, dessen Eignung in verschiedenen Studien untersucht wurde. [30–32] Dabei wurde auch die Plasma-Glukosekonzentration gemessen, die durchschnittlich 97 ± 21 mg/dl betrug. Den Patienten wurden 317 ± 41 MBq ^{18}F -FDG intravenös verabreicht und nach 145 ± 51 Minuten wurde eine „list-mode PET Untersuchung“ im 3D-Modus gestartet.

Um die physiologische Aufnahme von ^{18}F -Fluordesoxyglucose im gesunden Myokard zu unterdrücken, erhielten die Patienten am Vortag der Untersuchung eine kohlenhydratarme Diät und mussten über den Zeitraum von zwölf Stunden vor der PET/MRT-Untersuchung fasten. [28] Zudem erhielten die Patienten unfraktioniertes Heparin (50 I.U./Kilogramm Körpergewicht i.v.) 30 Minuten vor Applikation von ^{18}F -FDG.

Die Follow-Up MRT-Untersuchung wurde nach durchschnittlich 252 ± 68 Tagen durchgeführt, dabei kam erneut der „Siemens Biograph mMR“-Scanner zum Einsatz.

Die Prozessierung der dabei generierten Rohdaten erfolgte wie sie in der Studie „Prospective Evaluation of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Uptake in Postischemic Myocardium by Simultaneous Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging as a Prognostic Marker of Functional Outcome“ von Rischpler et. al. beschrieben ist. [33]

Die generierten Rohdaten wurden hinsichtlich zufälliger Strahlung, Streustrahlung, Leerlaufzeit („*dead time*“) und Abschwächung korrigiert. Die akquirierten Bilder wurden mit Hilfe des „3D attenuation-weighted ordered-subsets expectation maximization iterative reconstruction algorithm (AW-OSEM 3D)“ (*mit drei Iterationen und 21 Teilmengen, Gaußscher Glättung bei 4 mm Vollbreite bei Halbmaximum, einer Matrix-Größe von 344 x 344 und einer Vergrößerung/einem Zoom von 1*) rekonstruiert. [31] Die Schwächungskorrektur der akquirierten PET-Daten erfolgte über die Verwendung von „2-Punkt Dixon MR Sequenzen“. [34] Durch das vergleichsweise kleine Sichtfeld des Magnetresonanztomographen wurden teilweise Körperregionen abgeschnitten. Zur Erstellung der Schwächungskarte der PET-Emissionen war es daher nötig, die abgeschnittenen Körperteile mit Hilfe der sogenannten „maximum likelihood reconstruction of attenuation and activity (MLAA)“ Technik zu rekonstruieren. [35]

Für die Beurteilung der Infarktgröße anhand des LGE erhielten die Patienten intravenös 0,2 mmol Gadopentetat-Dimeglumin (Magnograf®; Marotrust GmbH, Jena, Deutschland) pro Kilogramm Körpergewicht circa 10 Minuten vor der MRT-Untersuchung. Dabei wurden T1-gewichtete, „phase-sensitive inversion recovery“ (PSIR) Gradienten-Echo Pulssequenzen erfasst. [36] Zur Beurteilung der systolischen Herzfunktion wurden sogenannte „state free precession cine“-Sequenzen herangezogen. Die Bildakquisition erfolgte EKG-gesteuert und alle

Bilder wurden bei Atemstillstand aufgenommen. Für die komplette Aufnahme wurden Körperoberflächenspulen genutzt.

3.4 Auswertung der kardialen PET/MRT-Bildgebung

3.4.1 Analyse der linksventrikulären Funktion

Die Analyse der linksventrikulären Funktion erfolgte am Arbeitsplatzsystem „Syngo MMWP®“ mit der „Argus Function®“-Software von Siemens Medical Solutions. Dabei wurden in axialen Schnitten das Myokard anhand der endo- und epikardialen Konturen definiert; dies erfolgte sowohl in endsystolischen, als auch in enddiastolischen Datensätzen. Das Ende der Diastole wurde durch das EKG definiert, das Ende der Systole über visuelle Kontrolle (das Bild mit der maximalen Kontraktion des Herzmuskels wurde als endsystolisch definiert). Folgende Parameter wurden erfasst:

- Schlagvolumen (SV) in ml
- Enddiastolisches Volumen (EDV) in ml
- Endsystolisches Volumen (ESV) in ml
- Ejektionsfraktion (EF) in %
- Myokardiale Masse (MMED) in der Enddiastole in g

Diese Analyse wurde bei Erstuntersuchung sowie bei der Follow-up Untersuchung durchgeführt.

3.4.2 Analyse des Infarkt volumens anhand des LGE

In axialen Schnittbildern des Herzens („kurze Achse“) wurden mit Hilfe der „MunichHeart®“-Software zunächst die endo- und epikardialen Grenzen des Myokards festgelegt. In einem zweiten Schritt wurde der „hell“ erscheinende Bereich des Late Gadolinium Enhancement von Hand eingezeichnet. [37] Lag eine mikrovaskuläre Obstruktion vor (dunkler Bereich innerhalb des LGE), so wurde diese dem Infarktgebiet zugeordnet. Folgende Parameter wurden erfasst:

- Linksventrikuläres Volumen in ml (1)
- Infarktvolumen in ml (2)
- Infarktvolumen in % des gesamten linksventrikulären Volumens (2/1)

3.4.3 Analyse der inflammatorischen Antwort in der ¹⁸F-FDG-PET

Die Analyse des Entzündungsprozesses wurde mit Hilfe der Osirix®-Software, „Syngo MMWP workstation“ und „Syngo TrueD software“ von Siemens Medical Solutions an Schnittbildern der kurzen Achse durchgeführt. Die Anreicherung des ¹⁸F-FDG Tracers wurde über die „standardized uptake values“ (SUVs) gemessen; erfasst wurden die maximale Zerfallsrate (Angabe in Bq/ml) und die durchschnittliche SUV_{mean} (auf die fettfreie Körpermasse „lean body mass“ und injizierte Gesamtdosis normalisiert) in verschiedenen organspezifischen „Volumes of interest“ (VOIs, Angabe in ml).

Es wurden folgende Organe in die Analyse mit einbezogen:

- i. Infarktareal: das entzündliche Gebiet des Herzinfarktes wurde über die „grow region“-Funktion bestimmt. In einem ersten Schritt wurde die maximale Zerfallsrate innerhalb des Infarktgebietes ermittelt. In einem zweiten Schritt wurden 50 % der maximalen Zerfallsrate als unterer Grenzwert

in die dreidimensional „grow region“ Funktion eingeben und damit das VOI automatisch berechnet. 50 % der maximalen Zerfallsrate wurden somit als Infarktgrenze definiert. [38] Das Volumen der ^{18}F -FDG-Anreicherung entsprach dem VOI und wurde in ml angegeben, die durchschnittliche Entzündungsaktivität in diesem VOI als „ SUV_{mean} Infarkt“ angegeben. Das Volumen der ^{18}F -FDG-Anreicherung wurde in einem zweiten Schritt durch das gesamte linksventrikuläre Volumen geteilt, das zuvor mit der „MunichHeart®“-Software ermittelt wurden und in Prozent des linken Ventrikels („% LV“) angegeben.

- ii. Gesundes Myokard („remote“ Myokard): zur Ermittlung der durchschnittlichen Entzündungsaktivität im gesunden, nicht infarzierten Infarktgewebe wurde in Herzwandabschnitten, die gegenüber des Infarktareals liegen, händisch in drei aufeinander folgenden Schnitten Gebiete eingezeichnet. Zur Analyse wurden hierbei Fusionsaufnahmen der PET- und MRT-Aufnahmen herangezogen. Die Angabe der durchschnittlichen Entzündungsaktivität erfolgte als „ SUV_{mean} gesundes Myokard“.
- iii. Wirbelkörper: In die Analyse einbezogen wurden die ersten drei Wirbelkörper oberhalb des Zwerchfells. Zur Bestimmung des VOI wurden händisch Rechtecke als „Areas of interest“ festgelegt, die die Fläche der Wirbelkörper möglichst genau wiedergeben (Kontrolle über die MRT-Aufnahmen). Im zweiten Schritt wurden diese zu einem dreidimensionalen VOI zusammengefasst. Die durchschnittliche Entzündungsaktivität wurde als „ SUV_{mean} Knochenmark“ angegeben.
- iv. Milz: Hier wurde das VOI unter gleichzeitiger Berücksichtigung der jeweiligen MRT-Bilder per Hand als sphärisches VOI eingezeichnet, sodass sich dieses innerhalb der Milz befand, dieses aber nicht voll ausfüllte.
- v. Leber: Die Bestimmung des VOI erfolgte analog zur Milz.

- vi. Muskel: Zur Analyse wurde die Muskulatur im Bereich des Schultergürtels herangezogen. Die Bestimmung des VOI erfolgte analog zur Milz.

Die Analyse der Wirbelkörper, Milz und Leber diente zur Beurteilung der Entzündungsaktivität in den hämatopoetischen Organen. Die Bestimmung der VOIs in der Muskulatur wurde zur Beurteilung der physiologischen Tracer-Aufnahme im Körpergewebe herangezogen.

3.5 Statistische Auswertung

Die Angabe der Ergebnisse erfolgt als Mittelwert \pm Standardabweichung, Ergebnisse wurden auf die zweite Nachkommastelle gerundet. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Zum Vergleich von verbundenen, kontinuierlichen Variablen wurde der zweiseitige, paarige Student-t-Test für verbundene Stichproben eingesetzt; zum Vergleich von unverbundenen, kontinuierlichen Variablen wurde der zweiseitige, unpaarige Student-t-Test für unverbundene Stichproben eingesetzt. Die Assoziation von kontinuierlichen Variablen wurde mit Hilfe des Pearson Korrelations-Koeffizienten untersucht. Die statistische Analyse des Zusammenhangs zwischen der Änderung der Infarktgröße (über das LGE gemessen) und der ^{18}F -FDG-Aufnahme erfolgte über eine Regressionsanalyse.

Für diese statistischen Analysen wurde die frei verfügbare Software „RStudio“, Version 1.1.463 – © 2009-2018 RStudio, Inc. und Microsoft® Excel® 2013 benutzt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Ursprünglich wurden 49 Patienten im Rahmen der Studie „Nutzen der simultanen Ganzkörper-MR-PET zur Evaluation inflammatorischer Prozesse im Bereich der Koronararterien und der herznahen Gefäße bei Patienten nach Revaskularisierung früh nach Myokardinfarkt“ rekrutiert. Zehn Patienten mussten jedoch nach initialem Studieneinschluss wieder ausgeschlossen werden, Gründe hierfür waren:

- Unzureichende Suppression der physiologischen Aufnahme von ^{18}F -FDG in das gesunde Myokard (n = 4)
- Entdeckung eines alten Infarktgeschehens in der Bildgebung (n = 3)
- Auftreten einer akuten Pneumonie (n = 1)
- Technische Probleme bei der kardialen PET/MRT-Bildgebung (n = 1)
- Paravenöse Injektion des Kontrastmittels (n = 1)

Somit wurden insgesamt 39 Patienten der initialen kardialen PET/MRT-Bildgebung unterzogen.

Bei weiteren zehn Patienten konnte die geplante anschließende Follow-Up MRT-Untersuchung nicht durchgeführt werden, die Gründe dafür waren:

- Implantation eines „implantierbaren Defibrillators“ (ICD) (n = 2)
- Fehlende Erreichbarkeit der Patienten per Telefon oder Email (n = 2)
- Fehlende Einwilligung in die zweite MRT-Untersuchung seitens des Patienten (n = 2)

- Andere persönliche Gründe (n = 2)
- Vorzeitiger Abbruch der laufenden MRT-Untersuchung durch den Patienten (n = 1)
- Auftreten einer Niereninsuffizienz (n = 1)

Insgesamt lagen demnach bei 29 Patienten sowohl eine PET/MRT-Untersuchung, als auch eine Follow-Up MRT-Untersuchung vor und konnten damit in die Auswertung mit einbezogen werden. Die mittlere Zeitspanne zwischen der PCI und der Follow-Up MRT-Untersuchung und somit der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 251,5 Tage. (vgl. Tabelle 1)

Neben der koronarangiographischen perkutanen Koronarintervention (PCI) mit dazugehöriger Thrombozytenaggregationshemmung, erhielten alle Patienten eine leitlinienkonforme medikamentöse Therapie mit Statinen, ACE-Hemmern oder Sartanen und β -Blockern.

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 1) gibt einen Überblick über die relevanten patientenbezogenen Daten.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

	Gesamt	Davon Patienten mit Follow-up	Davon Patienten ohne Follow-up
Patienten	39 (100)	29 (100)	10 (100)
Geschlechterverteilung			
Männlich	35 (89,7)	27 (93,1)	8 (80)

Weiblich	4 (10,3)	2 (6,9)	2 (20)
Alter in Jahren	59,5 ± 12,7	59,2 ± 13,2	60,6 ± 11,7
BMI in kg/m²	26,6 ± 4,4	26,3 ± 4,1	27,6 ± 5,4
Infarktlokalisation			
LAD	21 (53,8)	15 (51,7)	6 (60)
RCA	12 (30,8)	9 (31)	3 (30)
LCx	5 (12,8)	4 (13,8)	1 (10)
LM	1 (2,6)	1 (3,4)	0
Anzahl betroffener Ge- fäße	2,1 ± 0,9	2,1 ± 0,9	2 ± 0,9
Eingefäßerkran- kung	13	9	4
Zweigefäßerkran- kung	10	8	2
Dreigefäßerkran- kung	16	12	4
Zeit von Beginn des Schmerzereignisses bis PCI („pain-to-ballon- Zeit“), h	8,6 ± 10,7 (1,5 – 55,7)	9,3 ± 11,7 (2,1 – 55,7)	5,5 ± 4,9 (1,5 – 16,9)
Zeit von Beginn des Schmerzereignisses bis PET/MRT-Bildgebung, h	130,5 ± 36,4 (73,5 – 217,3)	124,9 ± 33,9 (73,5 – 209,3)	141,4 ± 40,4 (97,7 – 217,3)
Zeit zwischen PCI und PET/MRT-Bildgebung, h	123,5 ± 53,8 (86,5 – 214)	117,5 ± 33,3 (68,5 – 193,8)	136,7 ± 38,6 (94,3 – 214)

Zeit zwischen PCI und Follow-Up MRT-Untersuchung, d		251,5 ± 68,3 (171 – 479)	
CK max., U/l	2291,7 ± 1955	2450 ± 2055	1832,7 ± 1639,6
CK-MB max., U/l	261,8 ± 182,9	271 ± 199	235,1 ± 127,5
TnT max., ng/ml	3,6 ± 4,3	3,8 ± 4,7	3,1 ± 3

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Werte sind n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung mit (Min – Max); LAD = left anterior decendant = RIVA = Ramus interventricularis anterior; RCA = right coronary artery = Arteria coronaria dextra; LCx = left circumflex = RCX = Ramus circumflexus; LM = left main = linker Hauptstamm; PCI = perkutane Koronarintervention; CK = Kreatin-Kinase; CK-MB = herzmuskelspezifische Isoform der Kreatin-Kinase; TnT = Troponin T.

4.2 Analyse der ¹⁸F-FDG Anreicherung im Herzmuskelgewebe

Die Anreicherung von ¹⁸F-FDG erfolgte primär im Bereich des mutmaßlichen Infarktgewebes und war mit einem SUV_{mean} von 2,21 ± 0,44 (95%-Konfidenzintervall (95%-KI) [1,34; 3,07]) um 1,49 ± 0,14 (95%-Konfidenzintervall (95%-KI) [1,36; 1,63], p < 0,001) signifikant größer, als die Anreicherung im gesunden, nicht ischämischen Myokard mit 0,72 ± 0,17 (95%-KI [0,4; 1,05]) (vgl. Figur 3).

Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anreicherung von ¹⁸F-FDG im Infarktgewebe und im gesunden Myokard (R = 0,23; p = 0,17).

Es bestand außerdem kein signifikanter Zusammenhang zwischen der ^{18}F -FDG-Anreicherung im Infarkt und der Anreicherung im Knochenmark der ersten drei Wirbelkörper über dem Zwerchfell ($R = 0,04$; $p = 0,8$).

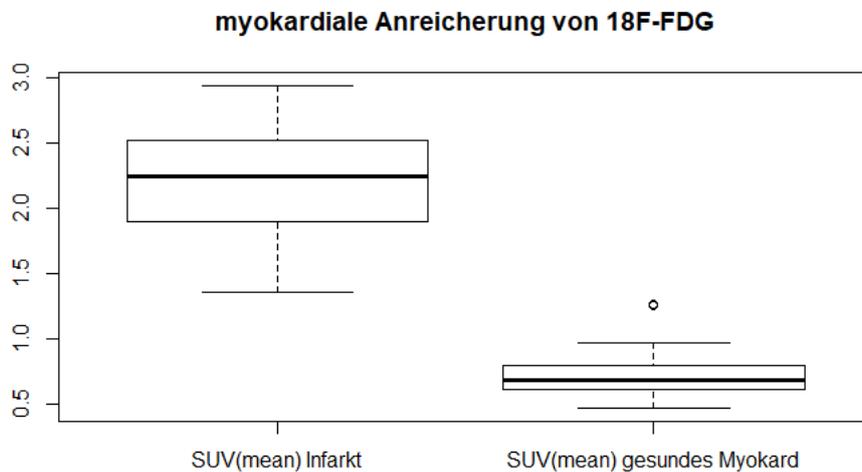


Abbildung 1: Myokardiale Anreicherung von ^{18}F -FDG

Vergleich der ^{18}F -FDG-Aufnahme im Bereich des Infarktareals und des gesunden Myokards. SUV_{mean} Infarkt $2,21 \pm 0,44$; SUV_{mean} gesundes Myokard $0,72 \pm 0,17$; Differenz $1,49 \pm 0,14$ ($p < 0,001$).

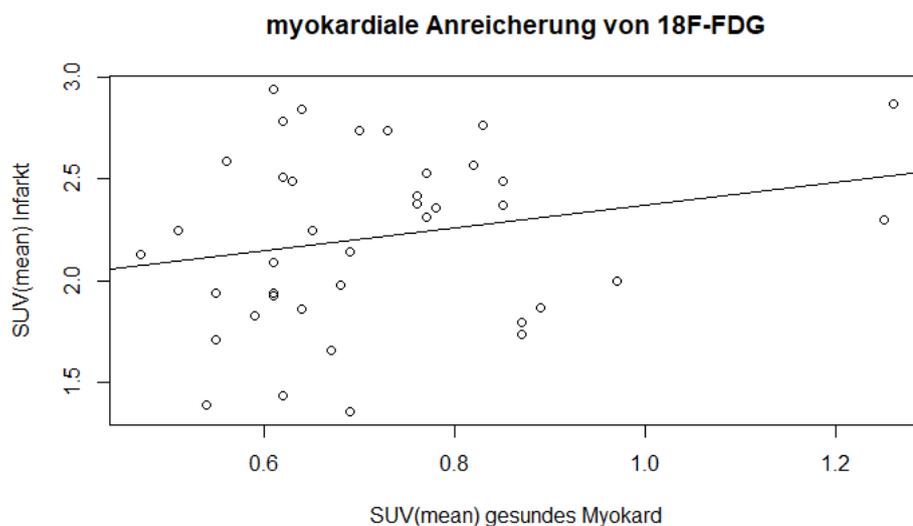


Abbildung 2: Korrelation der myokardialen ^{18}F -FDG-Anreicherung

Korrelation der ^{18}F -FDG-Aufnahme im Bereich des Infarktareals und des gesunden Myokards; $R = 0,23$ ($p = 0,17$).

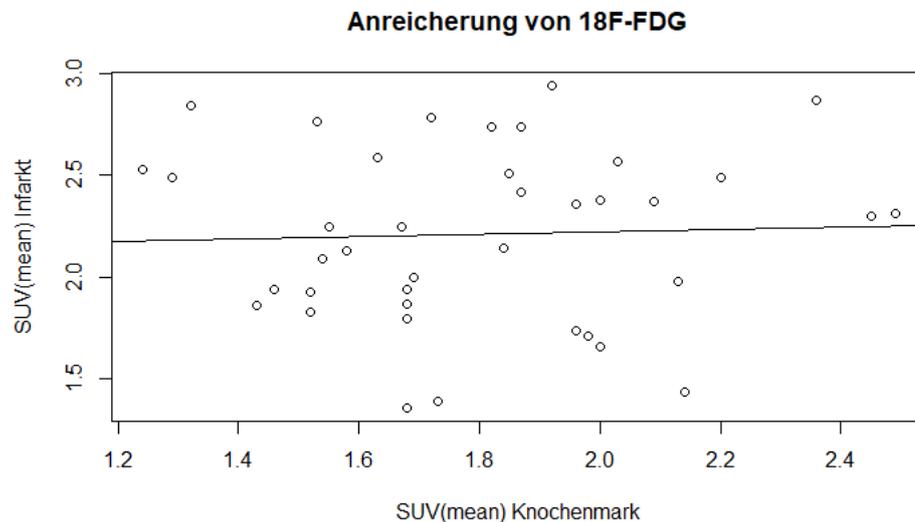


Abbildung 3: Korrelation der Anreicherung von ^{18}F -FDG im Infarkt und Knochenmark der Wirbelkörper

Korrelation zwischen der ^{18}F -FDG-Aufnahme in das Infarktareal und das Knochenmark der ersten drei Wirbelkörper oberhalb des Zwerchfells; $R = 0,04$ ($p = 0,8$).

4.3 Analyse der Infarktgröße mittels LGE und ^{18}F -FDG-PET

Die durchschnittliche Infarktgröße des gesamten Patientenkollektivs betrug bei Bestimmung mit Hilfe des LGE in der MRT $21,52 \pm 12,13$ % des Volumens des linken Ventrikels (absolut $27,47 \pm 17,29$ ml); bei Bestimmung der Infarktgröße anhand der myokardialen Anreicherung von ^{18}F -FDG ergab sich eine durchschnittliche Infarktgröße von $33,24 \pm 16,18$ % des Volumens des linken Ventrikels (absolut $41,94 \pm 23,05$ ml) über das gesamte Patientenkollektiv.

Dabei korrelierte die anhand der ^{18}F -FDG-Anreicherung gemessene prozentuale Infarktgröße (in % des linken Ventrikels) gut mit derjenigen, die über das LGE bestimmt wurde ($R = 0,78$; $p < 0,001$; Korrelation der absoluten Infarktgröße $R = 0,85$; $p < 0,001$).

Es fiel jedoch auf, dass die gemessene Infarktgröße bei der ^{18}F -FDG-PET Methode mit durchschnittlich $11,72 \pm 3,29$ % des linken Ventrikels (95%-KI [8,42; 15,01], $p < 0,001$) deutlich größer ausfiel, als bei Bestimmung über die Kontrastmittel-MRT. Betrachtet man die absolute Infarktgröße, so war diese bei Auswertung mittels der ^{18}F -FDG-PET Methode um $14,47 \pm 3,96$ ml (95%-KI [10,51; 18,43], $p < 0,001$) ebenfalls größer als bei Messung mit Hilfe des LGE in der Kontrastmittel-MRT.

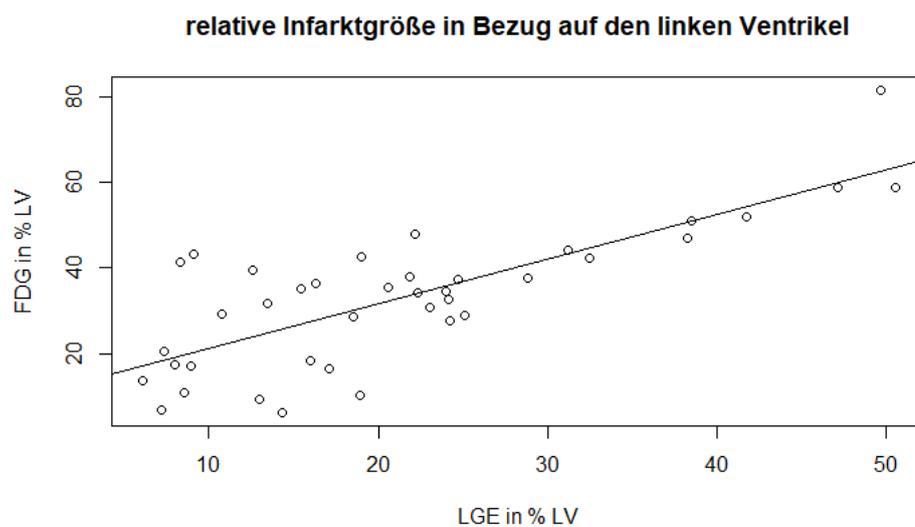


Abbildung 4: Vergleich der relativen Infarktgrößen

Korrelation der relativen Infarktgrößen gemessen über das LGE in der MRT und die Anreicherung von ^{18}F -FDG in der PET, Angabe als Prozent des gesamten linksventrikulären Volumens (% LV); $R = 0,78$ ($p < 0,001$).

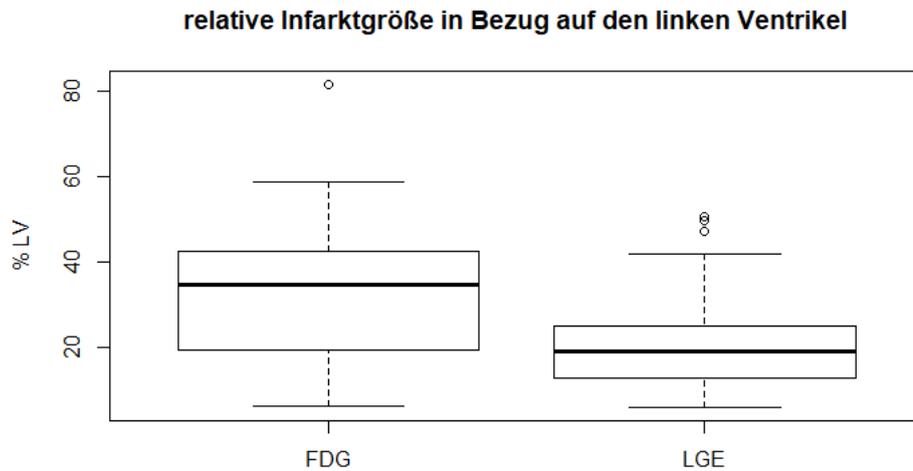


Abbildung 5: Gegenüberstellung der relativen Infarktgröße

Vergleich der durchschnittlichen relativen Infarktgröße gemessen über das LGE in der MRT und die Anreicherung von ^{18}F -FDG in der PET, Angabe als % LV. ^{18}F -FDG-PET $33,24 \pm 16,18$ % LV; LGE in der MRT $21,52 \pm 12,13$ % LV; Differenz $11,72 \pm 3,29$ % LV ($p < 0,001$).

4.4 Veränderung der Infarktgröße und Herzfunktion über den Beobachtungszeitraum

Hierbei wurden nur Patienten, die auch an der Follow-Up-Untersuchung teilgenommen hatten, in die statistische Auswertung mit einbezogen, es ergaben sich daher andere Werte der mittels LGE in der MRT gemessenen Infarktgröße als sie unter 4.3 dargestellt sind. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme der mittels LGE in der MRT gemessenen durchschnittlichen Infarktgröße. Die relative Infarktgröße nahm im Schnitt von $20,03 \pm 11,18$ % auf $14,93 \pm 9,99$ % des linksventrikulären Volumens ab, was einer Reduktion von $5,11 \pm 4,22$ % ($p < 0,001$; 95%-KI [3,50; 6,71]) des linksventrikulären

Volumens entspricht. Die absolute Infarktgröße nahm um $11,52 \pm 9,37$ ml ($p < 0,001$; 95%-KI [7,95; 15,08]) von initial $25,77 \pm 16,86$ ml auf $14,25 \pm 9,99$ ml ab. Gleichzeitig nahm auch das Gesamtvolumen des linken Ventrikels durchschnittlich um $27,41 \pm 19,71$ ml ab ($p < 0,001$; 95%-KI [19,91; 34,90]; initiales Volumen $125,15 \pm 28,36$ ml, bei der Nachuntersuchung $97,74 \pm 21,12$ ml).

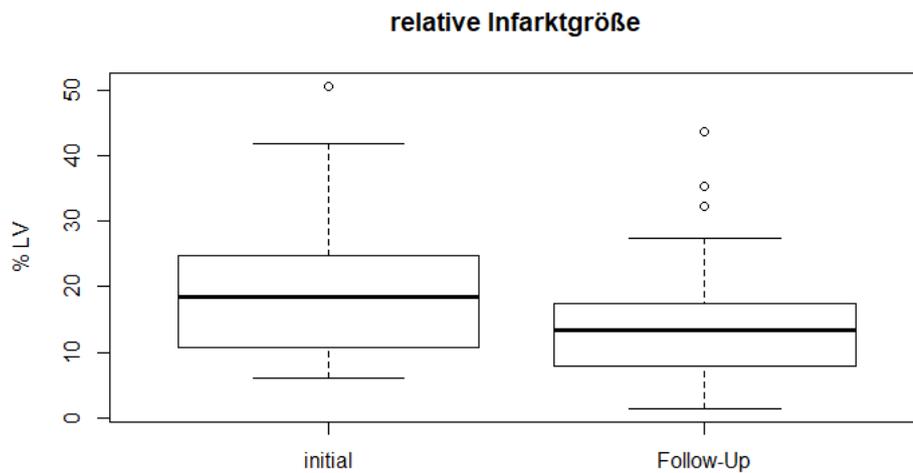


Abbildung 6: Entwicklung der relativen Infarktgröße

Veränderung der durchschnittlichen relativen Infarktgröße der Patienten mit Follow-Up-Untersuchung anhand der Bestimmung über das LGE in der MRT (in % LV) über den Beobachtungszeitraum. Initial $20,03 \pm 11,18$ % LV; Follow-Up $14,93 \pm 9,99$ % LV; Differenz $5,11 \pm 4,22$ % LV ($p < 0,001$).

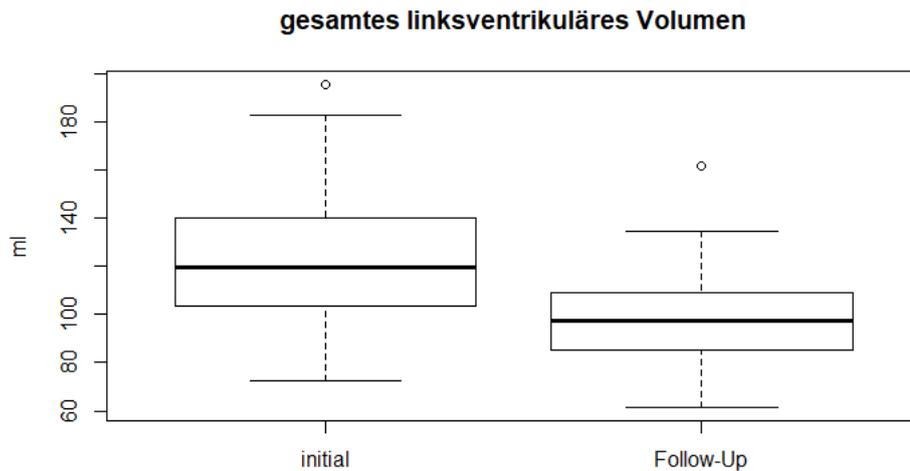


Abbildung 7: Entwicklung des linksventrikulären Volumens

Veränderung des linksventrikulären Volumens der Patienten mit Follow-Up-Untersuchung (in ml) über den Beobachtungszeitraum. Initial $125,15 \pm 28,36$ ml; Follow-Up $97,74 \pm 21,12$ ml; Differenz $27,41 \pm 19,71$ ml ($p < 0,001$).

Die Veränderungen der mittels der Argus-Software gemessenen Ejektionsfraktion (EF), des enddiastolischen Volumens (EDV) und des endsystolischen Volumens (ESV) waren hingegen nicht statistisch signifikant. Die EF nahm durchschnittlich um $0,95 \pm 8,73$ % ($p = 0,56$; 95%-KI $[-2,37; 4,27]$) von $47,36 \pm 9,72$ % zu Beginn auf $46,41 \pm 11,76$ % bei der Nachuntersuchung ab. Das EDV stieg jedoch von initial $130,03 \pm 33,82$ ml auf $133,83 \pm 34,23$ ml und nahm damit um $3,80 \pm 19,62$ ml zu ($p = 0,31$; 95%-KI $[-3,66; 11,26]$). Auch das ESV vergrößerte sich im Beobachtungszeitraum um $3,72 \pm 17,96$ ml ($p = 0,27$; 95%-KI $[-3,11; 10,55]$) von $69,55 \pm 25,72$ ml auf $73,27 \pm 30,43$ ml.

4.5 Einflussgrößen auf das kardiale Outcome

Um den Einfluss der Infarktgröße und der Entzündungsreaktion im Rahmen des Herzinfarktes auf die Herzfunktion zu ermitteln, wurde zum einen die Veränderung der Infarktgröße mit der Aufnahme von ^{18}F -FDG in das Infarktareal korreliert und zum anderen die Beziehung zwischen Infarktgröße bzw. Entzündungsreaktion einerseits und der Veränderung der kardialen Funktionsparameter EF, EDV und ESV untersucht.

Dabei zeigte sich anhand einer Regressionsanalyse der Trend zu einem U-förmigen Zusammenhang zwischen der Stärke der Entzündungsreaktion (gemessen über die durchschnittliche Aufnahme von ^{18}F -FDG (SUV_{mean}) und der Veränderung der Infarktgröße (gemessen über das LGE in der MRT) mit einer maximalen Reduktion der Infarktgröße im Bereich eines SUV_{mean} zwischen 2 und 2,5. Dieser Zusammenhang war jedoch mit $p = 0,05$ knapp nicht statistisch signifikant.

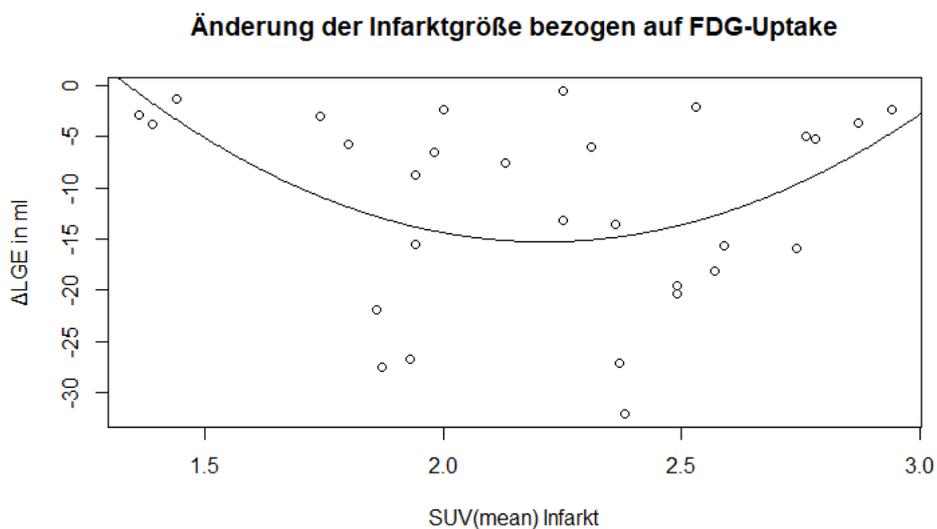


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität im Infarktareal und der Entwicklung der Infarktgröße

Veränderung der mittels LGE in der MRT gemessenen Infarktgröße der Patienten mit Follow-Up-Untersuchung über den Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität; statistische Auswertung mittels Regressionsanalyse ($p = 0,05$). Es zeigt sich der Trend zu einem U-förmigen Zusammenhang zwischen der initialen Entzündungsaktivität und der Entwicklung der Infarktgröße.

Betrachtet man den Einfluss der ^{18}F -FDG-Aufnahme auf die Herzfunktion, so zeigt sich eine negative Korrelation zwischen SUV_{mean} (Infarkt) und der Entwicklung der EF ($R = -0,49$; 95%-KI $[-0,72; -0,15]$; $p = 0,007$), sowie eine positive Korrelation mit der Entwicklung des EDV und ESV (SUV_{mean} (Infarkt) mit ΔEDV : $R = 0,43$; 95%-KI $[0,08; 0,69]$; $p = 0,02$; mit ΔESV : $R = 0,57$; 95%-KI $[0,25; 0,77]$; $p = 0,001$).

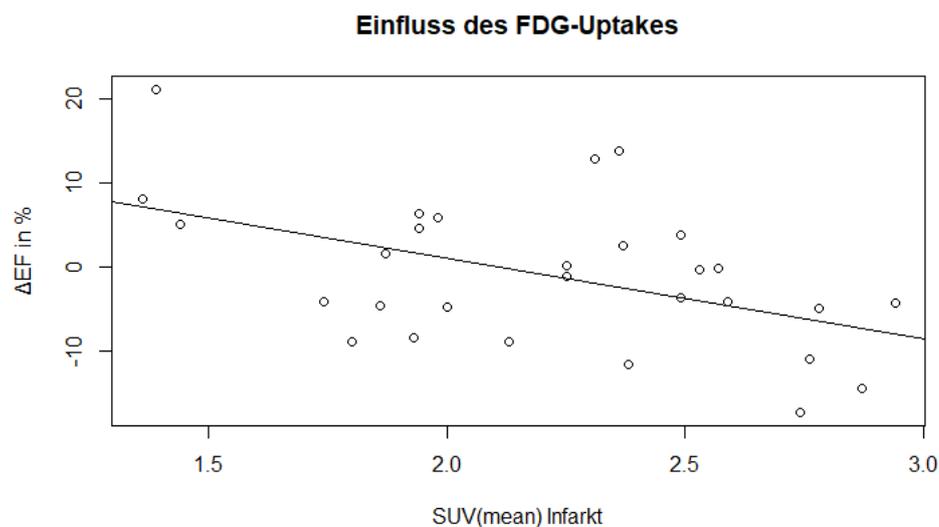


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität im Infarktareal und der Entwicklung der Ejektionsfraktion

Korrelation zwischen der initial im Infarktareal gemessenen ^{18}F -FDG-Aufnahme und der Entwicklung der Ejektionsfraktion im Beobachtungszeitraum; $R = -0,49$ ($p = 0,007$).

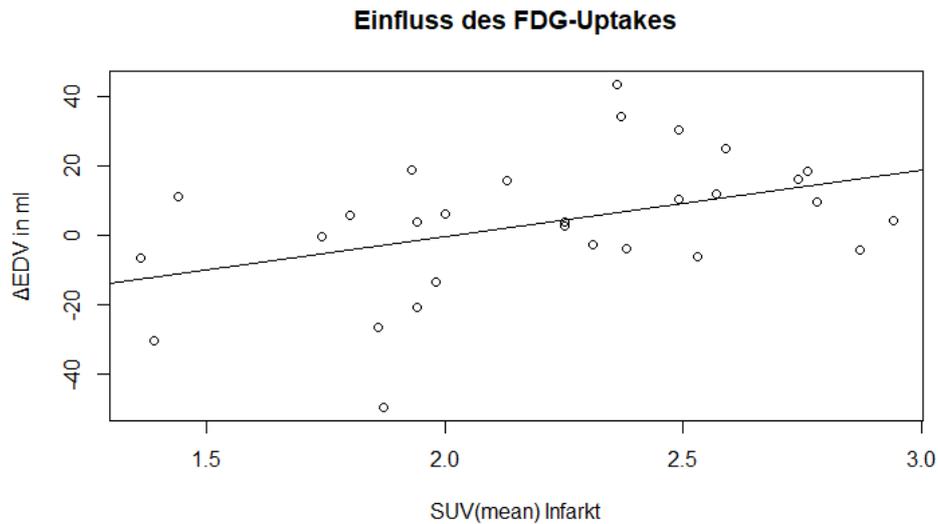


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität im Infarktareal und der Entwicklung des enddiastolischen Volumens

Korrelation zwischen der initial im Infarktareal gemessenen ^{18}F -FDG-Aufnahme und der Entwicklung des enddiastolischen Volumens im Beobachtungszeitraum; $R = 0,43$ ($p = 0,02$).

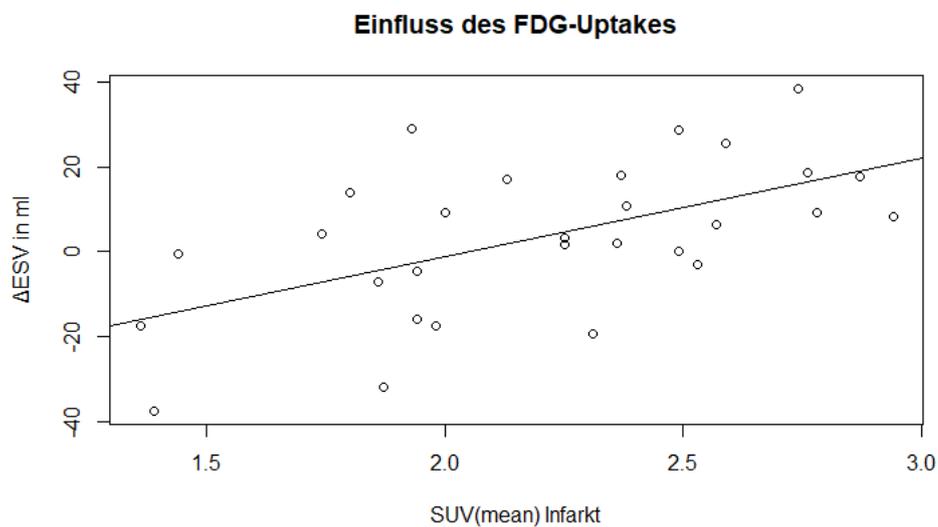


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität im Infarktareal und der Entwicklung des endsystolischen Volumens

Korrelation zwischen der initial im Infarktareal gemessenen ¹⁸F-FDG-Aufnahme und der Entwicklung des endsystolischen Volumens im Beobachtungszeitraum; R = 0,57 (p = 0,001).

Auch die mittels des LGE in der MRT gemessene initiale Infarktgröße in Prozent des linken Ventrikels zeigt eine negative Korrelation mit der Veränderung der EF (R = -0,40; 95%-KI [-0,67; -0,04]; p = 0,03) und eine positive Korrelation mit der Veränderung des EDV (R = 0,39; 95%-KI [0,02; 0,66]; p = 0,04) und der ESV (R = 0,58; 95%-KI [0,28; 0,78], p < 0,001). Bei Bestimmung der initialen Infarktgröße mittels ¹⁸F-FDG-PET in Prozent des linken Ventrikels konnte keine statistisch signifikante Korrelation mit der Veränderung der EF (R = -0,09; 95%-KI [-0,44; 0,29]; p = 0,64), des EDV (R = 0,27; 95%-KI [-0,11; 0,58]; p = 0,16) oder des ESV (R = 0,30; 95%-KI [-0,07; 0,60]; p = 0,11) gezeigt werden.

Die ¹⁸F-FDG-Aufnahme in infarktferne Myokardareale, i.e. SUV_{mean} (remote), war nicht statistisch signifikant mit der Entwicklung der EF (R = -0,30; 95%-KI [-0,60; 0,07]; p = 0,11), des EDV (R = 0,00; 95%-KI [-0,37; 0,37]; p = 0,99) oder des ESV (R = 0,16; 95%-KI [-0,22; 0,50]; p = 0,40) korreliert.

Weitere Schaubilder zu den Studienergebnissen finden sich im Anhang.

Tabelle 2: Übersicht über die Studienergebnisse

Anreicherung von ^{18}F-FDG		
– SUV _{mean} Infarkt	2,21 ± 0,43] R = 0,22; p = 0,17] R = 0,04; p = 0,8
– SUV _{mean} gesundes Myokard	0,72 ± 0,17	
– SUV _{mean} Knochenmark der Wirbelkörper	1,80 ± 0,30	
– Differenz SUV _{mean} Infarkt und SUV _{mean} gesundes Myokard	1,49 ± 0,14	p < 0,001
– SUV _{mean} Milz	1,48 ± 0,25	
– SUV _{mean} Leber	1,40 ± 0,18	
– SUV _{mean} Skelettmuskulatur	0,45 ± 0,10	
Bestimmung der Infarktgröße		
– Mittels LGE in der MRT (% LV)	21,52 ± 12,13] R = 0,78; p < 0,001
– Mittels ^{18}F -FDG-PET (% LV)	33,24 ± 16,18	
– Mittels LGE in der MRT (ml)	27,47 ± 17,29] R = 0,85; p < 0,001
– Mittels ^{18}F -FDG-PET (ml)	41,94 ± 23,05	
– Differenz (% LV)	11,72 ± 3,29	p < 0,001
– Differenz (ml)	14,47 ± 3,96	p < 0,001
Entwicklung der Infarktgröße/Herzfunktion		
– LGE initial (% LV)	20,03 ± 11,18 %	
– LGE FU (% LV)	14,93 ± 9,99 %	
– ΔLGE (% LV)	-5,11 ± 4,22 %	p < 0,001

– LGE initial (ml)	25,77 ± 16,86	
– LGE FU (ml)	14,25 ± 9,99	
– ΔLGE (ml)	-11,52 ± 9,37	p < 0,001
– LV-Vol. initial	125,15 ± 28,36	
– LV-Vol. FU	97,74 ± 21,12	
– ΔLV-Vol.	-27,41 ± 19,71	p < 0,001
– EF initial (%)	47,36 ± 9,72	
– EF FU (%)	46,41 ± 11,76	
– ΔEF (%)	-0,95 ± 8,73	p = 0,56
– EDV initial (ml)	130,03 ± 33,82	
– EDV FU (ml)	133,83 ± 34,23	
– ΔEDV (ml)	+3,80 ± 19,62	p = 0,31
– ESV initial (ml)	69,55 ± 25,72	
– ESV FU (ml)	73,27 ± 30,43	
– ΔESV (ml)	+3,72 ± 17,96	p = 0,27
– MMED initial (g)	113,41 ± 24,44	
– MMED FU (g)	99,55 ± 23,07	
– ΔMMED (g)	-14,13 ± 25,01	p = 0,006
Einflussgrößen auf das kardiale Outcome		
– SUV _{mean} Infarkt vs. ΔEF	R = -0,49	p = 0,007
– SUV _{mean} Infarkt vs. ΔEDV	R = 0,43	p = 0,02
– SUV _{mean} Infarkt vs. ΔESV	R = 0,57	p = 0,001

– LGE initial (% LV) vs. Δ EF	R = -0,40	p = 0,03
– LGE initial (% LV) vs. Δ EDV	R = 0,39	p = 0,04
– LGE initial (% LV) vs. Δ ESV	R = 0,58	p < 0,001
– FDG-PET initial (% LV) vs. Δ EF	R = -0,09	p = 0,64
– FDG-PET initial (% LV) vs. Δ EDV	R = 0,27	p = 0,16
– FDG-PET initial (% LV) vs. Δ ESV	R = 0,30	p = 0,11
– SUV_{mean} remote vs. Δ EF	R = -0,30	p = 0,11
– SUV_{mean} remote vs. Δ EDV	R = 0,00	p = 0,99
– SUV_{mean} remote vs. Δ ESV	R = 0,16	p = 0,40

Tabelle 2: Übersicht über die Studienergebnisse

SUV_{mean} = durchschnittlicher Standardized Uptake Value; LGE = Late Gadolinium Enhancement; ^{18}F -FDG-PET = ^{18}F -Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie; FU = Follow-Up; LV-Vol. = linksventrikuläres Volumen; EF = Ejektionsfraktion; EDV = enddiastolisches Volumen; ESV = endsystolisches Volumen

5 Diskussion

Nach einem akuten Myokardinfarkt ist der Heilungsprozess und damit verbunden die verbleibende Restfunktion des Herzens von wesentlicher Bedeutung für die Lebensqualität, Lebenserwartung, sowie das Auftreten von Komplikationen, wie die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, und hat somit eine enorme medizinische und gesundheitsökonomische Bedeutung. Dabei wird der Heilungsprozess in nicht unerheblichem Maße durch die Entzündungsreaktion nach einem solchen Myokardinfarkt beeinflusst und könnte daher Therapiemöglichkeiten eröff-

nen. In diesem Bereich gibt es aktuell jedoch nur experimentelle Therapieansätze, die auf eine Modulation des Immunsystems zur therapeutischen Beeinflussung dieser Entzündungsreaktion und des sogenannten „Remodellings“ nach akutem Myokardinfarkt abzielen (hierzu sei auf das Kapitel 5.4, „Klinische Anwendungsmöglichkeiten und Ausblick“ verwiesen).

5.1 Interpretation der Ergebnisse und Einordnung in den aktuellen Stand der Wissenschaft

5.1.1 Infarktgröße und Entzündungsaktivität

In der Untersuchung zeigte sich, dass die nach der ^{18}F -FDG-PET Methode bestimmte Infarktgröße eine deutliche und statistisch signifikante Korrelation zu der mittels LGE in der MRT bestimmten Infarktgröße aufweist; für die relative Infarktgröße angegeben in Prozent des linken Ventrikels betrug der Korrelationskoeffizient $R = 0,78$ ($p < 0,001$).

Jedoch fällt auf, dass die gemessene Infarktgröße größer ausfiel, wenn man sie über die ^{18}F -FDG-PET Methode auswertete, im Vergleich zur Analyse anhand des Late Gadolinium Enhancement in der MRT. Dabei betrug die nach der ^{18}F -FDG-PET Methode bestimmte Infarktgröße im Durchschnitt 154,46 % derjenigen, die mittels LGE in der MRT ermittelt wurde und war damit um gut die Hälfte größer. Dieser Unterschied war zudem statistisch signifikant.

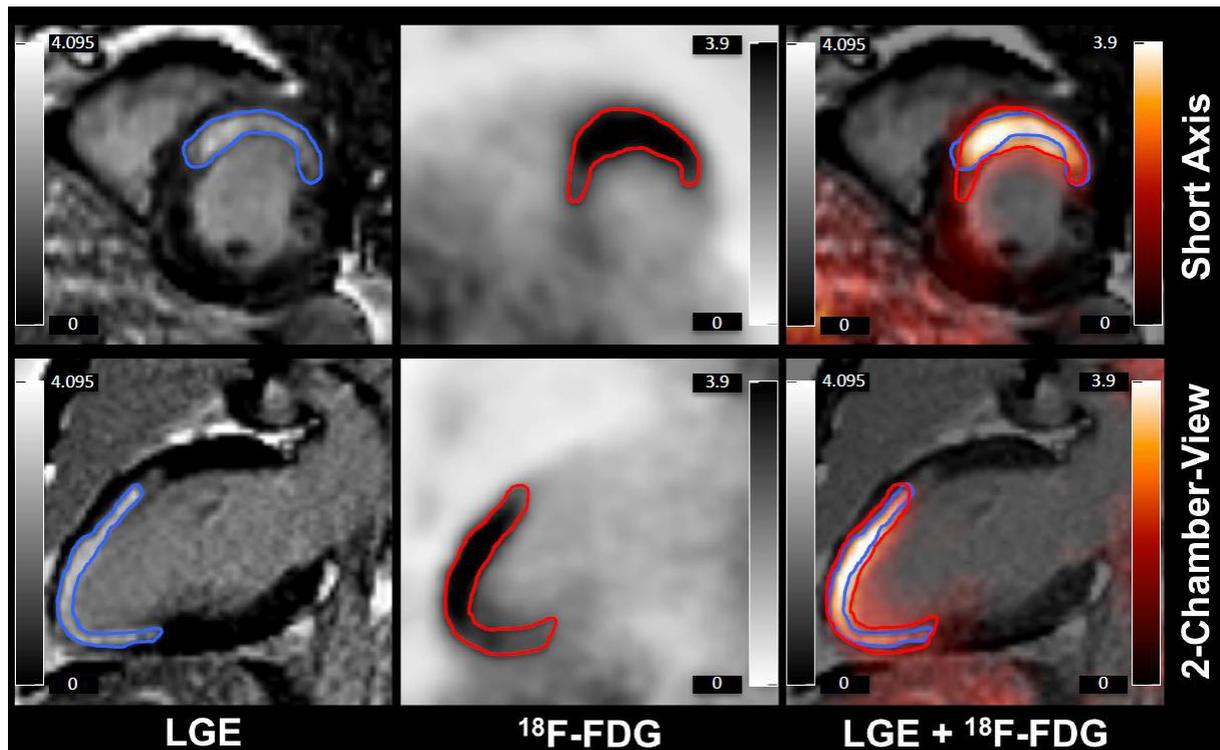


Abbildung 12: Visualisierung des Infarktareals bei Patienten mit anteriorem akuten Myokardinfarkt. Abbildung aus: C. Rischpler et al., "Prospective Evaluation of ^{18}F -Fluorodeoxyglucose Uptake in Postischemic Myocardium by Simultaneous Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging as a Prognostic Marker of Functional Outcome," (eng), *Circulation. Cardiovascular imaging*, vol. 9, no. 4, pp. e004316, 2016.

Oben: kurze Achse; unten: lange Achse. Links: Bestimmung der Infarktgröße mittels LGE in der MRT; Mitte: Bestimmung der Infarktgröße mittels ^{18}F -FDG-Aufnahme in der PET; rechts: Kombination der beiden Methoden.

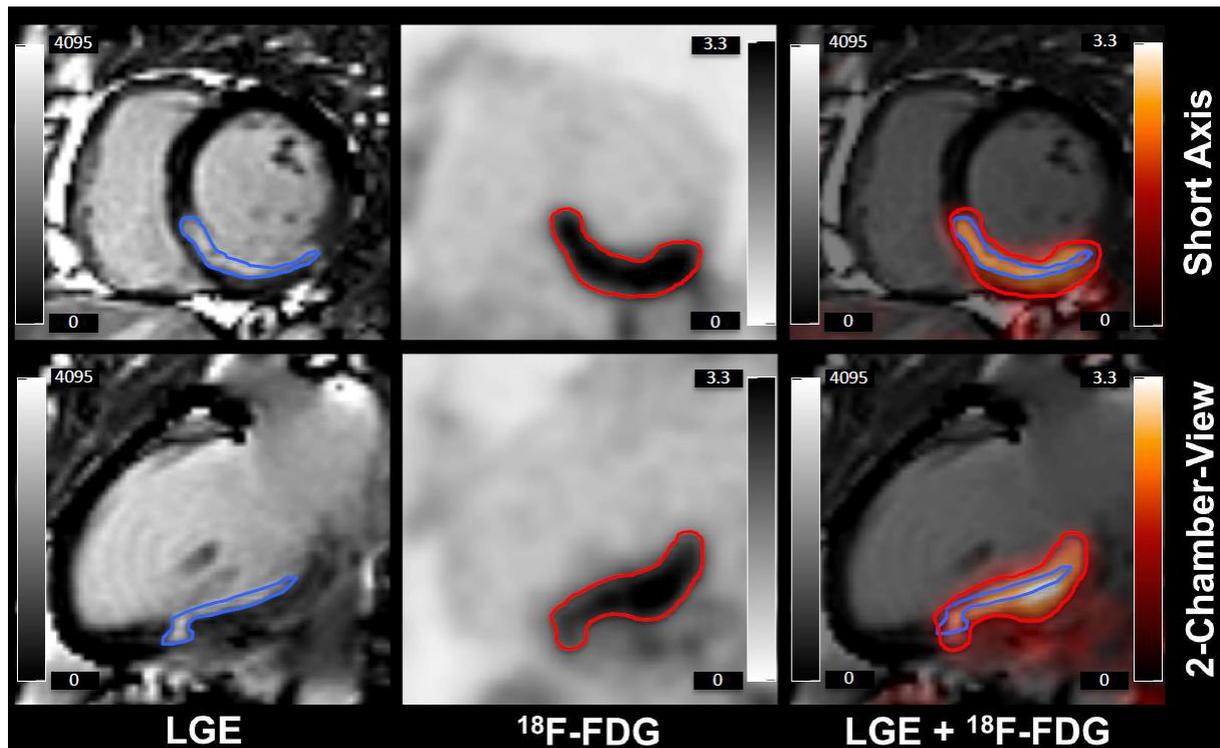


Abbildung 13: Visualisierung des Infarktareals bei Patienten mit inferiorem akutem Myokardinfarkt. Abbildung aus: C. Rischpler et al., "Prospective Evaluation of ^{18}F -Fluorodeoxyglucose Uptake in Postischemic Myocardium by Simultaneous Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging as a Prognostic Marker of Functional Outcome," (eng), *Circulation. Cardiovascular imaging*, vol. 9, no. 4, pp. e004316, 2016.

Oben: kurze Achse; unten: lange Achse. Links: Bestimmung der Infarktgröße mittels LGE in der MRT; Mitte: Bestimmung der Infarktgröße mittels ^{18}F -FDG-Aufnahme in der PET; rechts: Kombination der beiden Methoden.

Dieser Unterschied könnte dadurch erklärt werden, dass das Signal, welches zur Bestimmung der Infarktgröße herangezogen wurde, nicht allein durch die Entzündungsreaktion (i.e. die Akkumulation der Entzündungszellen im Infarktgebiet) gebildet wird, sondern zusätzlich auch durch die Aufnahme von ^{18}F -FDG in andere Zellen im Bereich des Infarktareals und dessen Umgebung mit verursacht sein könnte.

Es gibt bislang Evidenz dafür, dass es durch die Entzündungsreaktion im Infarktareal dort zu einer vermehrten Anreicherung von ^{18}F -FDG kommt. Lee, Marinelli, Nahrendorf et al. konnten zeigen, dass bei Mäusen die Akkumulation von ^{18}F -FDG im Infarktgebiet unter anderem von den eingewanderten Monozyten hervorgerufen wird. [16] Die Arbeit von van der Laan, Ter Horst et al. konnte die Akkumulation von Monozyten im Granulationsgewebe des Infarktareals ($\text{CD } 16^+$ Monozyten mit regenerativer Funktion) und im Grenzgebiet dessen ($\text{CD } 16^-$ Monozyten mit resorptiver Funktion) nachweisen; als Quelle dieser Monozyten sehen van der Laan und Ter Horst die Milz an. [39] Auch Wollenweber, Roentgen, Bauersachs, Bengel et al. konnten zeigen, dass die erhöhte ^{18}F -FDG-Aufnahme die entzündliche Aktivität im geschädigten Myokard widerspiegelt und konnten als Quelle der Entzündungszellen die Milz und das Knochenmark ausfindig machen. [40] Kim, Kim et al. konnten ebenfalls eine erhöhte Aufnahme von ^{18}F -FDG in die Milz und das Knochenmark als Hinweis auf eine erhöhte Entzündungsaktivität in diesen Organen nachweisen. [41]

Diese Annahme konnte durch die hier zugrunde liegende Studie nicht unterstützt werden. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Akkumulation von ^{18}F -FDG im Infarktareal und der Aufnahme von ^{18}F -FDG ($R = 0,04$; $p = 0,8$) in das Knochenmark der Wirbelkörper, sodass in dieser Studie kein Rückschluss auf die mutmaßliche Quelle der Entzündungszellen möglich ist.

Wollenweber, Roentgen et al. konnten zudem zeigen, dass die Anreicherung im infarzierten Myokard selbst signifikant höher als im restlichen Myokard war; auch in dieser Studie zeigte sich eine ca. dreimal höhere Anreicherung von ^{18}F -FDG im Infarktgebiet verglichen mit dem restlichen Myokard, die ebenfalls statistisch signifikant war. Deichen, Prante et al. konnten in vitro den Nachweis er-

bringen, dass Monozyten in der Lage sind, ^{18}F -FDG analog zu Tumorzellen aufzunehmen; außerdem konnten Paik, Lee et al. zeigen, dass diese Aufnahme von ^{18}F -FDG durch Zytokine wie Interferon γ (IFN- γ) stimuliert wird, was die These unterstützt, dass das Signal der ^{18}F -FDG-PET mit durch die Entzündungsreaktion bedingt wird. [42, 43]

Dem ganzen steht die Untersuchung Folco, Sheikine et al. entgegen, die als Hauptstimulus der vermehrten Aufnahme von ^{18}F -FDG in die Monozyten Hypoxie und nicht die pro-inflammatorischen Zytokine ausgemacht hat. [44]

Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass im Bereich des Infarktes noch vitale Kardiomyozyten eine vermehrte Aufnahme von ^{18}F -FDG zeigen. Dabei können Phasen von unzureichender myokardialer Perfusion mit konsekutiver Ischämie im nachgeschalteten Versorgungsgebiet zu Veränderungen im Stoffwechsel der Kardiomyozyten führen. Camici et al. konnten zeigen, dass in Gebieten mit chronischer Minderperfusion bei einer KHK, die Aufnahme von ^{18}F -FDG relativ gesehen erhöht ist im Vergleich zu Arealen mit normaler Perfusion. Die relative Mehranreicherung von ^{18}F -FDG war dabei ebenfalls größer als in der Kontrollgruppe von herzgesunden Probanden. Als Ursache für diesen Unterschied wurde eine vermehrte Glykolyse im Ischämieareal diskutiert. [45]

Passend dazu konnte unter anderem von Schwaiger, Egert, Nguyen, Taegtmeier und Dilsizian et al. in verschiedenen Arbeiten gezeigt werden, dass durch eine chronische Ischämie an verschiedenen Stellen des myokardialen Energiestoffwechsels nachhaltige Veränderungen ausgelöst werden: so kommt es beispielsweise zu einer vermehrten Aufnahme von Glukose über den GLUT 1, die unabhängig von Insulin stattfindet. Außerdem kommt es zu einem Wechsel der Energiesubstrate mit vermehrtem Verbrauch von Glukose und verminderter Ver-

stoffwechsellage von Fettsäuren, ausgelöst durch kurzfristige Umstellung von aeroben auf anaeroben Stoffwechsel und langfristig veränderte Genexpression mit Aktivierung fetaler Gene. [46–48]

Kardiomyozyten mit solchen Veränderungen werden als „Hibernating Myocardium“ (Myokard im Winterschlaf) bezeichnet und sind durch eine gestörte Kontraktilität mit abnormer Wandbewegung des Myokards bei verminderter Perfusion, aber erhaltenem Glukosestoffwechsel gekennzeichnet. Dabei dient die Aufnahme von ¹⁸F-FDG als Surrogat-Parameter des Glukosestoffwechsels. Sie haben das Potenzial, ihre kontraktile Funktion relativ schnell nach Behebung der Ursache, i.e. Verbesserung der Perfusion, wieder zu erlangen. [26, 49–51]

Im Gegensatz dazu steht das sogenannte „Stunning Myocardium“. Dabei handelt es sich um Myokardareale, die einer akuten kurzen Ischämie (z.B. ein akuter Myokardinfarkt mit folgender PCI, instabile Angina Pectoris) ausgesetzt waren und nach der Reperfusion eine verlängerte Dysfunktion zeigen, die Stunden bis Wochen anhalten kann. Auch hier zeigt sich eine gestörte Kontraktilität mit abnormer Wandbewegung, jedoch bei adäquater Perfusion und gestörtem Glukosestoffwechsel. Dies wird auf den „Reperfusionsschaden“ mit abnormem Kalziumfluss, gestörtem Energiestoffwechsel, Mikrozyklulationsstörung und andere Faktoren zurückgeführt. [26, 49–51]

Das Missverhältnis aus adäquater Perfusion und eingeschränktem Stoffwechsel wird auch als „reverse mismatch“ bezeichnet und ist laut Anselm et al. mit einem kurzen Abstand von Ischämie und Reperfusion, der Nähe zum Infarktareal und Wandbewegungsstörungen des Myokards assoziiert; als Ursache für die gestörten Glukosestoffwechsellage werden eine Änderung des myokardialen Energiestoffwechsels in Richtung vermehrter Verwertung von Fettsäuren und hormonelle Faktoren wie eine Insulinresistenz diskutiert. [25]

Es scheint daher plausibel zu sein, dass das gemessene Signal in der PET nicht nur die Entzündungsreaktion widerspiegelt, sondern ein Teil des Signals im Infarktareal durch solche Kardiomyozyten hervorgerufen wird, die zwar Ischämie ausgesetzt waren, jedoch nicht abgestorben sind, sondern weiterhin vital sind. Dies könnte dazu beigetragen haben, dass das Infarktareal bei Bestimmung mittels ^{18}F -FDG-PET größer ausfällt im Vergleich zur Bestimmung anhand des LGE in der MRT.

Zudem könnte sich hieraus ableiten lassen, dass sich die Entzündungsreaktion nicht nur auf das ischämische Infarktareal selbst beschränkt, sondern auch auf die Umgebung übergreift und auch hier Prozesse im Sinne eines „Remodellings“ anstoßen könnte. Es handelt sich dabei also um ein Gebiet des Myokards, welches teilweise noch potenziell funktionsfähig ist, aber im Zuge des Remodellings Schaden nehmen könnte und daher als „area at risk“ bezeichnet wird. Bei dieser „area at risk“ könnte es sich dabei um den „Überschuss“ des Infarktareals nach der ^{18}F -FDG-PET Methode im Vergleich zur LGE Methode in der MRT handeln. Rischpler, Dirschinger et al. konnten dieses Gebiet anhand einer $^{99\text{mTc}}$ -Sestamibi Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Untersuchung weiter spezifizieren und ein Areal mit kompromittierter Perfusion darstellen, das ebenfalls über das Volumen des LGE hinausgeht und gut mit dem Bereich der Anreicherung von ^{18}F -FDG übereinstimmt. [33]

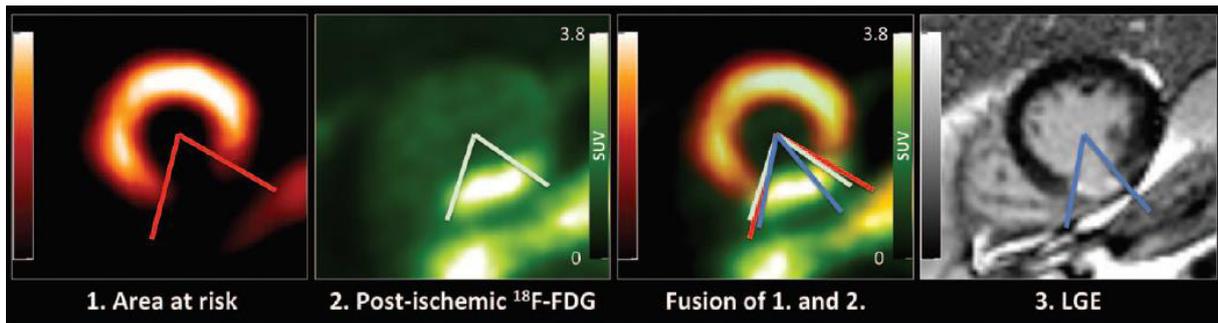


Abbildung 14: Kurze Achse eines Patienten mit akutem inferioren Myokardinfarkt. Abbildung aus: C. Rischpler et al., "Prospective Evaluation of ^{18}F -Fluorodeoxyglucose Uptake in Postischemic Myocardium by Simultaneous Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging as a Prognostic Marker of Functional Outcome," (eng), *Circulation. Cardiovascular imaging*, vol. 9, no. 4, pp. e004316, 2016.

Links: Darstellung der Perfusion mittels ^{99m}Tc -Sestamibi-Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Mitte links: Darstellung der ^{18}F -FDG-Anreicherung im Infarktareal mittels ^{18}F -FDG-PET. Mitte rechts: Kombination von ^{99m}Tc -Sestamibi-SPECT und ^{18}F -FDG-PET. Rechts: Darstellung der Infarktgröße mittels LGE in der MRT.

Es zeigt sich, dass das Areal der ^{18}F -FDG-Anreicherung das Ausmaß des LGE überschreitet und dabei von der Größe her gut mit der „area at risk“, dargestellt als Perfusionsdefizit in der ^{99m}Tc -Sestamibi-SPECT, korreliert.

Auch die Untersuchungen von van der Laan, Ter Horst et al. mit dem Nachweis der Akkumulation von CD 16- Monozyten in der Grenzzone des Infarktareals, die als pro-inflammatorische und den Gewebeabbau anregende, resorptive Monozyten angesehen werden, unterstützen die These der „area at risk“. [39] Dieses Gebiet könnte daher ein mögliches Ziel einer therapeutischen Intervention darstellen.

In der Arbeit von Rischpler et al. konnte gezeigt werden, dass die initiale Infarktgröße, gemessen anhand des LGE in der MRT und anhand des Areals der ^{18}F -FDG-Anreicherung in der PET, mit der Höhe der Blutleukozytose und der Anzahl der

intermediären Monozyten im Blut nach akutem Myokardinfarkt statistisch signifikant korreliert. Eine solche statistisch signifikante Korrelation konnte jedoch nicht für die Anzahl der klassischen und nicht-klassischen Monozyten im Blut nach akutem Myokardinfarkt nachgewiesen werden. [33]

5.1.2 Prognostische Aussagefähigkeit der ¹⁸F-FDG-PET/MRT

Über den Beobachtungszeitraum zwischen der initialen PET/MRT-Untersuchung und der Kontroll-MRT-Untersuchung nach durchschnittlich ca. 250 Tagen konnte über die Studienpopulation hinweg keine statistisch signifikante Veränderung der kardialen Funktionsparameter beobachtet werden. Sowohl die Ejektionsfraktion, als auch das enddiastolische Volumen und das endsystolische Volumen haben sich nicht signifikant verändert, jedoch zeigte sich ein leichter Trend dahingehend, dass die Ejektionsfraktion im Mittel leichtgradig abnahm und das enddiastolische und endsystolische Volumen eher geringfügig zunahmen.

Diese Erkenntnis ist nicht weiter verwunderlich, da in der Studie keine Intervention wie zum Beispiel Immunmodulation stattfand und alle Patienten vor der initialen PET/MRT-Untersuchung einer kausalen Therapie mit PCI auf der einen Seite und medikamentöser Standardtherapie auf der anderen Seite unterzogen wurden. Auch handelte es sich um eine sehr heterogene Studienpopulation, die beispielsweise deutliche Unterschiede bezüglich der Infarktgröße und der „pain-to-balloon-Zeit“ hatten. Zudem könnte auch der relativ kurze Nachbeobachtungszeitraum mit dazu beigetragen haben, dass sich keine statistisch signifikanten Veränderungen der kardialen Funktionsparameter nachweisen ließen.

Anders verhielt es sich jedoch bei der Entwicklung der mittels LGE in der MRT gemessenen Infarktgröße und des Gesamtvolumens des linken Ventrikels, bei der sich signifikante Unterschiede zwischen der initialen Untersuchung und der

Kontrolluntersuchung finden ließen. Sowohl die relative Infarktgröße, gemessen als prozentualer Anteil am Gesamtvolumen des linken Ventrikels, als auch die absolute Infarktgröße, zeigten eine statistisch signifikante Abnahme über den Beobachtungszeitraum. Auch das gesamte linksventrikuläre Volumen zeigte eine statistisch signifikante Abnahme. Frühere Untersuchungen von Ibrahim, Hackl et al. zum Thema Late Gadolinium Enhancement bei akutem Myokardinfarkt legen den Schluss nahe, dass diese Abnahme der Infarktgröße nicht oder nur zu einem geringen Anteil auf eine tatsächliche Reduktion des Infarktgebietes zurück zu führen ist, sondern dass die initiale MRT-Untersuchung die Größe des Myokardinfarktes überschätzt. [37] Das Signal des LGE wird im Infarktareal durch eine Vergrößerung des interstitiellen Raumes hervorgerufen, in dem sich das Kontrastmittel anreichern kann und nur verzögert wieder ausgewaschen wird. [18] Diese Vergrößerung des interstitiellen Raumes wird zum einen durch den Verlust der zellulären Integrität mit Zerstörung der Zellmembran der nekrotischen Kardiomyozyten hervorgerufen, zum anderen kommt es im Rahmen des Infarktgeschehens zur Ausbildung eines interstitiellen Ödems. Ibrahim, Hackl et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass sich das Gebiet des Late Gadolinium Enhancement innerhalb der ersten Woche schon deutlich zurückbildet, aber es dann im weiteren Verlauf zu keiner weiteren signifikanten Abnahme der Größe des LGE kommt; als Erklärung nennen sie vor allem die Abnahme des interstitiellen Ödems. [37]

Die Abnahme der Größe des LGE innerhalb der ersten zwei Tage nach akutem Myokardinfarkt durch Überschätzung konnte auch in tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten von Saeed, Lund et al. nachgewiesen werden. [52]

Allerdings räumen Ibrahim, Hackl et al. auch ein, dass es noch weitere Einflussfaktoren auf die Abnahme der Größe des LGE gibt, wie ein partieller Volumeneffekt und die tatsächliche Abnahme der Infarktgröße. [37]

Es ist also nicht auszuschließen, dass die in dieser Studie beobachtete Abnahme des LGE zumindest zum Teil doch auf ein Schrumpfen des Infarktes beziehungsweise der Infarktnarbe zurückzuführen ist.

Die hier zugrunde liegende Untersuchung konnte zeigen, dass die ^{18}F -FDG-PET Untersuchung eine prognostische Aussage liefern kann. Es konnte gezeigt werden, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Aufnahme von ^{18}F -FDG in das Infarktareal auf der einen Seite und der Entwicklung der kardialen Funktionsparameter auf der anderen Seite besteht. Dabei zeigte sich eine umgekehrte Korrelation der ^{18}F -FDG-Aufnahme mit der Veränderung der Ejektionsfraktion, das heißt eine hohe Aufnahme von ^{18}F -FDG war mit einer Abnahme, also Verschlechterung der Ejektionsfraktion über den Beobachtungszeitraum hinweg assoziiert. Diese Erkenntnis könnte daher den Schluss zulassen, dass eine starke Entzündungsreaktion im Bereich des Myokardinfarktes dazu führt, dass sich die kontraktile Funktion des Myokards nicht erholen kann, beziehungsweise sich dadurch sogar verschlechtern kann.

Ein solcher statistischer Zusammenhang ließ sich auch zwischen der Größe des initialen Late Gadolinium Enhancement und der Entwicklung der Ejektionsfraktion nachweisen, jedoch war die Korrelation hierbei geringfügig schwächer ausgeprägt. Unterstützt wird die These, dass die Stärke der Aufnahme von ^{18}F -FDG in das Infarktgebiet als Marker für die Stärke der Entzündungsreaktion ein prognostischer Marker ist, von der multivariaten Analyse von Rischpler et al. Hier konnte gezeigt werden, dass die Stärke der Aufnahme von ^{18}F -FDG ein unabhängiger

Prädiktor für die Entwicklung der Herzfunktion, i.e. Entwicklung von Ejektionsfraktion, enddiastolischem und endsystolischem Volumen, ist. Die Intensität des ^{18}F -FDG-Signals nahm unabhängig von der initialen Infarktgröße (bestimmt mittels LGE in der MRT oder mittels ^{18}F -FDG-PET) Einfluss auf das Outcome bezüglich der kardialen Funktionsparameter. Eine solche prognostische Aussagekraft konnte dabei für die Anzahl von Entzündungszellen im Blut nach akutem Myokardinfarkt (Gesamtleukozyten im Blut; klassische, intermediäre und nicht-klassische Monozyten) nicht nachgewiesen werden.

Die quantitative Beurteilung der Aufnahme von ^{18}F -FDG in das Infarktgebiet scheint daher als neuer prognostischer Marker für die Entwicklung der Herzfunktion nach akutem Myokardinfarkt herangezogen werden zu können. Darüber hinaus könnten hiermit in Zukunft auch Patienten identifiziert werden, die für eine immunmodulatorische Therapie infrage kämen. In der CANTOS-Studie wurde die Indikation zur Einleitung einer immunmodulatorischen Therapie anhand eines erhöhten Serumspiegels des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) als Ausdruck einer pathologischen Entzündungsreaktion gestellt. Dabei konnte insbesondere bei Patienten, bei denen es zu einem Abfall des hsCRP von $> 2\text{mg/l}$ zu Studienbeginn auf $< 2\text{mg/l}$ unter der Therapie mit Canakinumab kam, ein eindeutiger klinischer Benefit hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden. [53, 54] Inwieweit hier eine Risikostratifizierung mittels ^{18}F -FDG-PET zu einer noch besseren Selektion von Patienten führen kann, die von einer immunmodulatorischen Therapie mit z.B. Canakinumab profitieren können, muss in weiteren Studien noch untersucht werden.

Die Veränderungen des enddiastolischen sowie des endsystolischen linksventrikulären Volumens zeigten eine lineare Korrelation mit der Aufnahme von ^{18}F -FDG in das Infarktgebiet, das heißt eine hohe Aufnahme von ^{18}F -FDG war mit

einer Zunahme des enddiastolischen und endsystolischen Volumens über den Beobachtungszeitraum hinweg assoziiert, was als Hinweis auf eine linksventrikuläre Dilatation im Rahmen des kardialen „Remodellings“ interpretiert werden kann und auch eine Verschlechterung der Herzfunktion widerspiegeln könnte und somit ebenfalls prognostische Aussagekraft bietet. Dieser Zusammenhang zeigte sich ebenso mit der Ausprägung des initialen LGE: auch hier bestand eine lineare Korrelation zwischen der Größe des initialen LGE und der Zunahme des enddiastolischen und endsystolischen Volumens.

Bei der Analyse der Veränderung des LGE-Signals über den Beobachtungszeitraum hinweg und der Stärke der ^{18}F -FDG-Aufnahme fiel ein interessanter Befund auf: es zeigte sich der Trend zu einem U-förmigen Zusammenhang zwischen der Veränderung des LGE-Signals und der Aufnahme von ^{18}F -FDG in das Infarktgebiet. Das bedeutet, dass sowohl eine sehr geringe Aufnahme, als auch eine stark ausgeprägte Aufnahme von ^{18}F -FDG in das Infarktareal mit einer geringeren Abnahme des LGE-Signals assoziiert war. Bei einer mittelstark ausgeprägten Aufnahme von ^{18}F -FDG zeigte sich die stärkste Abnahme des LGE-Signals. Aus diesem Befund könnte man die These ableiten, dass eine mittelstarke Entzündungsreaktion (gemessen über die Aufnahme von ^{18}F -FDG in das Infarktareal) zu der größten Abnahme der Infarktgröße (ausgedrückt durch die Abnahme des LGE) führt. Dieser Befund war jedoch mit $p = 0,05$ nicht statistisch signifikant und zeigt nur einen Trend an, der sich noch in weiteren Untersuchungen bestätigen muss und auch im Hinblick auf die Überschätzung der Infarktgröße anhand des LGE in der initialen MRT-Untersuchung kritisch hinterfragt werden muss.

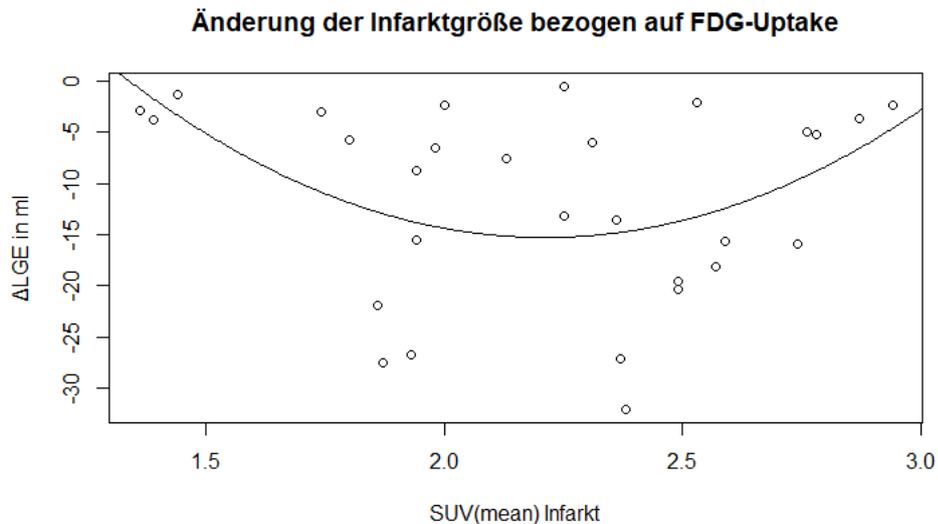


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität und der Entwicklung der Infarktgröße

Veränderung der mittels LGE in der MRT gemessenen Infarktgröße über den Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität; statistische Auswertung mittels Regressionsanalyse ($p = 0,05$). Es zeigt sich der Trend zu einem U-förmigen Zusammenhang zwischen der initialen Entzündungsaktivität und der Entwicklung der Infarktgröße.

Unterstützung erhält die These des U-förmigen Zusammenhangs zwischen Entzündungsreaktion und der Infarkttheilung durch eine Übersichtsarbeit von Nahrendorf, Pittet et al., die auch einen parabelförmigen Zusammenhang zwischen der Stärke der Entzündungsreaktion und der Qualität der Infarkttheilung sehen und darin ein mögliches Therapieziel ausmachen. [6]

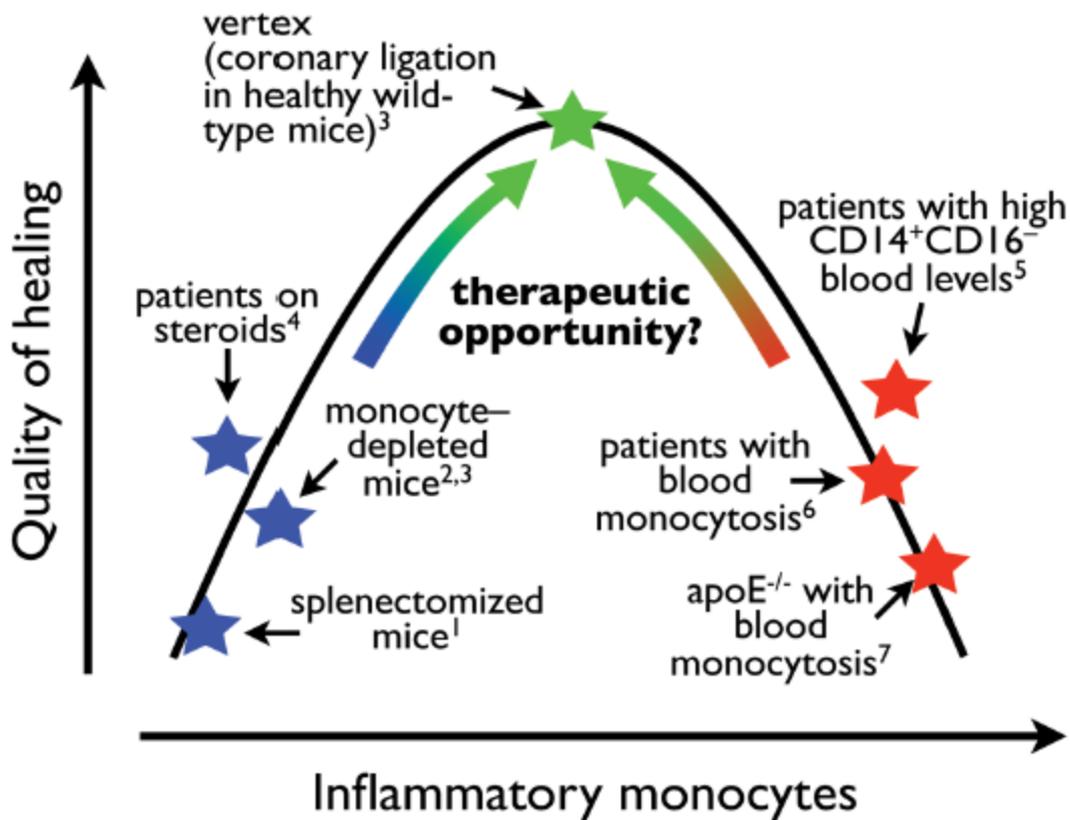


Abbildung 16: Monocyte recruitment and healing outcome - a parabolic relationship? Abbildung aus: M. Nahrendorf, M. J. Pittet, and F. K. Swirski, "Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction," (eng), *Circulation*, vol. 121, no. 22, pp. 2437–2445, 2010

Die Abbildung zeigt den vermuteten Zusammenhang zwischen der Stärke der Entzündungsreaktion auf der einen Seite und der Güte der Heilung nach akutem Myokardinfarkt auf der anderen Seite.

Die Untersuchung von Robinette, Fraumeni et al. konnte einen Zusammenhang zwischen der Splenektomie mit schwächerer Entzündungsreaktion und einer höheren Mortalität in Bezug auf die ischämische Herzkrankheit zeigen, und unterstützt damit die Hypothese, dass eine zu schwache Entzündungsreaktion nicht zu einer optimalen Infarktheilung führt. [17] Van Amerongen, Harmsen et al.

wiesen nach, dass die Ausschaltung von Monozyten mit Clodronat zu einer gestörten Heilung des Myokardinfarktes bei Mäusen mit vermehrter linksventrikulärer Dilatation und Ausdünnung der Ventrikelwand führt und konnten eine Verminderte Sekretion von heilungsfördernden Wachstumsfaktoren wie TGF- β und VEGF feststellen. [55]

Die Arbeit von Tsujioka, Imanishi et al. konnte zudem zeigen, dass die Arteriosklerose, die mit einer chronischen Monozytose einher geht und als chronisch entzündlicher Prozess angesehen wird, ebenfalls mit einer schlechteren Infarktheilung einhergeht, also ein zu viel an Entzündung der Infarktheilung ebenfalls abträglich ist. [14] Maekawa, Anzai et al. fanden in ihrer Untersuchung Hinweise darauf, dass ein erhöhter Spiegel von Monozyten im peripheren Blut mit einer beeinträchtigten Infarktheilung einhergehen kann. [56] Panizzi, Swirski et al. konnten darüber hinaus in ihrer Untersuchung nachweisen, dass ein Überschuss der Untergruppe der Ly-6C^{high} – Monozyten im peripheren Blut bei Mäusen mit einem verstärkten linksventrikulären „Remodelling“ assoziiert ist. [57] Diese Monozyten-Subgruppe entspricht den humanen CD 16⁻ Monozyten, denen eine resorptive Funktion zugeschrieben wird und im Verdacht stehen, zu einem überschießenden „Remodelling“ beitragen zu können.

5.2 Klinische Anwendungsmöglichkeiten und Ausblick

Für die optimale Heilung nach einem akuten Myokardinfarkt ist eine ausgewogene Entzündungsreaktion nötig, die nicht zu schwach ist, aber auch nicht zu stark ausfällt. Zudem müssen die beiden unterschiedlichen Phasen der Entzündungsreaktion nach akutem Myokardinfarkt aufeinander abgestimmt ablaufen,

um ein überschießendes kardiales „Remodelling“ zu vermeiden und einen möglichst guten Erhalt der ventrikulären Pumpfunktion zu erzielen. Diese Erkenntnis ermöglicht Therapieansätze im Sinne einer Immunmodulation.

Bei Patienten, die nach einem akuten ST-Hebungsinfarkt neben einer perkutanen koronaren Intervention, zusätzlich eine immunsuppressive Therapie mit Colchizin erhielten, konnte man eine Reduktion der Größe der Infarktnarbe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen, jedoch konnte kein klinischer Nutzen anhand von festen Endpunkten wie die Entwicklung einer Herzinsuffizienz belegt werden. [58] Eine niedrig dosierte Therapie mit Methotrexat konnte bei Patienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung oder nach akutem Myokardinfarkt mit zeitgleich bestehendem Typ 2 Diabetes mellitus oder metabolischem Syndrom keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bewirken. Passend dazu konnte eine systematische Übersichtsarbeit von Seropian, Toldo et al. bei verschiedenen immunsuppressiven Therapieansätzen keinen Vorteil hinsichtlich klinischer Endpunkte feststellen, wobei eine zielgerichtete Immunmodulation mit Ansatz an definierten Stellen der Immunantwort, wie beispielsweise die Blockade des IL-1-Rezeptors mittels Anakinra oder Hemmung des TNF- α mit Etarcept, bessere Ergebnisse zu erzielen scheint im Vergleich zu Immunmodulatoren mit breitem Wirkansatz wie zum Beispiel Glukokortikoiden. [59, 60]

In der CANTOS-Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass mittels therapeutischer Immunmodulation mit Canakinumab, einem monoklonalen Antikörper gegen Interleukin 1 β , auch klinische Endpunkte, wie die Rate an nichttödlichen Myokardinfarkten, instabiler Angina pectoris mit Notwendigkeit der dringlichen Revaskularisation, etc. gesenkt werden kann. Dieser Effekt war insbesondere dann stärker ausgeprägt, wenn unter der Therapie mit Canakinumab eine Senkung des

hsCRP-Spiegels unter 2mg/l gelang; allerdings konnte trotz der zuvor beschriebenen Reduktion der kardiovaskulären Endpunkte keine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, sowie auch der kardiovaskulären Mortalität nachgewiesen werden. Grund für die fehlende Reduktion der Gesamtsterblichkeit war unter anderem eine erhöhte Rate an infektiösen Komplikationen (bei jedoch gleichzeitig erniedrigter Krebssterblichkeit). [53, 54] Auch konnte gezeigt werden, dass Patienten, die aufgrund von anderen Grunderkrankungen wie Gicht oder rheumatoider Arthritis Immunsuppressiva einnahmen, ein geringeres Risiko für die Entwicklung eines Myokardinfarktes oder andere Herzkreislaufkrankungen wie Schlaganfall aufwiesen. [61, 62]

Es wird zukünftig noch weitere Studien mit großen Patientenkollektiven und der Berücksichtigung von harten klinischen Endpunkten (i.e. Entwicklung einer Herzinsuffizienz, Tod an Komplikationen des akuten Myokardinfarktes) benötigen, um den Wert von immunmodulatorischen Therapien nach einem Herzinfarkt besser beurteilen zu können. Am vielversprechendsten erscheinen hierbei Pharmaka zu sein, die an spezifischen Punkten der Entzündungsreaktion ansetzen und kein allzu breites Wirkspektrum haben.

5.3 Einschränkungen und Grenzen der Untersuchung

Limitierungen dieser Studie ergeben sich aus der relativ geringen Fallzahl und der heterogenen Studienpopulation mit zum Teilen größeren Unterschieden hinsichtlich beispielsweise der Infarktgröße und der „pain-to-balloon-Zeit“; zudem konnten nicht alle initial teilnehmenden Patienten zur Follow-Up Untersuchung erscheinen und in die finale Auswertung mit einbezogen werden. Außerdem ist der Nachbeobachtungszeitraum mit durchschnittlich ca. 250 Tagen begrenzt.

Aus diesen beiden Gründen konnten in der Studie keine harten klinischen Endpunkte wie die Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz, Re-Infarktrate, der Hospitalisierungsrate aufgrund kardialer Ereignisse allgemein oder Tod an kardiovaskulären Ereignissen gemessen werden. Ergebnisse wurden nur in Form von kardialen Funktionsparametern erfasst. Dies ist auf der anderen Seite aber auch ein Vorteil, da die Bestimmung der Ejektionsfraktion, des enddiastolischen Volumens und des endsystolischen Volumens, sowie der Infarktgröße anhand des Late Gadolinium Enhancement, objektiv nachvollziehbare Ergebnisse lieferte, die einen Rückschluss auf die Entwicklung der Herzfunktion über den Beobachtungszeitraum hinweg zuließen.

Des Weiteren deutet einiges darauf hin, dass das Signal, dass man in der ^{18}F -FDG-PET Bildgebung erhält, nur zu einem gewissen Anteil durch die Infiltration von Leukozyten in das Infarktareal hervorgerufen wird und auch die Aufnahme von ^{18}F -FDG in noch vitale Kardiomyozyten zum Gesamtsignal beiträgt. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die ^{18}F -FDG-Anreicherung nicht nur durch die Entzündungsreaktion hervorgerufen wird. Somit ist auch die ^{18}F -FDG-PET Untersuchung nur ein Surrogat-Parameter, der die kardiale Inflammation nach akutem Myokardinfarkt darstellt. Dabei kann durch die ^{18}F -FDG-PET auch nicht zwischen den beiden unterschiedlichen Phasen der Entzündungsreaktion, mit zum einen eher resorptiver Funktion und zum anderen eher regenerativer Funktion, unterschieden werden. Die Entwicklung neuer Tracer, die die beiden Phasen getrennt darstellen können und dabei spezifisch für die Entzündungszellen sind, könnte hierbei weitere Erkenntnisse über das optimale Zusammenspiel der Entzündungsphasen liefern.

Auch stellt sich die Frage, ob der Zeitpunkt der PET/MRT-Untersuchung um den fünften Tag nach Myokardinfarkt optimal gewählt ist, um die möglichst besten

Rückschlüsse hinsichtlich der Prognose und der Entwicklung des kardialen „Remodellings“ zuzulassen. Hierzu sind ebenfalls weitere Untersuchungen zum Beispiel am Tiermodell mit engmaschiger Durchführung der PET/MRT-Untersuchungen nötig, um den besten Zeitpunkt der Bildgebung mit der höchsten prognostischen Aussagefähigkeit zu ermitteln.

Eine maßgebliche Stärke der Studie liegt in ihrem prospektiven Charakter und der Durchführung von Kontrolluntersuchungen hinsichtlich der Herzfunktion.

6 Zusammenfassung

Der akute Myokardinfarkt löst eine komplexe Entzündungsreaktion mit zahlreichen Einflussgrößen und Mechanismen aus. Dabei kommt es unter anderem auch zur Infiltration des Infarktgebietes durch Leukozyten, die daran beteiligt sind, komplexe Umbaumechanismen auszulösen und damit das kardiale „Remodelling“ mit beeinflussen können. Man kann dabei vereinfachend zwei Phasen der Entzündungsreaktion unterscheiden: eine erste Phase mit eher resorptiver und gewebeabbauender Funktion, die von den klassischen Monozyten (CD14⁺⁺CD16⁻) dominiert wird; in der zweiten, darauffolgenden Phase werden regenerative Prozesse wie die Neoangiogenese und Bindegewebsproduktion angestoßen; hierbei scheinen die nicht-klassischen Monozyten (CD14⁺CD16⁺⁺) von großer Bedeutung zu sein.

Immer mehr deutet dabei darauf hin, dass es für eine optimale Infarktheilung auf ein möglichst gut ausbalanciertes Verhältnis der beiden Phasen der Entzündungsreaktion zueinander und eine ausgewogene Intensität der Entzündungsreaktion an sich ankommt.

Die moderne Bildgebung mit ^{18}F -FDG-PET kann dabei helfen, Patienten mit einer starken Entzündungsreaktion zu identifizieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Entzündungsreaktion im Bereich des Myokardinfarktes mit der ^{18}F -FDG-PET dargestellt werden kann und eine starke Entzündung mit einer schlechteren Prognose, i.e. einer Zunahme der Infarktgröße und damit verbunden einer Abnahme der Herzfunktion einhergeht, wobei hier auch durchaus ein U-förmiger Zusammenhang zwischen Entzündungsaktivität und Heilung bestehen könnte. Die ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung kann also Patienten identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für eine schlechte Infarktheilung haben und demzufolge von einer immunmodulatorischen Therapie profitieren könnten.

Besonderes Interesse gilt in diesem Zusammenhang der CANTOS-Studie, die in eine Reduktion der kardiovaskulären Endpunkte unter der Einnahme von Canakinumab nachweisen konnte. Es ist denkbar, dass es neben Canakinumab auch weitere mögliche Therapeutika gibt, die ebenfalls das Outcome nach Myokardinfarkt verbessern können. Hier ist weitere umfangreiche Forschung von Nöten.

7 Anhang

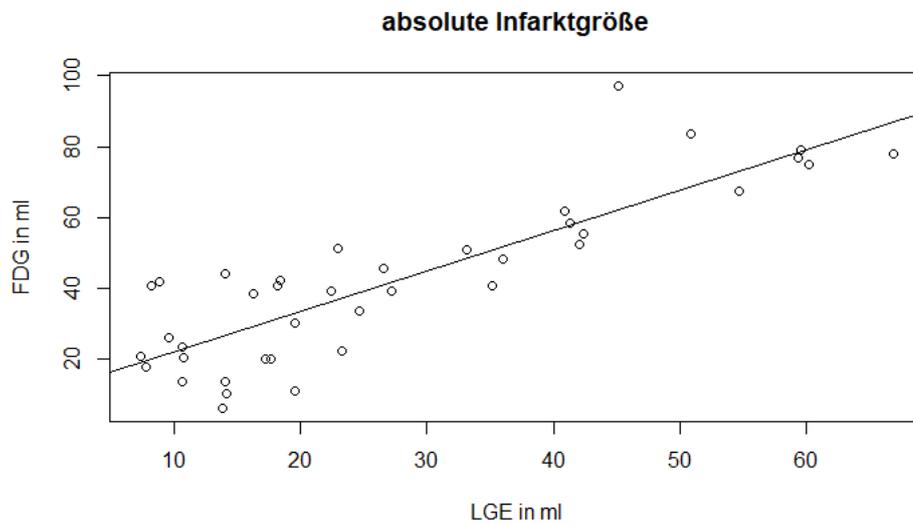


Abbildung 17: Vergleich der absoluten Infarktgrößen

Korrelation der absoluten Infarktgrößen gemessen über das LGE in der MRT und die Anreicherung von ^{18}F -FDG in der PET, Angabe in ml; 0,85 ($p < 0,001$).

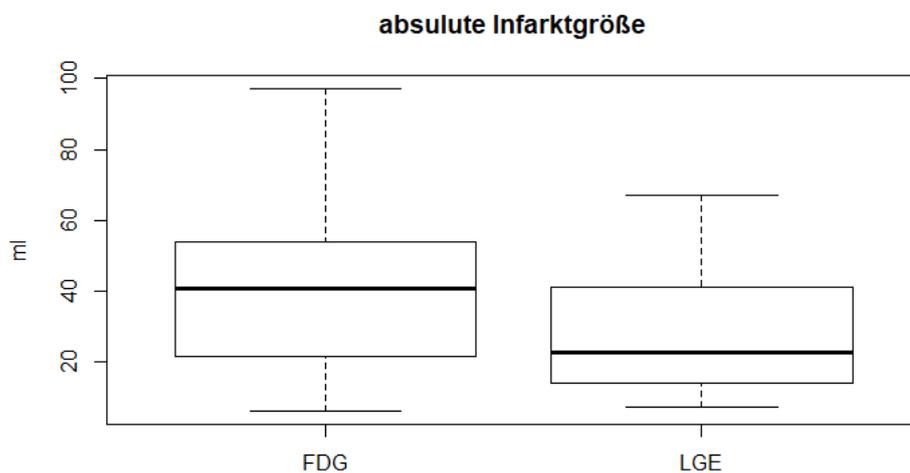


Abbildung 18: Gegenüberstellung der absoluten Infarktgröße

Vergleich der durchschnittlichen absoluten Infarktgröße gemessen über das LGE in der MRT und die Anreicherung von ^{18}F -FDG in der PET, Angabe in ml. ^{18}F -FDG-PET $41,94 \pm 23,05$ ml; LGE in der MRT $27,47 \pm 17,29$ ml; Differenz $14,47 \pm 3,96$ ml ($p < 0,001$).

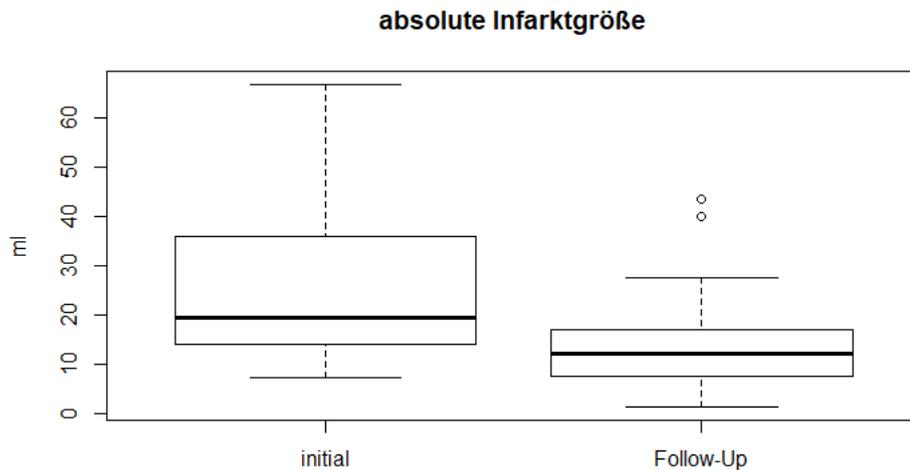


Abbildung 19: Entwicklung der absoluten Infarktgröße

Veränderung der durchschnittlichen absoluten Infarktgröße der Patienten mit Follow-Up-Untersuchung anhand der Bestimmung über das LGE in der MRT (in ml) über den Beobachtungszeitraum. Initial $25,77 \pm 16,86$ ml; Follow-Up $14,25 \pm 9,99$ ml; Differenz $11,52 \pm 9,37$ ml ($p < 0,001$).

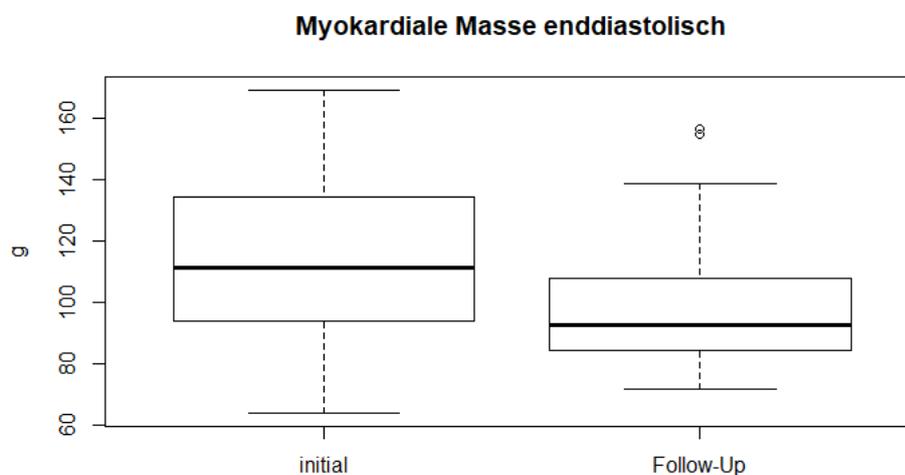


Abbildung 20: Entwicklung der enddiastolischen myokardialen Masse

Veränderung der enddiastolischen myokardialen Masse (in g) über den Beobachtungszeitraum. Initial $113,41 \pm 24,44$ g; Follow-Up $99,55 \pm 23,07$ g; Differenz $-14,13 \pm 25,01$ g ($p = 0,006$).

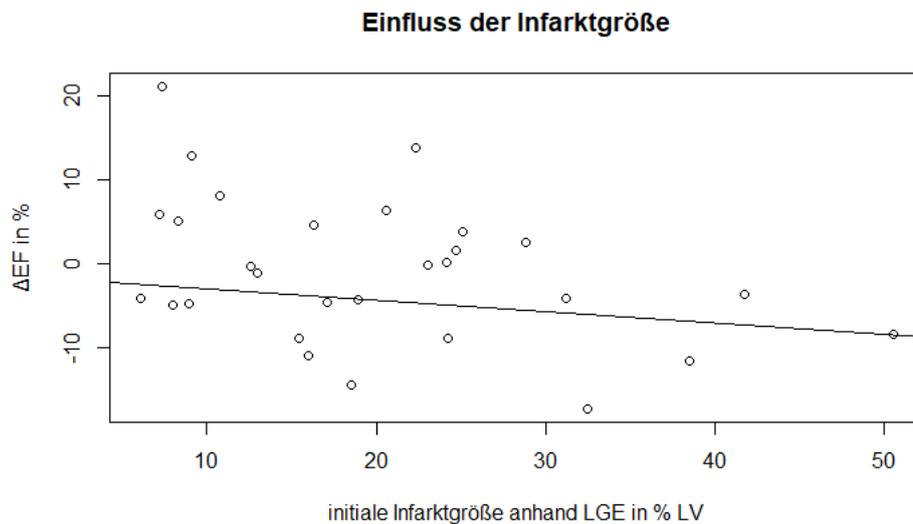


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen der initialen Infarktgröße und der Entwicklung der Ejektionsfraktion

Korrelation zwischen der initial mittels LGE in der MRT bestimmten Infarktgröße und der Veränderung der Ejektionsfraktion im Beobachtungszeitraum; $R = -0,40$ ($p = 0,03$).

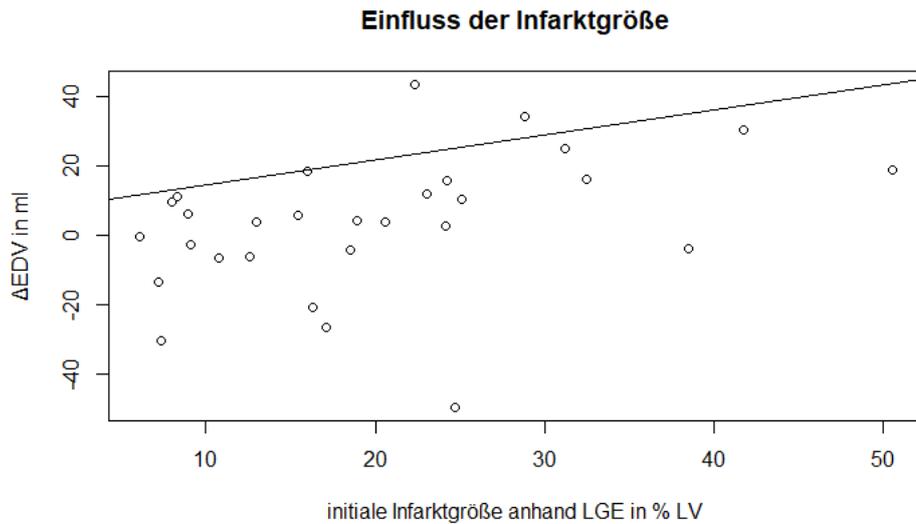


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen der initialen Infarktgröße und der Entwicklung des enddiastolischen Volumens

Korrelation zwischen der initial mittels LGE in der MRT bestimmten Infarktgröße und der Veränderung des enddiastolischen Volumens im Beobachtungszeitraum; $R = 0,39$ ($p = 0,04$).

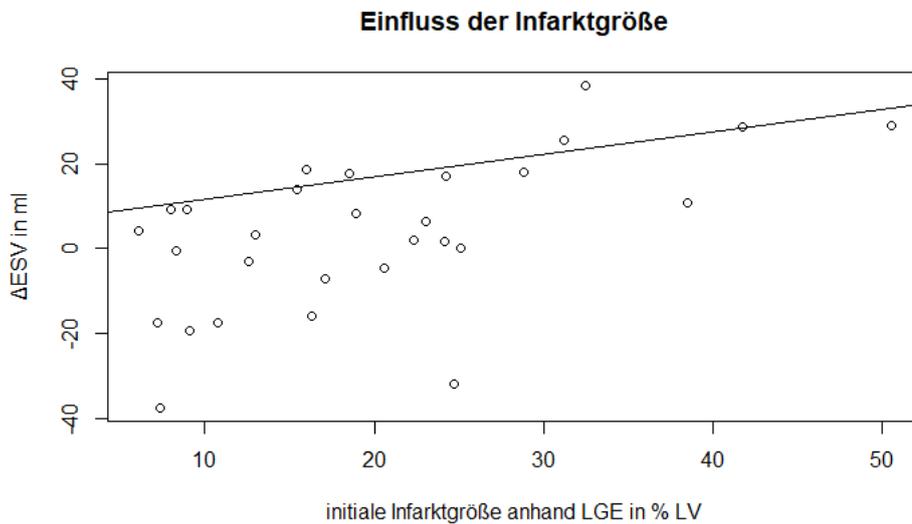


Abbildung 23: Zusammenhang zwischen der initialen Infarktgröße und der Entwicklung des endsystolischen Volumens

Korrelation zwischen der initial mittels LGE in der MRT bestimmten Infarktgröße und der Veränderung des enddiastolischen Volumens im Beobachtungszeitraum; $R = 0,58$ ($p < 0,001$).

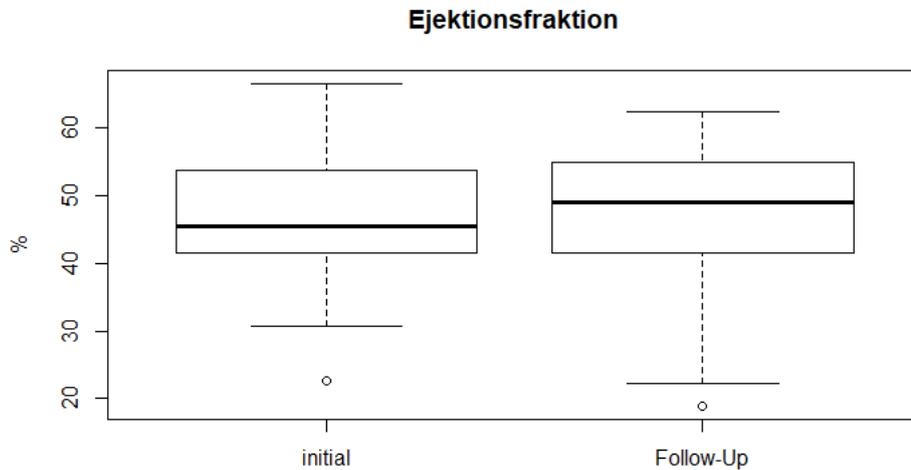


Abbildung 24: Entwicklung der Ejektionsfraktion

Veränderung der Ejektionsfraktion (in %) der Patienten mit Follow-Up-Untersuchung (in ml) über den Beobachtungszeitraum. Initial $47,36 \pm 9,72$ %, Follow-Up $46,41 \pm 11,76$ %; Differenz $0,95 \pm 8,73$ % ($p = 0,56$).

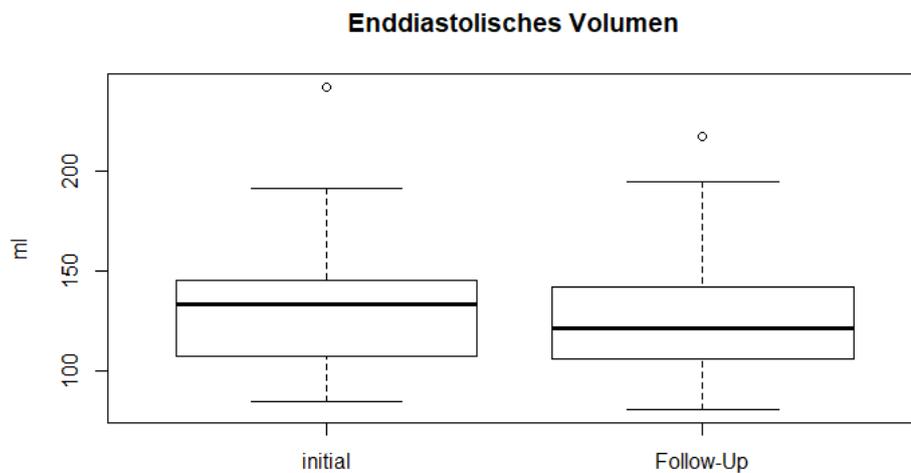


Abbildung 25: Entwicklung des enddiastolischen Volumens

Veränderung des enddiastolischen Volumens (in ml) der Patienten mit Follow-Up-Untersuchung (in ml) über den Beobachtungszeitraum. Initial $130,03 \pm 33,82$ ml; Follow-Up $133,83 \pm 34,23$ ml; Differenz $3,80 \pm 19,62$ ml ($p = 0,31$).

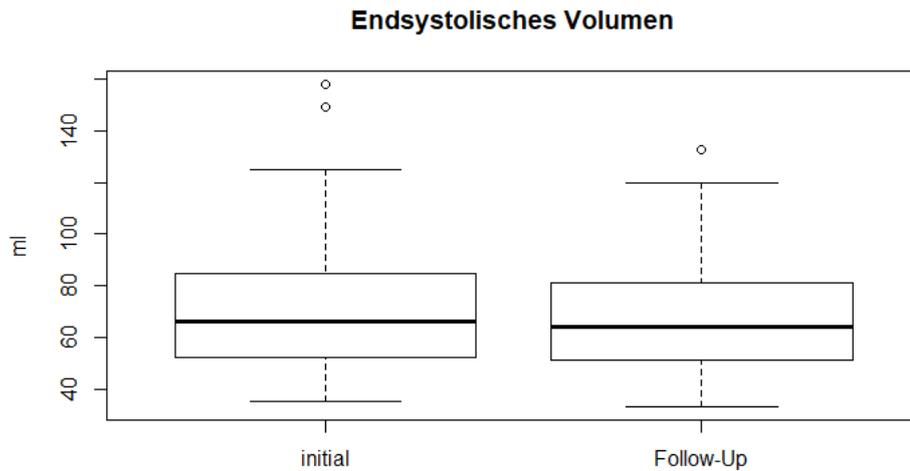


Abbildung 26: Entwicklung des endsystolischen Volumens

Veränderung des endsystolischen Volumens (in ml) der Patienten mit Follow-Up-Untersuchung (in ml) über den Beobachtungszeitraum. Initial $69,55 \pm 25,72$ ml; Follow-Up $73,27 \pm 30,43$ ml; Differenz $3,72 \pm 17,96$ ml ($p = 0,27$).

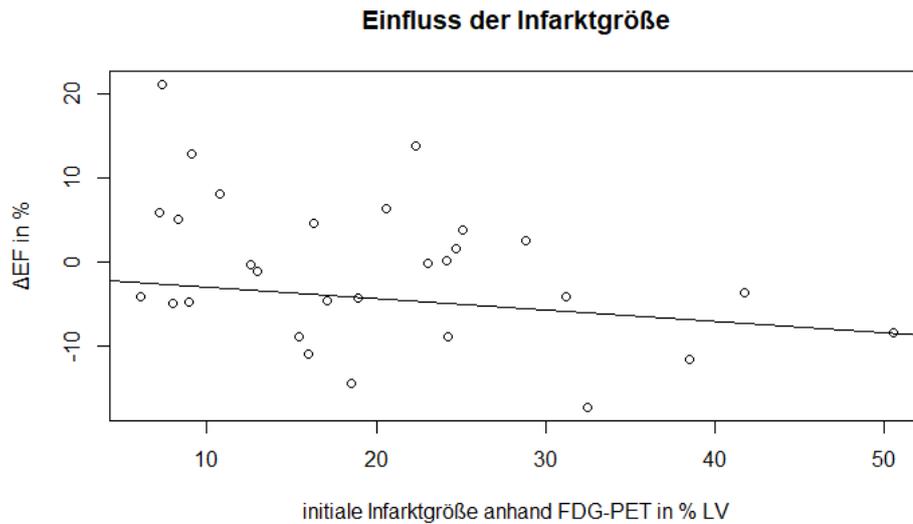


Abbildung 27: Zusammenhang zwischen der initialen Infarktgröße und der Entwicklung der Ejektionsfraktion.

Korrelation zwischen der initial mittels ^{18}F -FDG-PET bestimmten Infarktgröße und der Veränderung der Ejektionsfraktion im Beobachtungszeitraum; $R = -0,09$ ($p = 0,64$).

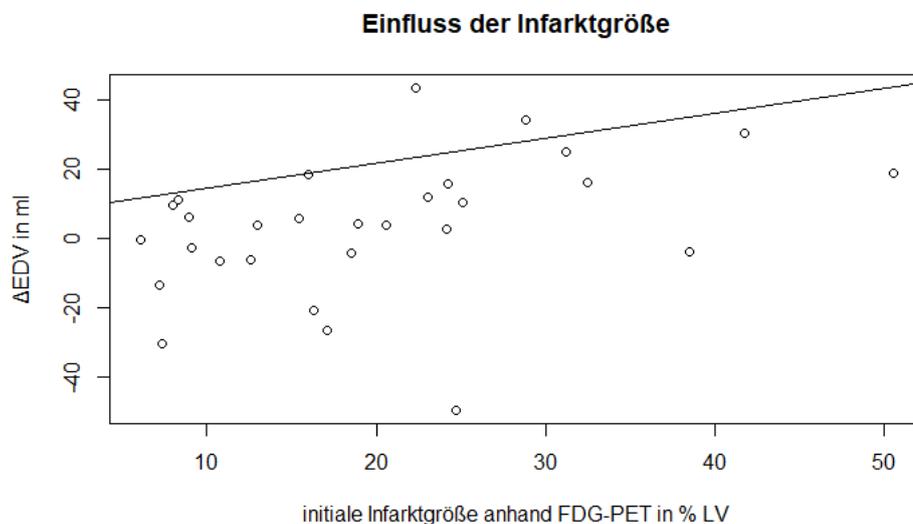


Abbildung 28: Zusammenhang zwischen der initialen Infarktgröße und der Entwicklung des enddiastolischen Volumens.

Korrelation zwischen der initial mittels ^{18}F -FDG-PET bestimmten Infarktgröße und der Veränderung des enddiastolischen Volumens im Beobachtungszeitraum; $R = 0,27$ ($p = 0,16$).

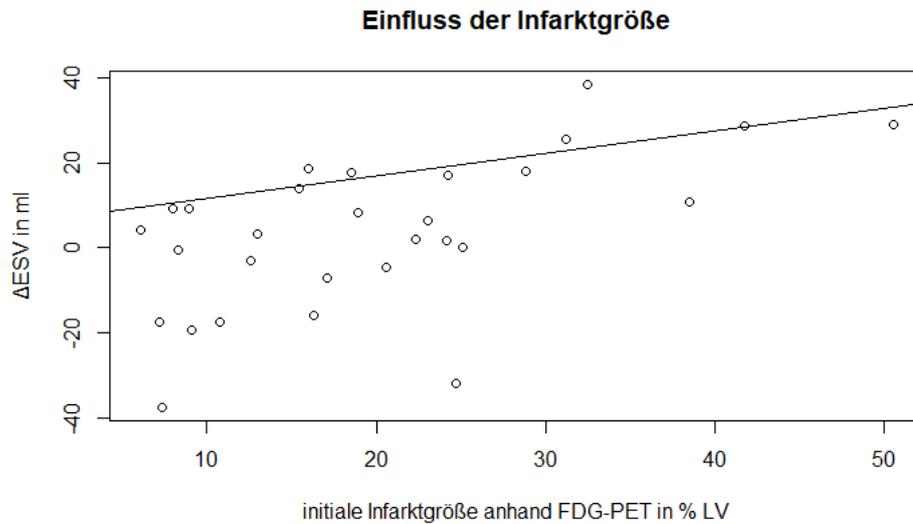


Abbildung 29: Zusammenhang zwischen der initialen Infarktgröße und der Entwicklung des endsystolischen Volumens.

Korrelation zwischen der initial mittels ^{18}F -FDG-PET bestimmten Infarktgröße und der Veränderung des enddiastolischen Volumens im Beobachtungszeitraum; $R = 0,30$ ($p = 0,11$).

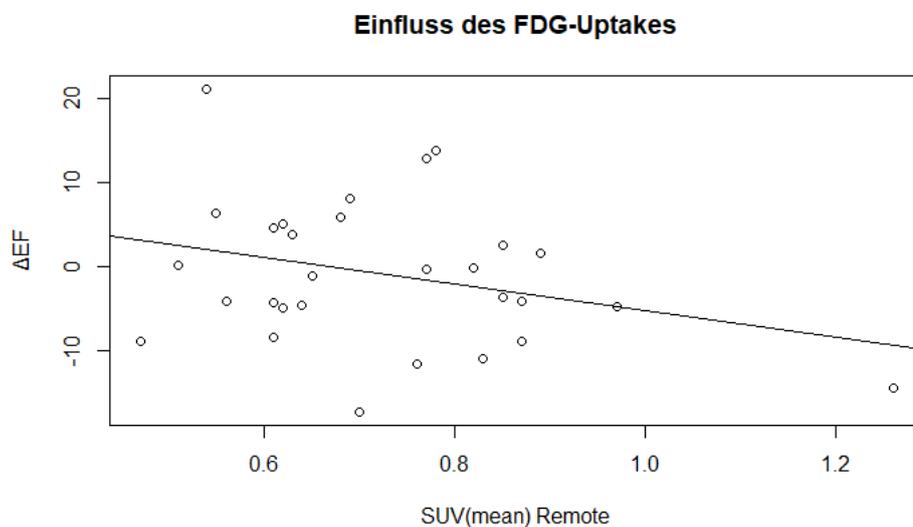


Abbildung 30: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität im infarktfernen Myokard und der Entwicklung der Ejektionsfraktion

Korrelation zwischen der initial im infarktfernen Myokard gemessenen ^{18}F -FDG-Aufnahme und der Entwicklung der Ejektionsfraktion im Beobachtungszeitraum; $R = -0,30$ ($p = 0,11$).

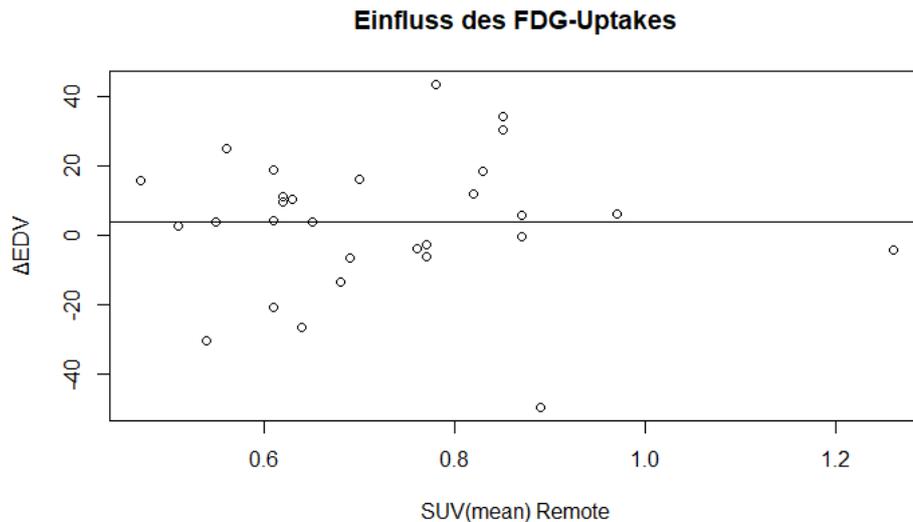


Abbildung 31: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität im infarktfernen Myokard und der Entwicklung des enddiastolischen Volumens

Korrelation zwischen der initial im infarktfernen Myokard gemessenen ^{18}F -FDG-Aufnahme und der Entwicklung des enddiastolischen Volumens im Beobachtungszeitraum; $R = 0,00$ ($p = 0,99$).

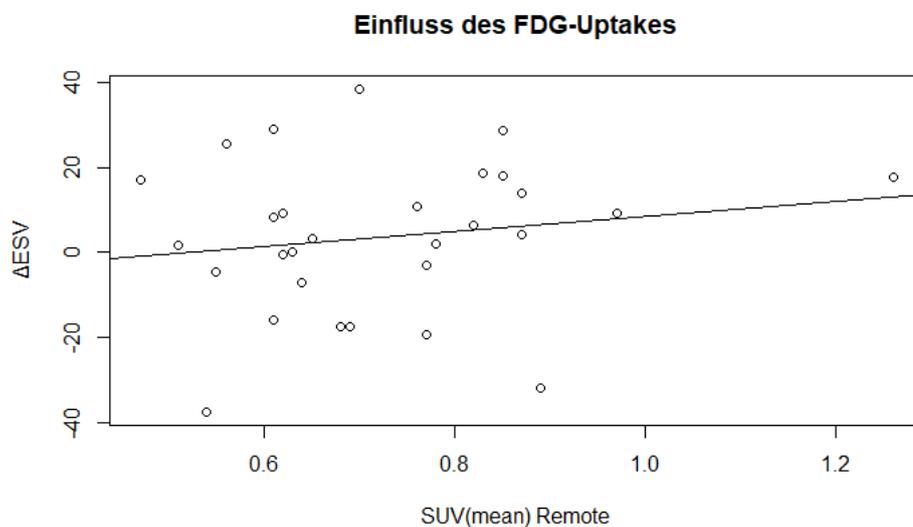


Abbildung 32: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität im infarktfernen Myokard und der Entwicklung des endsystolischen Volumens

Korrelation zwischen der initial im infarktfernen Myokard gemessenen ^{18}F -FDG-Aufnahme und der Entwicklung des endsystolischen Volumens im Beobachtungszeitraum; $R = 0,16$ ($p = 0,40$).

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	311-33
Tabelle 2: Übersicht über die Studienergebnisse	444-46

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Myokardiale Anreicherung von ^{18}F -FDG	34
Abbildung 2: Korrelation der myokardialen ^{18}F -FDG-Anreicherung	35
Abbildung 3: Korrelation der Anreicherung von ^{18}F -FDG im Infarkt und Knochenmark der Wirbelkörper	35
Abbildung 4: Vergleich der relativen Infarktgrößen.....	36
Abbildung 5: Gegenüberstellung der relativen Infarktgröße	37
Abbildung 6: Entwicklung der relativen Infarktgröße	38
Abbildung 7: Entwicklung des linksventrikulären Volumens.....	39
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität im Infarktareal und der Entwicklung der Infarktgröße.....	40
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität im Infarktareal und der Entwicklung der Ejektionsfraktion.....	41
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität im Infarktareal und der Entwicklung des enddiastolischen Volumens.....	42
Abbildung 11: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität im Infarktareal und der Entwicklung des endsystolischen Volumens	42
Abbildung 12: Visualisierung des Infarktareals bei Patienten mit anteriorem akuten Myokardinfarkt. Abbildung aus: C. Rischpler et al., "Prospective Evaluation of ^{18}F -Fluorodeoxyglucose Uptake in Postischemic Myocardium by Simultaneous Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging as a Prognostic Marker of Functional Outcome," (eng), Circulation. Cardiovascular imaging, vol. 9, no. 4, pp. e004316, 2016.....	48
Abbildung 13: Visualisierung des Infarktareals bei Patienten mit inferiorem akutem Myokardinfarkt. Abbildung aus: C. Rischpler et al., "Prospective	

Evaluation of 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake in Postischemic Myocardium by Simultaneous Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging as a Prognostic Marker of Functional Outcome,” (eng), Circulation. Cardiovascular imaging, vol. 9, no. 4, pp. e004316, 2016.....	49
Abbildung 14: Kurze Achse eines Patienten mit akutem inferioren Myokardinfarkt. Abbildung aus: C. Rischpler et al., “Prospective Evaluation of 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake in Postischemic Myocardium by Simultaneous Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging as a Prognostic Marker of Functional Outcome,” (eng), Circulation. Cardiovascular imaging, vol. 9, no. 4, pp. e004316, 2016.....	54
Abbildung 15: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität und der Entwicklung der Infarktgröße.....	60
Abbildung 16: Monocyte recruitment and healing outcome - a parabolic relationship? Abbildung aus: M. Nahrendorf, M. J. Pittet, and F. K. Swirski, “Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction,” (eng), Circulation, vol. 121, no. 22, pp. 2437–2445, 2010.....	61
Abbildung 17: Vergleich der absoluten Infarktgrößen.....	68
Abbildung 18: Gegenüberstellung der absoluten Infarktgröße.....	68
Abbildung 19: Entwicklung der absoluten Infarktgröße.....	69
Abbildung 20: Entwicklung der enddiastolischen myokardialen Masse.....	70
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen der initialen Infarktgröße und der Entwicklung der Ejektionsfraktion.....	70
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen der initialen Infarktgröße und der Entwicklung des enddiastolischen Volumens.....	71
Abbildung 23: Zusammenhang zwischen der initialen Infarktgröße und der Entwicklung des endsystolischen Volumens.....	71
Abbildung 24: Entwicklung der Ejektionsfraktion.....	72

Abbildung 25: Entwicklung des enddiastolischen Volumens	73
Abbildung 26: Entwicklung des endsystolischen Volumens.....	73
Abbildung 27: Zusammenhang zwischen der initialen Infarktgröße und der Entwicklung der Ejektionsfraktion.....	74
Abbildung 28: Zusammenhang zwischen der initialen Infarktgröße und der Entwicklung des enddiastolischen Volumens.....	74
Abbildung 29: Zusammenhang zwischen der initialen Infarktgröße und der Entwicklung des endsystolischen Volumens.....	75
Abbildung 30: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität im infarktfernen Myokard und der Entwicklung der Ejektionsfraktion	75
Abbildung 31: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität im infarktfernen Myokard und der Entwicklung des enddiastolischen Volumens .	76
Abbildung 32: Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität im infarktfernen Myokard und der Entwicklung des endsystolischen Volumens...	76

10 Literaturverzeichnis

- [1] P. G. Steg, S. K. James, D. Atar, L. P. Badano, C. Blömstrom-Lundqvist, M. A. Borger, C. Di Mario, K. Dickstein, G. Ducrocq, F. Fernandez-Aviles, A. H. Gershlick, P. Giannuzzi, S. Halvorsen, K. Huber, P. Juni, A. Kastrati, J. Knuuti, M. J. Lenzen, K. W. Mahaffey, M. Valgimigli, A. van 't Hof, P. Widimsky und D. Zahger, „ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation“ (eng), *European heart journal*, Jg. 33, Nr. 20, S. 2569–2619, 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.
- [2] Deutsche Herzstiftung und in Zusammenarbeit mit: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, „Deutscher Herzbericht 2018: Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland“, Jg. 2018, 2019.
- [3] R. S. Velagaleti, M. J. Pencina, J. M. Murabito, T. J. Wang, N. I. Parikh, R. B. D'Agostino, D. Levy, W. B. Kannel und R. S. Vasan, „Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction“ (eng), *Circulation*, Jg. 118, Nr. 20, S. 2057–2062, 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784215.
- [4] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, „Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. Langfassung. 3. Auflage, Version 1“.
- [5] S. Otsuki und M. Sabaté, „Drug-eluting stents and acute myocardial infarction: A lethal combination or friends?“ (eng), *World journal of cardiology*, Jg. 6, Nr. 9, S. 929–938, 2014, doi: 10.4330/wjc.v6.i9.929.

- [6] M. Nahrendorf, M. J. Pittet und F. K. Swirski, „Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction“ (eng), *Circulation*, Jg. 121, Nr. 22, S. 2437–2445, 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.916346.
- [7] M. G. Sutton und N. Sharpe, „Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy“ (eng), *Circulation*, Jg. 101, Nr. 25, S. 2981–2988, 2000.
- [8] G. Herold, *Innere Medizin 2013: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverl., 2013.
- [9] M. A. Ingersoll, R. Spanbroek, C. Lottaz, E. L. Gautier, M. Frankenberger, R. Hoffmann, R. Lang, M. Haniffa, M. Collin, F. Tacke, A. J. R. Habenicht, L. Ziegler-Heitbrock und G. J. Randolph, „Comparison of gene expression profiles between human and mouse monocyte subsets“ (eng), *Blood*, Jg. 115, Nr. 3, S. 9, 2010, doi: 10.1182/blood-2009-07-235028.
- [10] M. Hulsmans, F. Sam und M. Nahrendorf, „Monocyte and macrophage contributions to cardiac remodeling“ (eng), *Journal of molecular and cellular cardiology*, Jg. 93, S. 149–155, 2016, doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.015.
- [11] P. Dutta und M. Nahrendorf, „Monocytes in myocardial infarction“ (eng), *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, Jg. 35, Nr. 5, S. 1066–1070, 2015, doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304652.
- [12] M. Nahrendorf, F. K. Swirski, E. Aikawa, L. Stangenberg, T. Wurdinger, J.-L. Figueiredo, P. Libby, R. Weissleder und M. J. Pittet, „The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions“ (eng), *The Journal of experimental medicine*, Jg. 204, Nr. 12, S. 3037–3047, 2007, doi: 10.1084/jem.20070885.

- [13] P. Libby, „Inflammation in atherosclerosis“ (eng), *Nature*, Jg. 420, Nr. 6917, S. 868–874, 2002, doi: 10.1038/nature01323.
- [14] H. Tsujioka, T. Imanishi, H. Ikejima, A. Kuroi, S. Takarada, T. Tanimoto, H. Kitabata, K. Okochi, Y. Arita, K. Ishibashi, K. Komukai, H. Kataiwa, N. Nakamura, K. Hirata, A. Tanaka und T. Akasaka, „Impact of Heterogeneity of Human Peripheral Blood Monocyte Subsets on Myocardial Salvage in Patients with Primary Acute Myocardial Infarction“ (eng), *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 54, Nr. 2, S. 130–138, 2009, doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.021.
- [15] P. Dutta, G. Courties, Y. Wei, F. Leuschner, R. Gorbатов, C. S. Robbins, Y. Iwamoto, B. Thompson, A. L. Carlson, T. Heidt, M. D. Majmudar, F. Lasitschka, M. Etzrodt, P. Waterman, M. T. Waring, A. T. Chicoine, van der Laan, Anja M, H. W. M. Niessen, J. J. Piek, B. B. Rubin, J. Butany, J. R. Stone, H. A. Katus, S. A. Murphy, D. A. Morrow, M. S. Sabatine, C. Vinegoni, M. A. Moskowitz, M. J. Pittet, P. Libby, C. P. Lin, F. K. Swirski, R. Weissleder und M. Nahrendorf, „Myocardial infarction accelerates atherosclerosis“ (eng), *Nature*, Jg. 487, Nr. 7407, S. 325–329, 2012, doi: 10.1038/nature11260.
- [16] W. W. Lee, B. Marinelli, van der Laan, Anja M, B. F. Sena, R. Gorbатов, F. Leuschner, P. Dutta, Y. Iwamoto, T. Ueno, M. P. V. Begieneman, H. W. M. Niessen, J. J. Piek, C. Vinegoni, M. J. Pittet, F. K. Swirski, A. Tawakol, M. Di Carli, R. Weissleder und M. Nahrendorf, „PET/MRI of inflammation in myocardial infarction“ (eng), *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 59, Nr. 2, S. 153–163, 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.066.
- [17] C. D. Robinette und J. F. Fraumeni, „Splenuktomie und subsekuente Mortalität bei Veteranen des 1939-45 Krieges“ (eng), *Lancet (London, England)*, Jg. 2, Nr. 8029, S. 127–129, 1977.

- [18] P. Kellman und A. E. Arai, „Cardiac imaging techniques for physicians: late enhancement“ (eng), *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, Jg. 36, Nr. 3, S. 529–542, 2012, doi: 10.1002/jmri.23605.
- [19] K. C. Wu, E. A. Zerhouni, R. M. Judd, C. H. Lugo-Olivieri, L. A. Barouch, S. P. Schulman, R. S. Blumenthal und J. A. Lima, „Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction“ (eng), *Circulation*, Jg. 97, Nr. 8, S. 765–772, 1998, doi: 10.1161/01.CIR.97.8.765.
- [20] C. Rischpler, S. G. Nekolla, I. Dregely und M. Schwaiger, „Hybrid PET/MR Imaging of the Heart: Potential, Initial Experiences, and Future Prospects“, *Journal of Nuclear Medicine*, Jg. 54, Nr. 3, S. 402–415, 2013, doi: 10.2967/jnumed.112.105353.
- [21] V. Dilsizian und J. Narula, *Atlas of nuclear cardiology*, 3. Aufl. New York: Current Medicine Group, 2009.
- [22] S. G. Nekolla, A. Martinez-Moeller und A. Saraste, „PET and MRI in cardiac imaging: from validation studies to integrated applications“ (eng), *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 36 Suppl 1, S. 30, 2009, doi: 10.1007/s00259-008-0980-1.
- [23] C. Love, M. B. Tomas, G. G. Tronco und C. J. Palestro, „FDG PET of infection and inflammation“ (eng), *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, Jg. 25, Nr. 5, S. 1357–1368, 2005, doi: 10.1148/rg.255045122.
- [24] T. Higuchi, S. G. Nekolla, A. Jankaukas, A. W. Weber, M. C. Huisman, S. Reder, S. I. Ziegler, M. Schwaiger und F. M. Bengel, „Characterization of normal and infarcted rat myocardium using a combination of small-animal PET and clinical MRI“ (eng), *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, Jg. 48, Nr. 2, S. 288–294, 2007.

- [25] D. D. Anselm, A. H. Anselm, J. Renaud, H. L. Atkins, R. de Kemp, I. G. Burwash, K. A. Williams, A. Guo, C. Kelly, J. Dasilva, R. S. B. Beanlands und C. A. Glover, „Altered myocardial glucose utilization and the reverse mismatch pattern on rubidium-82 perfusion/F-18-FDG PET during the sub-acute phase following reperfusion of acute anterior myocardial infarction“ (eng), *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, Jg. 18, Nr. 4, S. 657–667, 2011, doi: 10.1007/s12350-011-9389-5.
- [26] P. G. Camici, S. K. Prasad und O. E. Rimoldi, „Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability“ (eng), *Circulation*, Jg. 117, Nr. 1, S. 103–114, 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702993.
- [27] J. H. F. Rudd, E. A. Warburton, T. D. Fryer, H. A. Jones, J. C. Clark, N. Antoun, P. Johnström, A. P. Davenport, P. J. Kirkpatrick, B. N. Arch, J. D. Pickard und P. L. Weissberg, „Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography“ (eng), *Circulation*, Jg. 105, Nr. 23, S. 2708–2711, 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000020548.60110.76.
- [28] J. Wykrzykowska, S. Lehman, G. Williams, J. A. Parker, M. R. Palmer, S. Varkey, G. Kolodny und R. Laham, „Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation“ (eng), *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, Jg. 50, Nr. 4, S. 563–568, 2009, doi: 10.2967/jnumed.108.055616.
- [29] Prof. Dr. med. Markus Schwaiger, „MRPET_07_Prüfplan vulPL_final_14022011“.
- [30] G. Delso, S. Furst, B. Jakoby, R. Ladebeck, C. Ganter, S. G. Nekolla, M. Schwaiger und S. I. Ziegler, „Performance measurements of the Siemens mMR integrated whole-body PET/MR scanner“ (eng), *Journal of nuclear*

- medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, Jg. 52, Nr. 12, S. 1914–1922, 2011, doi: 10.2967/jnumed.111.092726.
- [31] A. Drzezga, M. Souvatzoglou, M. Eiber, A. J. Beer, S. Furst, A. Martinez-Moller, S. G. Nekolla, S. Ziegler, C. Ganter, E. J. Rummeny und M. Schwaiger, „First clinical experience with integrated whole-body PET/MR: comparison to PET/CT in patients with oncologic diagnoses“ (eng), *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, Jg. 53, Nr. 6, S. 845–855, 2012, doi: 10.2967/jnumed.111.098608.
- [32] T. Ibrahim, S. G. Nekolla, N. Langwieser, C. Rischpler, P. Groha, K.-L. Laugwitz und M. Schwaiger, „Simultaneous positron emission tomography/magnetic resonance imaging identifies sustained regional abnormalities in cardiac metabolism and function in stress-induced transient midventricular ballooning syndrome: a variant of Takotsubo cardiomyopathy“ (eng), *Circulation*, Jg. 126, Nr. 21, S. 6, 2012, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.134346.
- [33] C. Rischpler, R. J. Dirschinger, S. G. Nekolla, H. Kossmann, S. Nicolosi, F. Hanus, S. van Marwick, K. P. Kunze, A. Meinicke, K. Gotze, A. Kastrati, N. Langwieser, T. Ibrahim, M. Nahrendorf, M. Schwaiger und K.-L. Laugwitz, „Prospective Evaluation of 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake in Postischemic Myocardium by Simultaneous Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging as a Prognostic Marker of Functional Outcome“ (eng), *Circulation. Cardiovascular imaging*, Jg. 9, Nr. 4, S. e004316, 2016, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004316.
- [34] A. Martinez-Moller, M. Souvatzoglou, G. Delso, R. A. Bundschuh, C. Chefd'hotel, S. I. Ziegler, N. Navab, M. Schwaiger und S. G. Nekolla, „Tissue classification as a potential approach for attenuation correction in whole-

- body PET/MRI: evaluation with PET/CT data“ (eng), *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, Jg. 50, Nr. 4, S. 520–526, 2009, doi: 10.2967/jnumed.108.054726.
- [35] J. Nuyts, G. Bal, F. Kehren, M. Fenchel, C. Michel und C. Watson, „Completion of a truncated attenuation image from the attenuated PET emission data“ (eng), *IEEE transactions on medical imaging*, Jg. 32, Nr. 2, S. 237–246, 2013, doi: 10.1109/TMI.2012.2220376.
- [36] A. M. Huber, S. O. Schoenberg, C. Hayes, B. Spannagl, M. G. Engelmann, W. M. Franz und M. F. Reiser, „Phase-sensitive inversion-recovery MR imaging in the detection of myocardial infarction“ (eng), *Radiology*, Jg. 237, Nr. 3, S. 854–860, 2005, doi: 10.1148/radiol.2373041483.
- [37] T. Ibrahim, T. Hackl, S. G. Nekolla, M. Breuer, M. Feldmair, A. Schomig und M. Schwaiger, „Acute myocardial infarction: serial cardiac MR imaging shows a decrease in delayed enhancement of the myocardium during the 1st week after reperfusion“ (eng), *Radiology*, Jg. 254, Nr. 1, S. 88–97, 2010, doi: 10.1148/radiol.09090660.
- [38] R. L. Wahl, H. Jacene, Y. Kasamon und M. A. Lodge, „From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors“ (eng), *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 50 Suppl 1, S. 122–150, 2009, doi: 10.2967/jnumed.108.057307.
- [39] van der Laan, Anja M, E. N. Ter Horst, R. Delewi, M. P. V. Begieneman, P. A. J. Krijnen, A. Hirsch, M. Lavaei, M. Nahrendorf, A. J. Horrevoets, H. W. M. Niessen und J. J. Piek, „Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir“ (eng), *European heart journal*, Jg. 35, Nr. 6, S. 376–385, 2014, doi: 10.1093/eurheartj/eh331.

- [40] T. Wollenweber, P. Roentgen, A. Schafer, I. Schatka, C. Zwadlo, T. Brunkhorst, G. Berding, J. Bauersachs und F. M. Bengel, „Characterizing the inflammatory tissue response to acute myocardial infarction by clinical multimodality noninvasive imaging“ (eng), *Circulation. Cardiovascular imaging*, Jg. 7, Nr. 5, S. 811–818, 2014, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.001689.
- [41] E. J. Kim, S. Kim, D. O. Kang und H. S. Seo, „Metabolic activity of the spleen and bone marrow in patients with acute myocardial infarction evaluated by 18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging“ (eng), *Circulation. Cardiovascular imaging*, Jg. 7, Nr. 3, S. 454–460, 2014, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001093.
- [42] J. T. Deichen, O. Prante, M. Gack, K. Schmiedehausen und T. Kuwert, „Uptake of 18Ffluorodeoxyglucose in human monocyte-macrophages in vitro“ (eng), *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, Jg. 30, Nr. 2, S. 267–273, 2003, doi: 10.1007/s00259-002-1018-8.
- [43] J.-Y. Paik, K.-H. Lee, Y. S. Choe, Y. Choi und B.-T. Kim, „Augmented 18F-FDG uptake in activated monocytes occurs during the priming process and involves tyrosine kinases and protein kinase C“ (eng), *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, Jg. 45, Nr. 1, S. 124–128, 2004.
- [44] E. J. Folco, Y. Sheikine, V. Z. Rocha, T. Christen, E. Shvartz, G. K. Sukhova, M. F. Di Carli und P. Libby, „Hypoxia but not inflammation augments glucose uptake in human macrophages: Implications for imaging atherosclerosis with 18fluorine-labeled 2-deoxy-D-glucose positron emission tomography“ (eng), *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 58, Nr. 6, S. 603–614, 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.044.

- [45] P. Camici, L. I. Araujo, T. Spinks, A. A. Lammertsma, J. C. Kaski, M. J. Shea, A. P. Selwyn, T. Jones und A. Maseri, „Increased uptake of 18F-fluorodeoxyglucose in postischemic myocardium of patients with exercise-induced angina“, *Circulation*, Jg. 74, Nr. 1, S. 81–88, 1986, doi: 10.1161/01.CIR.74.1.81.
- [46] M. Schwaiger, H. R. Schelbert, D. Ellison, H. Hansen, L. Yeatman, J. Vinten-Johansen, C. Selin, J. Barrio und M. E. Phelps, „Sustained regional abnormalities in cardiac metabolism after transient ischemia in the chronic dog model“, *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 6, Nr. 2, S. 336–347, 1985, doi: 10.1016/S0735-1097(85)80169-8.
- [47] H. Taegtmeyer und V. Dilsizian, „Imaging myocardial metabolism and ischemic memory“ (eng), *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*, 5 Suppl 2, S42-8, 2008, doi: 10.1038/ncpcardio1186.
- [48] S. Egert, N. Nguyen und M. Schwaiger, „Myocardial glucose transporter GLUT1: translocation induced by insulin and ischemia“ (eng), *Journal of molecular and cellular cardiology*, Jg. 31, Nr. 7, S. 1337–1344, 1999, doi: 10.1006/jmcc.1999.0965.
- [49] C. Richard Conti, „The stunned and hibernating myocardium: A brief review“, *Clin Cardiol*, Jg. 14, Nr. 9, S. 708–712, 1991, doi: 10.1002/clc.4960140903.
- [50] E. Braunwald und R. A. Kloner, „The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction“, *Circulation*, Jg. 66, Nr. 6, S. 1146–1149, 1982, doi: 10.1161/01.CIR.66.6.1146.
- [51] M. A. Pfeffer und E. Braunwald, „Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction“, *Circulation*, Jg. 81, Nr. 4, S. 1161–1172, 1990, doi: 10.1161/01.CIR.81.4.1161.

- [52] M. Saeed, G. Lund, M. F. Wendland, J. Bremerich, H.-J. Weinmann und C. B. Higgins, „Magnetic Resonance Characterization of the Peri-Infarction Zone of Reperfused Myocardial Infarction With Necrosis-Specific and Extracellular Nonspecific Contrast Media“, *Circulation*, Jg. 103, Nr. 6, S. 871–876, 2001, doi: 10.1161/01.CIR.103.6.871.
- [53] P. M. Ridker, J. G. MacFadyen, B. M. Everett, P. Libby, T. Thuren, R. J. Glynn, J. Kastelein, W. Koenig, J. Genest, A. Lorenzatti, J. Varigos, P. Siostrzonek, P. Sinnaeve, F. Fonseca, J. Nicolau, N. Gotcheva, H. Yong, M. Urina-Triana, D. Milicic, R. Cifkova, R. Vettus, S. D. Anker, A. J. Manolis, F. Wyss, T. Forster, A. Sigurdsson, P. Pais, A. Fucili, H. Ogawa, H. Shimokawa, I. Veze, B. Petrauskiene, L. Salvador, J. H. Cornel, T. O. Klemsdal, F. Medina, A. Budaj, L. Vida-Simiti, Z. Kobalava, P. Otasevic, D. Pella, M. Lainscak, K.-B. Seung, P. Commerford, M. Dellborg, M. Donath, J.-J. Hwang, H. Kultursay, M. Flather, C. Ballantyne, S. Bilazarian, W. Chang, C. East, L. Forgosh, B. Harris und M. Ligueros, „Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial“, *The Lancet*, Jg. 391, Nr. 10118, S. 319–328, 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3.
- [54] P. M. Ridker, B. M. Everett, T. Thuren, J. G. MacFadyen, W. H. Chang, C. Ballantyne, F. Fonseca, J. Nicolau, W. Koenig, S. D. Anker, J. J. P. Kastelein, J. H. Cornel, P. Pais, D. Pella, J. Genest, R. Cifkova, A. Lorenzatti, T. Forster, Z. Kobalava, L. Vida-Simiti, M. Flather, H. Shimokawa, H. Ogawa, M. Dellborg, P. R. F. Rossi, R. P. T. Troquay, P. Libby und R. J. Glynn, „Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease“ (eng), *The New England journal of medicine*, Jg. 377, Nr. 12, S. 1119–1131, 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1707914.

- [55] M. J. van Amerongen, M. C. Harmsen, N. van Rooijen, A. H. Petersen und van Luyn, Marja J A, „Macrophage depletion impairs wound healing and increases left ventricular remodeling after myocardial injury in mice“ (eng), *The American journal of pathology*, Jg. 170, Nr. 3, S. 818–829, 2007, doi: 10.2353/ajpath.2007.060547.
- [56] Y. Maekawa, T. Anzai, T. Yoshikawa, Y. Asakura, T. Takahashi, S. Ishikawa, H. Mitamura und S. Ogawa, „Prognostic significance of peripheral monocytosis after reperfused acute myocardial infarction: A possible role for left ventricular remodeling“, *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 39, Nr. 2, S. 241–246, 2002, doi: 10.1016/S0735-1097(01)01721-1.
- [57] P. Panizzi, F. K. Swirski, J.-L. Figueiredo, P. Waterman, D. E. Sosnovik, E. Aikawa, P. Libby, M. Pittet, R. Weissleder und M. Nahrendorf, „Impaired infarct healing in atherosclerotic mice with Ly-6C(hi) monocytosis“ (eng), *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 55, Nr. 15, S. 1629–1638, 2010, doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.089.
- [58] S. Deftereos, G. Giannopoulos, C. Angelidis, N. Alexopoulos, G. Filippatos, N. Papoutsidakis, G. Sianos, J. Goudevenos, D. Alexopoulos, V. Pyrgakis, M. W. Cleman, A. S. Manolis, D. Tousoulis und J. Lekakis, „Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study“ (eng), *Circulation*, Jg. 132, Nr. 15, S. 1395–1403, 2015, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611.
- [59] I. M. Seropian, S. Toldo, B. W. van Tassell und A. Abbate, „Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction“ (eng), *Journal of the American College of Cardiology*, Jg. 63, Nr. 16, S. 1593–1603, 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.014.
- [60] A. Abbate, B. W. van Tassell, G. Biondi-Zoccai, M. C. Kontos, J. D. Grizzard, D. W. Spillman, C. Oddi, C. S. Roberts, R. D. Melchior, G. H. Mueller, N. A.

Abouzaki, L. R. Rengel, A. Varma, M. L. Gambill, R. A. Falcao, N. F. Voelkel, C. A. Dinarello und G. W. Vetrovec, „Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study“ (eng), *The American journal of cardiology*, Jg. 111, Nr. 10, S. 1394–1400, 2013, doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.287.

[61] A. Naranjo, T. Sokka, M. A. Descalzo, J. Calvo-Alen, K. Horslev-Petersen, R. K. Luukkainen, B. Combe, G. R. Burmester, J. Devlin, G. Ferraccioli, A. Morelli, M. Hoekstra, M. Majdan, S. Sadkiewicz, M. Belmonte, A.-C. Holmqvist, E. Choy, R. Tunc, A. Dimic, M. Bergman, S. Toloza und T. Pincus, „Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study“ (eng), *Arthritis research & therapy*, Jg. 10, Nr. 2, S. R30, 2008, doi: 10.1186/ar2383.

[62] D. B. Crittenden, R. A. Lehmann, L. Schneck, R. T. Keenan, B. Shah, J. D. Greenberg, B. N. Cronstein, S. P. Sedlis und M. H. Pillinger, „Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout“ (eng), *The Journal of rheumatology*, Jg. 39, Nr. 7, S. 1458–1464, 2012, doi: 10.3899/jrheum.111533.