## Technische Universität München

I. Medizinische Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz)

## Bestimmung des Anteils an gefährdetem, infarziertem und gerettetem Myokard mit kontrastmittelverstärkter Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) in der Frühphase nach reperfundiertem Myokardinfarkt - Vergleich mit Myokardszintigraphie (SPECT)

**Bertram Jehs** 

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:	UnivProf. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation:	1. apl. Prof. Dr. Tareq Ibrahim
	2. UnivProf. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 16.12.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.09.2016 angenommen.

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsve	rzeichnis	4
Abkürzu	ıgsverzeichnis	6
1 Einl	eitung	8
1.1	Pathophysiologie bei akutem Myokardinfarkt	8
1.2	Reperfusionsstrategien bei akutem Myokardinfarkt	11
1.3	Szintigraphische Bildgebung bei akutem Myokardinfarkt	12
1.4	MRT-Bildgebung bei akutem Myokardinfarkt	13
2 Mate	rial und Methoden	17
2.1	Geschichte der Magnetresonanztomographie (MRT)	17
2.2	Prinzip der Magnetresonanztomographie (MRT)	17
2.2.1	Kernspin	17
2.2.2 Externes Magnetfeld		18
2.2.3	Anregung	19
2.2.4	Relaxation	20
2.3	MRT-Sequenzen	21
Invers	ion-Recovery-Sequenz	21
2.4	MRT - Kontrastmittel (KM)	23
2.4.1	Gadoliniumhaltige extrazelluläre Kontrastmittel	23
2.4.2 Kontrastmittelkinetik bei akutem Myokardinfarkt 24		24
2.5	Patientenkollektiv	25
2.5.1	Einschlusskriterien	25
2.5.2	Ausschlusskriterien	25
2.5.3	Koronarangiographie	26
2.6	Myokardszintigraphie (SPECT) – Untersuchung und Analyse	26
2.7	Magnetresonanztomographie (MRT)	27
2.7.1	MRT-Untersuchung	27
2.7.2	MRT-Analyse	28
2.7	.2.1 Qualitative MRT-Analyse	28
2.7	.2.2 Quantitative MRT-Analyse	31

	2.7.2	.3 Intraobservervariabilität	34
	2.7.2	.4 Interobservervariabilität	34
2.	8 S	atistische Analyse	34
3	Ergeb	nisse	35
3.	1 P	atientencharakteristika	35
3.	2 N	lyokardszintigraphie (SPECT)	39
3.	3 N	agnetresonanztomographie (MRT)	40
	3.3.1	Qualitative Analyse	40
	3.3.2	Quantitative Analyse	41
	3.3.2	.1 Intraobservervariabilität	42
	3.3.2	.2 Interobservervariabilität	44
3.	4 V	ergleich zwischen SPECT und MRT	46
	3.4.1	Gefährdetes Myokard	48
	3.4.2	Infarktgröße	50
	3.4.3	Gerettetes Myokard	52
3.	5 S	ıbgruppenanalyse	54
	3.5.1	Transmuralität - Subgruppenanalyse	54
	3.5.1	.1 Transmurale Infarktausdehnung	54
	3.5.1	.2 Nicht-transmurale Infarktausdehnung	57
	3.5.2	Infarktgröße - Subgruppenanalyse	59
	3.5.2	.1 Große Myokardinfarkte	59
	3.5.2	.2 Kleine Myokardinfarkte	61
4	Disku	ssion	64
5	Zusan	nmenfassung	74
Lite	raturv	erzeichnis	75
Abb	ildung	sverzeichnis	82
Tab	ellenve	rzeichnis	84
Dan	ksagu	ng	85
Ehr	enwör	liche Erklärung	86

# Abkürzungsverzeichnis

\_\_\_\_\_

<sup>99m</sup> Tc-sestamibi	99mTc-Hexakis-2-Methoxyisobutyl-Isonitril
AMI	akuter Myokardinfarkt
CCS	Klassifikation nach der Canadian Cardiovascular Society
СК	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase (Myokardtyp)
DTPA	Diethylentriaminpentaacetat
EKG	Elektrokardiogramm
Gd	Gadolinium
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HF-Impuls	Hochfrequrenzimpuls
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
KM-MRT	kontrastmittelunterstützte Magnetresonanztomographie
I	Liter
LV	linker Ventrikel
m	Meter
Max.	Maximum
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
min	Minute
Min.	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter

mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
NSTEMI	nicht-ST-Hebungsinfarkt
	(non-ST-segment elevation myocardial infarction)
NYHA	Klassifikation nach der New York Heart Association
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
S	Sekunde
SPECT	single photon emission computed tomography
STEMI	ST-Hebungsinfarkt (ST-segment elevation myocardial infarction)
т	Tesla
ТЕ	Echozeit
ті	Inversionszeit
ТІМІ	angiographische Einteilung der Koronarperfusion ("thrombolysis
	in myocardial infarction")
TR	Repititionszeit
U	Units

## 1 Einleitung

Zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahre 2013 zählen mit gut 1/3 aller Sterbefälle (39,7%) Krankheiten des Herz-/ Kreislaufsystems. Das am häufigsten zum Tode führende Krankheitsbild stellt dabei die chronisch ischämische Herzkrankheit gefolgt vom akuten Myokardinfarkt dar (Statistisches Bundesamt 2014).

Eine myokardiale Ischämie entsteht durch eine Diskrepanz zwischen dem myokardialen Sauerstoffbedarf und dem, durch die koronare Durchblutung bereitgestelltem Sauerstoffangebot (Schaper 1971).

## 1.1 Pathophysiologie bei akutem Myokardinfarkt

Durch eine Stenose oder einen Verschluss eines Koronargefäßes kommt es im Versorgungsgebiet dieser Arterie zu einer verminderten Durchblutung. Beträgt die Verschlusszeit und damit die Ischämiedauer weniger als 20 Minuten, kommt es zu einer ausgedehnten, postischämischen Dysfunktion von vitalem Gewebe und somit zu einer "Betäubung" des Myokards ("stunned myocardium"). Erfolgt Blutflusses die Wiederherstellung des durch Beseitigung des Gefäßverschlusses, kann dieses Gewebe seine Funktion wieder aufnehmen. Dies kann jedoch mit einer Verzögerung von mehreren Tagen einhergehen (Braunwald, Kloner 1982). Myokardgewebe im Versorgungsgebiet einer verschlossenen Koronararterie kann durch eine Reperfusionstherapie gerettet und somit vor einer irreversiblen Schädigung bewahrt werden. Bei einer Okklusionsdauer länger als 40 Minuten beginnt das Gewebe zu nekrotisieren und ist irreversibel geschädigt (Reimer, Lowe et al. 1977). Dieses Herzmuskelareal verliert somit seine Kontraktionsfähigkeit, im Verlauf kommt es Ausbildung einer Infarktnarbe. Der irreversible ischämische zur

#### 1 Einleitung

Gewebeschaden des Myokardgewebes beginnt wie im Tiermodell von Reimer et al. erforscht subendokardial in der sog. "letzten Wiese" und breitet sich als Wellenfront innerhalb von ca. sechs Stunden von subendokardial nach subepikardial aus ("wavefront"-Phänomen). Nach 6-24 Stunden hat sich die Nekrose durch alle Schichten des Myokards, also transmural ausgebreitet (Reimer, Lowe et al. 1977) (siehe Abbildung 1).

Eine Ausbreitung der Infarktzone in lateraler Richtung wird im Tiermodell mit fortschreitender Ischämiezeit nur in sehr geringfügigem Maße beobachtet (Reimer und Jennings 1979; Gerber 2007). Somit ist die Infarktgröße nach der "wavefront-Theorie" hauptsächlich von der Infarktausbreitung von subendokardial nach subepikardial abhängig. Das Ausmaß des Myokardinfarktes wird demzufolge nicht nur vom Versorgungsgebiet der verschlossenen Koronararterie bestimmt, sondern auch von der Ischämiedauer, die die transmurale Ausdehnung beeinflusst (Sandstede 2003).

Durch eine Koronarintervention mit Wiedereröffnung der verschlossenen Arterie lässt sich die Ausbreitung der Nekrose vor allem in transmuraler Ausdehnung einschränken. Potentiell gefährdetes Herzmuskelgewebe kann vor dem endgültigen Zelluntergang geschützt werden. Der größte Anteil des zu rettenden Herzmuskelgewebes befindet sich subepikardial (Reimer und Jennings 1979). Die Patienten profitieren von einer Reperfusionstherapie bei akutem Myokardinfarkt in erster Linie durch die Rettung des potentiell gefährdeten Myokardgewebes bzw. durch das Aufhalten des transmuralen Infarktzuwachses (Braunwald 1989).



## Abbildung 1

Schema eines Kurzachsenschnittes des linken Ventrikels mit KM-Anreicherung im MRT (Infarktareal) und eingezeichnetem gefährdeten Myokardanteil. Die Ausbreitung des Myokardinfarktes von subendokardial nach subepikardial (→) erfolgt gemäß des "wavefront"-Phänomens.

### 1.2 Reperfusionsstrategien bei akutem Myokardinfarkt

Zur Wiederherstellung des koronaren Blutflusses diente in den 70-er und 80-er Jahren eine periphere bzw. intrakoronare Lysetherapie mit Fibrinolytika wie z.B. Streptokinase (Rentrop, Blanke et al. 1979; Mayer, Story et al. 1984). Eine effektivere Therapie stellt seit den 90-er Jahren die mechanische Reperfusion durch Dilatation der Koronarstenosen /-verschlüsse mittels Herzkatheteruntersuchung im Rahmen einer Koronarangiographie dar; perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) genannt (Keeley, Boura 2003). Hierbei besteht die Möglichkeit die PTCA mit einer et al. Stentimplantation und Gabe von Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren zu kombinieren um den Verschluss bzw. die Engstelle langfristig offen zu halten und die Infarktgröße bzw. das Reinfarktrisiko zu verringern (Schömig, Kastrati et al. 2000; Kastrati, Mehilli et al. 2002).

Durch vollständige Wiedereröffnung des betroffenen Gefäßes lässt sich im Vergleich zum Fortbestehen von Reststenosen nach Thrombolysetherapie ein größerer Anteil an Herzmuskelgewebe retten (Laster, O'Keefe et al. 1996).

Um einen möglichst großen Anteil an gefährdetem Myokard zu retten, sollte die Reperfusionstherapie innerhalb der ersten zwei Stunden nach akutem Gefäßverschluss erfolgen (Boersma, Maas et al. 1996; Milavetz, Giebel et al. 1998).

Eine wichtige Einflussgröße auf das Mortalitätsrisiko des Patienten bei akuten Myokardinfarkt nach Reperfusionstherapie ist das Ausmaß der Infarktnarbe. Nicht nur die Größe des irreversibel geschädigten Herzmuskelgewebes, sondern auch der gerettete Myokardanteil lässt Rückschlüsse auf das Mortalitätsrisiko der Patienten zu. Weiterhin lässt sich anhand des geretteten Herzmuskelgewebes die Effektivität einer Reperfusionstherapie beurteilen und bewerten (Ndrepepa, Mehilli et al. 2004).

## 1.3 Szintigraphische Bildgebung bei akutem Myokardinfarkt

Um die Infarktgröße nach einer Intervention beurteilen zu können, wird als etabliertes und klinisch häufig eingesetztes Verfahren, die "single photon emission computed tomography" (SPECT) mit <sup>99m</sup>Tc-Hexakis-2-Methoxyisobutyl-Isonitril (<sup>99m</sup>Tc-sestamibi) als Radiopharmakon angewendet (Gibbons, Miller et al. 2000).

Die Aufnahme und somit Anreicherung des lipophilen Moleküls <sup>99m</sup>Tc-sestamibi in eine Herzmuskelzelle erfordert eine intakte Zellmembran sowie eine vollständige mitochondriale Funktion, wie es bei vitalen Zellen gegeben ist (Piwnica-Worms, Kronauge et al. 1990; Patel, Beller 2006). Die Anreicherung von <sup>99m</sup>Tc-sestamibi ist ebenfalls vom Blutfluss abhängig. Somit repräsentiert der radioaktive Tracer zum einen die Durchblutung und zum anderen die Vitalität der Zellen (Maes, Borgers et al. 1997; Patel, Beller 2006). Ein fehlendes Signal in der SPECT-Untersuchung wird demnach als avitales bzw. nicht-perfundiertes Myokardgewebe identifiziert. Vitales, perfundiertes Gewebe stellt sich hingegen als Signalanhebung dar.

<sup>99m</sup>Tc-sestamibi wird in Abhängigkeit der regionalen Durchblutung schnell vom Herzmuskelgewebe aufgenommen und im Verlauf nur sehr langsam ausgewaschen. Eine Umverteilung des <sup>99m</sup>Tc-sestamibi findet nur in minimalem Ausmaß statt (Okada, Glover et al. 1988). Dies ermöglicht es, um mehrere Stunden verzögerte Bilder zu generieren, welche die Informationen über den Durchblutungs-/Vitalitätszustand des Myokards zum Zeitpunkt der Gabe des Tracers beinhalten (Gibbons, Verani et al. 1989). Klinisch bedeutet dies, dass der Patient nach Injektion von 99mTc-sestamibi ohne Verzögerung einer Reperfusionstherapie unterzogen werden kann. Nach abgeschlossener Koronarintervention kann nun in stabilem Zustand des Patienten die Bildgebung das akute Infarktgeschehen erfolgen. um SO bzw. das gefährdete Myokardgewebe beurteilen zu können. Erfolgt eine zweite SPECT-Untersuchung mit erneuter Tracergabe mehrere Tage nach erfolgter Reperfusionstherapie, kann die endgültige Größe der Infarktnarbe beurteilt

#### 1 Einleitung

werden. Durch Vergleich beider Untersuchungen kann der Umfang des reperfundierten und somit geretteten Gewebes abgeschätzt werden (De Coster, Wijns et al. 1990). Wird die Größe des gefährdeten Myokards und die Größe der irreversiblen Infarktnarbe bestimmt, kann mittels Differenz beider Größen der Anteil an gerettetem Herzmuskelgewebe berechnet werden (Ndrepepa, Mehilli et al. 2004; Bauer, Mehilli et al. 2009).

Nicht-transmurale bzw. sehr kleine, subendokardial gelegene Infarkte können von der SPECT-Bildgebung schlecht identifiziert werden (Wagner, Mahrholdt et al. 2003). Eine mögliche Erklärung ist die relativ geringe örtliche Auflösung von SPECT-Aufnahmen, die ca. 10 x 10 x 10 mm beträgt (Kuikka, Yang et al. 1998; Ibrahim, Bulow et al. 2007). Das entspricht in etwa der Herzwanddicke und ermöglicht nur eine relativ schlechte Differenzierung von kleineren Arealen innerhalb der Myokardwand. Desweiteren kann die Infarktlokalisation die Bildgebung beeinflussen. Abschwächungsartefakte treten z.B. im Hinterwandbereich auf (Ibrahim, Bulow et al. 2007).

Bei einer SPECT-Untersuchung werden radioaktive Tracer verwendet, die ionisierende Strahlen emittieren. <sup>99m</sup>Tc-sestamibi setzt Gammastrahlen frei, denen der Patient und das Personal exponiert ist (Schicha 2007).

## 1.4 MRT-Bildgebung bei akutem Myokardinfarkt

Ein relativ neues Verfahren in der Bildgebung des Herzens und Bestimmung der Infarktnarbe stellt die kontrastmittelunterstützte Magnetresonanztomografie (KM-MRT) dar. Die KM-MRT kann die Größe, die Lokalisation und die transmurale Ausdehnung einer myokardialen Nekrose innerhalb der Herzwand abschätzen (Wu, Judd et al. 2001; Ibrahim, Nekolla et al. 2005). Zum einen bietet sie eine relativ hohe örtliche Auflösung, zum anderen werden bei diesem Untersuchungsverfahren keine ionisierenden Strahlen eingesetzt. Zur Durchführung der KM-MRT werden als Kontrastmittel meist Gadolinium-Chelate eingesetzt. Es handelt sich um ein extrazelluläres Kontrastmittel, welches nach intravenöser Injektion vom Blutpool in das Gewebeinterstitium diffundiert und keine Zellmembran durchdringt. Nach einigen Minuten diffundiert das Kontrastmittel zurück in die Blutbahn und wird über die Nieren ausgeschieden. Extrazelluläre Kontrastmittel könnnen sich nur im Intrazellularraum anreichern, wenn ein Defekt der Zellmembran vorliegt. (Croisille, Revel et al. 2006). Durch die Anreicherung im infarzierten myokardialen Gewebe und dem Konzentrationsanstieg des Gadolinium-Chelates, kommt es zu einem Signalanstieg in T1-gewichteten MRT-Aufnahmen (Pereira, Prato et al. 2001; Vogel-Claussen, Rochitte et al. 2006). Eine Ansammlung des Kontrastmittels findet bei akuten und chronischen Myokardinfarkten im ischämisch irreversibel geschädigten, nekrotischen Areal statt (Rehwald, Fieno et al. 2002). Gewebe, welches keinen nekrotischen Defekt aufweist, führt nicht zu einer Anreicherung des verwendeten KM. Durch Einsatz des KM-MRT kann zwischen irreversibel und reversibel geschädigtem Herzmuskelgewebe differenziert werden (Kim, Fieno et al. 1999). Um die Infarktgröße bestmöglich bestimmen zu können, sollte die kardiale KM-MRT Aufnahme 20-30 Minuten nach i.v. Kontrastmittelapplikation erfolgen. Zu frühe Untersuchungen nach KM-Injektion führen zu einer deutlichen Überschätzung der Infarktgröße (Oshinski, Yang et al. 2001). Eine hohe Signalintensität des Infarktgebietes und ein sehr guter Kontrast bestehen bei einer T1 gewichteten MRT-Aufnahme ca. 20 Minuten nach i.v. KM-Applikation (Ibrahim, Nekolla et al. 2005).

Erfolgt die KM-MRT Untersuchung eine Woche nach akutem Herzinfarkt, bietet sie die Möglichkeit einer präzisen Beurteilung des Ausmaßes der endgültigen Infarktnarbe (Ibrahim, Hackl et al. 2010). Durch eine Auflösung der KM-MRT von ca. 1,4 x 1,4 mm in der Abbildungsebene kann die Dicke der Herzwand mit ca. 5-10 Pixeln dargestellt werden (Ibrahim, Bulow et al. 2007). Dies führt zu einer Darstellung der Myokardwand mit höherer räumlicher Auflösung als es mit SPECT möglich ist. Die Erfassung transmuraler Infarkte ist sowohl mittels SPECT als auch KM-MRT vergleichbar gut möglich. Subendokardiale Infarkte,

#### <u>1 Einleitung</u>

welche durch die SPECT-Bildgebung nicht oder nur schlecht erfasst werden, können unter Verwendung der KM-MRT erkannt und bestimmt werden. Im Tierversuch wurden subendokardial gelegene Infarkte, die mit Hilfe der KM-MRT erfasst wurden, histologisch entsprechend bestätigt (Wagner, Mahrholdt et al. 2003; Gibbons, Valeti et al. 2004).

Aufgrund einer sehr hohen Reproduzierbarkeit und der Möglichkeit kleine subendokardiale Infarkte unabhängig ihrer Lokalisation sichtbar zu machen, ist die KM-MRT zur Infarktgrößenbestimmung sehr gut geeignet und besitzt einen hohen diagnostischen Wert (Thiele, Kappl et al. 2006; Ibrahim, Bulow et al. 2007).

Gegenwärtige Reperfusionstherapien sind sehr effektiv und haben immer kleinere Infarktausdehnungen zur Folge. Die KM-MRT kann eine wichtige Rolle spielen, um in klinischen Studien die Effektivität der Rekanalisierungsverfahren zu beurteilen (Ibrahim, Bulow et al. 2007). Kontrastmittelunterstütze MRT kann kleine subendokardiale Infarkte erkennen und zwischen diesen und subepikardial erhaltenem, vitalem Gewebe differenzieren. Durch die Messung des supepikardial erhaltenen, vitalen Myokardgewebes könnte potentiell eine Bestimmung des gefährdeten und letztlich durch die Reperfusionstherapie geretteten Myokardgewebes erfolgen (Christian 2006).

In der radiologisch-kardiologisch bildgebenden Infarktdiagnostik sind unter anderem die folgenden Begriffe von Bedeutung. Das "gefährdete Myokard" (Area at Risk) charakterisiert das Herzmuskelgewebe, welches durch den Koronargefäßverschluss bedroht ist und potentiell nekrotisch wird. Die endgültige "Infarktnarbe" stellt nach erfolgter Koronarintervention die tatsächlich verbleibende, endgültige Myokardnekrose dar. Das "gerettete Myokard" (Salvage) beschreibt jenes Herzmuskelgewebe, welches durch die Intervention und den wiederhergestellten Blutfluss in der betroffenen Koronararterie gerettet wurde und nicht in einer Infarktnarbe untergeht.

Es gibt verschiedene Ansätze diese Größen zu bestimmen. Goldstandard ist die SPECT-Bildgebung. Hier besteht die Möglichkeit eine SPECT im Akutstadium nach erfolgter Intervention und eine weitere SPECT nach einer Woche anzufertigen. Somit lässt sich das gefährdete Myokard, die endgültige Infarktgröße und das gerettete Myokard ermitteln (Gibbons, Verani et al. 1989; De Coster, Wijns et al. 1990; Kastrati, Mehilli et al. 2002).

Ein weiterer Ansatz ist die MRT-Bildgebung unter Verwendung zweier MRT-Techniken. Zur Bestimmung des gefährdeten Myokards erfolgt zur Darstellung des Myokardödems eine T2-gewichtete MRT-Bildgebung im Akutstadium nach Koronarintervention. Mittels T1-gewichteter, kontrastmittelunterstützter MRT-Bildgebung wird im Verlauf nach der Therapie die verbleibende, endgültige Infarktnarbe bestimmt (Aletras, Tilak et al. 2006; Friedrich, Abdel-Aty et al. 2008; Carlsson, Ubachs et al. 2009; Hadamitzky, Langhans et al. 2013). Die T2-Bildgebung ist aber relativ artefaktanfällig und ist aufgrund des geringen Kontrastes oft schwierig zu bewerten.

Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit zur Bestimmung des gefährdeten Myokards, der Infarktnarbe und des geretteten Myokards die Verwendung nur einer MRT-Technik (late enhancemet) unter Anwendung eines speziellen Algorithmus gemäß der endocardial surface area Methode untersucht (Ubachs et al. 2010). Hierbei wird eine Woche nach erfolgter Koronarintervention nur eine kontrastmittelunterstützte T1-MRT-Untersuchung durchgeführt um die verbleibende Infarktgröße zu bestimmen. Ein spezieller Algorithmus wird verwendet, um retrospektiv die Größe des gefährdeten Myokards im Akutstadium zu ermitteln um somit das gerettete Myokard berechnen zu können. In der Literatur gibt es bis dato keinen Vergleich mit dem klinischen Goldstandard der Szintigraphie.

Ziel dieser Arbeit war die Bestimmung der endgültigen Infarktnarbe, des subepikardial erhaltenen bzw. vitalen Myokardgewebes als Maß für den Anteil an gefährdetem Myokard und die Beurteilung des Anteils an gerettetem Myokardgewebe basierend auf einer kontrastverstärkten MRT-Aufnahme in der Frühphase eine Woche nach Myokardinfarkt im Vergleich zum SPECT bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und erfolgreicher mechanischer Reperfusionstherapie.

## 2 Material und Methoden

## 2.1 Geschichte der Magnetresonanztomographie (MRT)

Das Prinzip der magnetischen Resonanz von Atomkernen, welches die Grundlage der Magnetresonanztomographie (MRT) darstellt, wurde 1946 von F. Bloch und G.M. Purcell entdeckt. P.C. Lauterbur gelang es 1974 die ersten MRT-Schnittbilder einer Maus herzustellen. 1977 stellte P. Mansfield einen MRT-Körperscan eines menschlichen Brustkorbes dar (Laubenberger 1999).

Zunehmend gelang es, die Aufnahmezeiten zu verkürzen. Durch diese Optimierung der Aufnahmezeiten ist es möglich geworden, Bilder von Thorax und Abdomen in einer Atemanhaltephase bis hin zu Bildern von sich kontinuierlich bewegenden Organen, wie z.B. dem Herzen anzufertigen (Radeleff 2006).

## 2.2 Prinzip der Magnetresonanztomographie (MRT)

#### 2.2.1 Kernspin

Atomkerne, die aus einer ungeraden Anzahl an Nukleonen bestehen, haben einen Gesamtdrehimpuls (Kernspin), der ein quantenmechanisches Phänomen darstellt und vereinfacht als Rotation des Kerns um die eigene Achse angesehen werden kann. Durch den Spin bewegte elektrische Ladung führt zur Entstehung eines elektromagnetischen Feldes. Dieses magnetische Moment ist vergleichbar mit einem kleinen Stabmagneten. Da der Wasserstoffkern aus einem einzelnen Proton, also einer ungeraden Zahl an Nukleonen besteht und im menschlichen Körper reichlich in Gewebewasser und Fett vorkommt, dient der MRT-Bildgebung fast ausschließlich der Wasserstoffkern (Laubenberger 1999; Radeleff 2006).

#### 2.2.2 Externes Magnetfeld

Legt man nun ein äußeres, statisches Magnetfeld ( $B_0$  in z-Richtung, siehe Abbildung 2) an, so ordnen sich die magnetischen Dipolmomente der Protonen, die sonst regellos orientiert sind entlang dieses Feldes. Die Anordnung kann entweder in gleicher- oder entgegengesetzter Richtung zu  $B_0$  erfolgen. Hierbei bewegen sich die Protonen nicht nur um ihre eigene Spin-Achse, sondern rotieren zusätzlich um die Achse des externen Magnetfeldes (Präzessionsbewegung).



#### Abbildung 2

Präzessionsbewegung eines Wasserstoffkerns in einem externen Magnetfeld  $B_0$  (nach Schnackenburg 2005 a).

Diese Präzessionsbewegung erfolgt mit der Larmorfrequenz bzw. Präzessionsfrequenz (siehe Tabelle 1). Diese ist proportional zur Stärke des äußeren Magnetfeldes B<sub>0</sub> (Schnackenburg 2005 a; Radeleff 2006).

## **Larmorfrequenz:** $\omega = \gamma * B_0$

ω: Präzessionsfrequenz [in Hertz (Hz)]

B<sub>0</sub>: Stärke des externen Magnetfeldes [in Tesla (T)]

 $\gamma$ : gyromagnetisches Verhältnis (kernspeziefische Konstante, für Protonen gilt:  $\gamma = 42,6$  MHz/T)

#### Tabelle 1

Formel der Larmorfrequenz.

#### 2.2.3 Anregung

Erst ein Auslenken der Protonen aus der Längsachse, die parallel zu B<sub>0</sub> ist, ermöglicht eine Messung und somit eine Bilderzeugung.

Um Energie auf die Protonen zu übertragen wird ein Hochfrequenz-Impuls (HF-Impuls) eingestrahlt, welcher senkrecht auf B<sub>0</sub> steht. Durch diese Energieübertragung wird die Auslenkung aus der Gleichgewichtslage ermöglicht. Die Dauer und die Stärke des HF-Impulses beeinflussen den Auslenkungswinkel.

Der entstehende magnetische Vektor kann in eine longitudinale  $M_Z$ -Komponente parallel zu  $B_0$  und in eine transversale  $M_{XY}$ -Komponente quer zu  $B_0$  zerlegt werden. Die Transversalkomponente rotiert mit der Larmorfrequenz um die z-Achse in der xy-Ebene. Wird die Längsmagnetisierung durch den HF-Impuls komplett in eine Transversalmagnetisieung (senkrecht zu  $B_0$ ) überführt, bezeichnet man dies als 90°-Puls (Schnackenburg 2005 a).

#### 2.2.4 Relaxation

Nach Beendigung des HF-Impulses kehrt das System in den Ausgangszustand vor dem HF-Impuls zurück. Dieser ist energetisch günstiger.

Bei dem ersten, meist schnelleren Prozess führen kleine Inhomogenitäten des Magnetfeldes durch Wechselwirkungen der Protonen untereinander (Spin-Spin-Relaxation) zu einer Dephasierung bzw. Auffächerung der Transversalkomponente und somit zu einer exponentiellen Abnahme der Querbzw. Transversalmagnetisierung M<sub>XY</sub>. Die Zeit, in der die Transversalmagnetisierung M<sub>XY</sub> auf 37 % des Wertes abfällt, der zum Zeitpunkt des HF-Impulses herrschte. wird T2-Zeit genannt (transversale Relaxationszeit). Anders ausgedrückt: Die Zeit, in der 63 % der durch den HF-Impuls erzeugten Magnetisierung abgeklungen sind, wird T2-Zeit genannt.

Die Energie, die von den Protonen während des HF-Impulses aufgenommen wurde, wird nun in einem zweiten Prozess an ihre Umgebung abgegeben (Spin-Gitter-Relaxation). Direkt nach einem 90°-Impuls ist die Longitudinalkomponente gleich Null. Diese baut sich nach Ende des HF-Impulses exponentiell auf.

Die Zeit, in der die longitudinale Magnetisierung  $M_Z$  auf 63 % des Wertes vor dem HF-Impuls ansteigt, wird T1-Zeit genannt (longitudinale Relaxationszeit).

T2 ist in der Regel kürzer als T1. So beträgt bei 1,5 Tesla die T2-Zeit für Lebergewebe 43 ms und die T1-Zeit 490 ms. Für Herzmuskelgewebe beträgt die T2-Relaxationszeit 75 ms und die T1-Zeit 870 ms. Für Fett wird die T2-Zeit mit 84 ms und die T1-Zeit mit 260 ms angegeben. Für Blut ist die T2-Zeit 150 ms und die T1-Zeit 1300 ms (Schnackenburg 2005 a).

Substanzen die kurze T1-Zeiten aufweisen stellen sich im Vergleich zu Substanzen mit langen T1-Zeiten auf T1-gewichteten Bildern heller dar (Laubenberger 1999).

### 2.3 MRT-Sequenzen

Eine MRT-Sequenz wird durch eine Abfolge mehrerer HF-Impulse charakterisiert. Die Zeit zwischen den Anregungen wird Repetitionszeit (TR) genannt. Der Zeitraum zwischen HF-Impuls und Maximum des Echosignals wird als Echozeit (TE) bezeichnet. Der Flipwinkel beschreibt die Auslenkung der Magnetisierung aus der Longitudinalachse nach Einstrahlung des HF-Impulses.

#### Inversion-Recovery-Sequenz

Zur Beurteilung der myokardialen Anreicherung gadoliniumhaltigen Kontrastmittels eignet sich eine T1 gewichtete MRT Sequenz. In unseren Untersuchungen wurde die "3D-segmented inversion-recovery turboFLASH"-Sequenz (IR-turbo-FLASH) verwendet. Um Bewegungsartefakte gering zu halten erfolgt die Datenakquisition zum einen mittels EKG-Triggerung in der Diastole und zum anderen in Atemanhaltetechnik (Simonetti, Kim et al. 2001).

Auf die R-Zacke im Elektrokardiogramm (EKG) folgend wird bei dieser Inversion-Recovery-Sequenz ein 180°-Impuls geschaltet (siehe Abbildung 3). Dieser führt zu einer Umkehrung der Magnetisierung in longitudinaler Richtung, welche anschließend relaxiert. Erfolgt die Datenakquisition dann nach einem bestimmten Zeitintervall (Inversionszeit (TI)), befindet sich die Magnetisierung eines bestimmten Gewebes (z.B. von Myokardgewebe) nahe Null. Die Signalintensität dieses Gewebes ist dann so gering wie möglich. Somit lässt sich das Signal bestimmter Gewebe unterdrücken (z.B. Fett, Liquor, Myokard) (Schnackenburg 2005 b). Das unterdrückte, gesunde Myokard erscheint hypointens bzw. dunkel. Das irreversibel geschädigte Infarktareal hingegen erscheint durch die Kontrastmittelanreicherung und damit verbundene Verkürzung der T1-Zeit hyperintens bzw. hell. Hierdurch entsteht ein bestmöglicher Kontrast zwischen vitalem Myokardgewebe und kontrastmittelanreichernden Infarktarealen; insbesondere unter Verwendung der "segmented inversion-recovery turboFLASH"-Sequenz (Simonetti, Kim et al. 2001) (siehe Abbildung 3).

Die optimale Inversionszeit wird individuell gewählt und beträgt zur Unterdrückung des gesunden Myokardsignals 5-20 Minuten nach i.v. Kontrastmittelinjektion (0,1-0,2 mmol/kg) typischerweise ca. 200-300 ms (Simonetti, Kim et al. 2001).



### Abbildung 3

3D-segmented inversion-recovery turbo-FLASH Sequenz. Zum Zeitpunkt der Datenakquisition ist das Signal des gesunden Myokards maximal unterdrückt. Die KM-Anreicherung im Infarktareal zeigt sich aufgrund der verkürzten T1-Zeit hyperintens mit bestmöglichem Kontrast zum umgebenden hypointens unterdrückten Myokardsignal (nach Simonetti, Kim et al. 2001). Tabelle 2 zeigt charakteristische Parameter der 3D-segmented inversionrecovery turbo-FLASH Sequenz in unseren Untersuchungen.

	3D-IR-turbo FLASH
Schichtdicke	4 mm
Auflösung	1,5 x 1,5 mm
Repititionszeit (TR)	4,0 ms
Echozeit (TE)	1,5 ms
Flipwinkel	30°

#### Tabelle 2

Verwendete Parameter der 3D-IR-turbo-FLASH Sequenz.

## 2.4 MRT - Kontrastmittel (KM)

#### 2.4.1 Gadoliniumhaltige extrazelluläre Kontrastmittel

MRT-Kontrastmittel werden verwendet, um Gewebe genauer voneinander abzugrenzen und somit detailliertere Informationen gewinnen zu können. Weiterhin können sie zu einer Verkürzung der Untersuchungszeit beitragen.

Funktioneller Bestandteil der MRT-Kontrastmittel sind paramagnetische Metallionen, die aufgrund ihrer unterschiedlichen Anzahl an ungepaarten Elektronen in ihren Schalen ähnlich wie die Wasserstoffkerne wirken und diese in ihrer Relaxation beeinflussen. Sie können aufgrund ihrer Eigenrotation als kleine Stabmagneten angesehen werden, wirken jedoch ca. 1000mal stärker als die Protonen.

MRT-Kontrastmittel führen zu einer Verkürzung sowohl der T1- als auch der T2-Zeit. Bei T1-gewichteten Aufnahmen entsteht durch die Verkürzung der T1-Zeit eine Erhöhung der Signalintensität. Bei T2-gewichteten Aufnahmen führt die Verkürzung der T2-Zeit zu einer Signalverringerung (Vogler 2005).

Weit verbreitet und routinemäßig eingesetzt werden in der kardialen Bildgebung extrazelluläre Kontrastmittel. Prototyp der extrazellulären Kontrastmittel stellt der Komplex aus Gadolinium (Gd) und Diethylentriaminpentaacetat (DTPA) dar (Edelman 2004; Vogler 2005). Da Gadolinium in seiner freien Form (Gd<sup>3+</sup>) toxisch wirkt, wird es für die medizinische Bildgebung in Verbindung mit DTPA als wasserlöslicher Gadolinium-Chelat-Komplex verwendet (Carr, Brown et al. 1984; Kei, Chan 2008).

Extrazelluläre Kontrastmittel (z.B. Gd-DTPA) diffundieren nach intravenöser Injektion zu ca. 40% in den interstitiellen Raum und reichern sich nur im Falle eines Membrandefekts im Intrazellularraum an. Nach einigen Minuten diffundiert das Kontrastmittel zurück in den Blutstrom und wird anschliessend unverändert renal eliminiert (Carr, Brown et al. 1984; Croisille, Revel et al. 2006).

#### 2.4.2 Kontrastmittelkinetik bei akutem Myokardinfarkt

Durch Zellzerstörung im Infarktareal werden die Permeabilität und der Extrazellularraum vergrößert, was zu einer Anreicherung von Gd-DTPA führt. Gd-Chelate werden im gesunden Myokard schneller ausgewaschen als im infarzierten Areal. Durch diese KM-Anreicherung resultiert eine Signalerhöhung des irreversibel geschädigten Infartbereiches im T1-gewichteten MRT-Bild (Rehwald, Fieno et al. 2002; Edelman 2004). Im reversibel geschädigten Areal ohne Nekrose findet sich hingegen keine KM-Anreicherung und somit kein hyperintenses Signal (Kim, Fieno et al. 1999). Die Signalintensität der KM-Anreicherung verändert sich in Abhängigkeit der Dauer zwischen der i.v. Gd-DTPA-Injektion und der MRT-Aufnahme, wobei sich ein Signalintensitätsmaximum nach 21 Minuten findet (Ibrahim, Nekolla et al. 2005). Erfolgt im Tiermodell die MRT-Datenaquisition 21 Minuten nach der i.v.

Kontrastmittelapplikation, dann entspricht das KM-Enhancement der tatsächlich vorliegenden Infarktgröße (Oshinski, Yang et al. 2001).

## 2.5 Patientenkollektiv

## 2.5.1 Einschlusskriterien

Insgesamt wurden 75 Patienten mit erstmaligem akutem Myokardinfarkt (AMI) und erfolgter mechanischer Reperfusionstherapie in die Studie aufgenommen. Die Diagnose eines AMI wurde bei Vorliegen von typischen Angina pectoris Beschwerden für mindestens 20 Minuten in Zusammenhang mit typischen EKG-Veränderungen (ST-Hebung / ST-Senkung, neu aufgetretener Linksschenkelblock, neu aufgetretene pathologische Q-Wellen) und/oder signifikantem Anstieg der herzmuskelspezifischen Enzyme (CK-MB, Troponin-T) (Thygesen, Alpert et al. 2007) gestellt. Einschlusskriterium war ebenfalls eine erfolgreich durchgeführte SPECT-Untersuchung vom Aufnahmetag sowie eine SPECT-Untersuchung und eine KM-MRT-Untersuchung etwa eine Woche nach AMI in guter Bildqualität.

## 2.5.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit MRT-Kontrastmittelunverträglichkeiten, Platzangst oder bei Vorhandensein weiterer Kontraindikationen gegen MRT-Untersuchungen (z.B. Träger eines Schrittmachers oder Existenz magnetischer Metalle im Körper) und Kontraindikationen gegen SPECT-Untersuchungen wurden aus der Studie ausgeschlossen bzw. keinen bildgebenden Verfahren unterzogen. Weitere Ausschlusskriterien waren Patienten mit einem früheren Myokardinfarkt.

#### 2.5.3 Koronarangiographie

Alle Patienten erhielten am Tag der Aufnahme eine Koronarangiographie mit koronarer Intervention (perkutane transluminale koronare Angioplastie – PTCA). Von allen eingeschlossenen Patienten erhielten 74 eine Ballondilatation (PTCA) mit Stentimplantation. Bei einem Patienten wurde lediglich eine PTCA ohne Stentimplantation durchgeführt. Vor der Herzkatheteruntersuchung erhielten die Patienten 500 mg Acetylsalicylsäure i.v. und 600 mg Clopidogrel oral. Zudem erfolgte eine Behandlung mit Betablocker, ACE-Hemmer sowie einem Statin.

## 2.6 Myokardszintigraphie (SPECT) – Untersuchung und Analyse

Bei allen Patienten wurde am Aufnahmetag vor der mechanischen Reperfusionstherapie <sup>99m</sup>Tc-sestamibi mit einer Aktivität von 350 MBq intravenös verabreicht. Die erste SPECT Bildgebung erfolgte 6-8 h nach der Injektion und nach erfolgter Reperfusionstherapie zur Bestimmung des initialen Perfusionsdefektes (gefährdetes Myokard). Für die Datenakquisition wurde ein MultiSPECT 3 Kamera System verwendet (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany; low-energy, parallel-hole Kollimatoren, 64x64 data Matrix, 40s/Projection, Butterworth Filter). Die Bilder wurden EKG-getriggert aufgenommen. Eine zweite SPECT-Bildgebung unter analogen Bedingungen wurde zur Bestimmung der endgültigen Narbengröße nach 6 Tagen wiederholt (6 [5; 7]; Median [25.; 75. Perzentile]).

Die entstandenen Kurzachsen- bzw. Längsachsenschnitte des linken Ventrikels (LV) wurden einzeln softwaregesteuert bezüglich ihrer Aktivitätsverteilung ausgewertet. Verwendet wurde ein speziell entwickeltes Programm: MunichHeart/SPECT. Die Berechnung der Defektgröße wurde gemäß vorgehender Studien mit einem Schwellenwert von 50% berechnet (Gibbons, Verani et al. 1989; Schömig, Kastrati et al. 2000). Die erste Messung liefert den gefährdeten Myokardanteil und die zweite Messung liefert die endgültige Infarktgröße. Die Differenz zwischen der initialen Auswertung und der Folgeauswertung wurde berechnet. Dies liefert den Anteil an gerettetem Myokard. Der initiale Perfusionsdefekt, die endgültige Infarktgröße und der gerettete Herzmuskelanteil wurden jeweils im Verhältnis zum gesamten Myokardgewebe des linken Ventrikels in %LV angegeben.

## 2.7 Magnetresonanztomographie (MRT)

#### 2.7.1 MRT-Untersuchung

Bei allen Patienten erfolgte eine kontrastverstärkte MRT des Herzens 5 Tage nach der Reperfusionstherapie (5 [5; 6]; Median [25.; 75. Perzentile]). Alle MRT-Untersuchungen wurden mit einem 1,5 Tesla MR-Tomographen durchgeführt (Siemens Sonata, Erlangen, Germany), der mit einer speziellen Herzspule ausgestattet war. Die Patienten befanden sich in Rückenlage und wurden mittels EKG überwacht. Alle Bilder wurden EKG-getriggert und in wiederholten Atempausen aufgenommen. Es bestand zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit der Kommunikation zwischen Patient und Personal. Die Untersuchungsdauer betrug pro Patient ca. 45 Minuten.

Zur Bestimmung der Infarktnarbe wurde eine T1-gewichtete "3D-segmented inversion-recovery turboFLASH"-Sequenz mit einer Schichtdicke von 4 mm (TR = 4,0 ms; TE = 1,5 ms; Bildmatrix 256 x 256; Flipwinkel = 30°) verwendet. Übersichtsaufnahmen zur Lokalisation und Orientierung erfolgten um die Querschnitte bzw. Kurzachsenschnitte des linken Ventrikels von der Basis bis zur Spitze anfertigen zu können. Auf die intravenöse Bolusapplikation von 0,2 mmol/kg Gd-DTPA (Magnevist®, Schering, Germany) folgte nach 15 min die Durchführung eines TI-Scouts. Eine repräsentative Schicht des linken Ventrikels wurde ausgewählt und Bilder mit jeweils um 25 ms unterschiedlichen TI aufgenommen. Die TI mit dem geringsten Signal für gesundes Myokard

wurde für die anschließende Datenakquisition verwendet um so das gesunde Myokardsignal unterdrücken zu können. Die Datenaquisition der MRT-Kurzachsenschnitte des LV erfolgte 20 Minuten nach i.v. Kontrastmittelgabe (Oshinski, Yang et al. 2001; Ibrahim, Nekolla et al. 2005). In etwa 4 Atempausen von jeweils ca. 8 Sekunden wurden etwa 20 bis 30 Kurzachsenschnitte des gesamten LV mit einer Auflösung von 1,5 x 1,5 mm aufgenommen.

## 2.7.2 MRT-Analyse

### 2.7.2.1 Qualitative MRT-Analyse

Um die transmurale Ausdehnung der Kontrastmittelanreicherung und letztlich die Infarktausdehnung im MRT-Bild zu beurteilen, wurde das 17-Segmentmodell verwendet (Cerqueira, Weissman et al. 2002) (siehe Abbildung 4).

Hierzu wurden drei repräsentative Kurzachsenschnitte des linken Ventrikels ausgewählt und analysiert: eine basale Schicht unterhalb des linksventrikulären Ausflusstraktes (6 Segmente), eine midventrikuläre Schicht auf Höhe der Papillarmuskeln (6 Segmente) und eine apikale Schicht (4 Segmente). Die Herzspitze (1 Segment) wurde mittels Längsachsenschnitt beurteilt (siehe Abbildung 4).



#### Abbildung 4

Schema von drei Kurzachsenschnitten (SA), eines horizontalen Längsachsenschnittes (HLA, 4-Kammerblick) und eines vertikalen Längsachsenschnittes (VLA, 2-Kammerblick) zur Darstellung des 17-Segmentmodells (aus Cerqueira, Weissman et al. 2002). Die Beurteilung, ob in den Segmenten eine KM-Anreicherung und somit eine Infarktnarbe vorliegt erfolgte visuell und subjektiv durch zwei verblindete Untersucher. Angewendet wurde eine 5-Punkte-Skala, die die Ausdehnung der Kontrastmittelanreicherung in Bezug auf die Myokardwanddicke erfasst (siehe Tabelle 3) (Kim, Wu et al. 2000; Wagner, Mahrholdt et al. 2003; Ibrahim, Bulow et al. 2007). Für die vorliegende Analyse wurde als transmurale Infarktausdehnung gewertet, wenn mindestens zwei Segmente im 17-Segmentmodell um mehr als 75% von der Infarktnarbe durchsetzt waren.

5-Punkte- Skala	Ausdehnung der KM-Anreicherung in Bezug auf die Myokarddicke	
0	0 %	
1	1 - 25 %	
2	26 - 50 %	
3	51 - 75 %	
4	76 - 100 %	

#### Tabelle 3

Einteilung der Ausdehnung der KM-Anreicherung in Bezug auf die Wanddicke des linken Ventrikelmyokards.

#### 2.7.2.2 Quantitative MRT-Analyse

Die quantitative Analyse erfolgte planimetrisch mit einem speziellen Softwareprogramm MunichHeart/MR-Wall durch einen Untersucher, der keine Kenntnisse von den szintigraphischen Ergebnissen sowie den klinischen Daten hatte.

Es wurden alle Kurzachsenschnitte des linken Ventrikels für jeden Patienten einzeln ausgewertet (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6). Hierbei wurde manuell eine Kontur für das Endokard und eine Kontur für das Epikard eingezeichnet, wobei der linksventrikuläre Ausflusstrakt nicht in das Myokardvolumen einbezogen wurde. Mittels des verwendeten Softwareprogramms MunichHeart/MR-Wall wurde das Myokardvolumen in ml berechnet.

Weiterhin wurde auf jeder Schicht, wenn vorhanden, die Kontrastmittelanreicherung vom umgebenden gesunden Myokardgewebe mittels einer manuell eingezeichneten Kontur abgegrenzt und somit das Infarktvolumen in ml angegeben.

Auf jeder Schicht mit einer KM-Anreicherung wurden jeweils die äußeren Endokardpunkte der KM-Anreicherung festgelegt. Von hier ausgehend wurde auf beiden Seiten jeweils eine senkrechte Verbindung zum Epikard gezogen. Die Fläche zwischen diesen beiden Senkrechten, dem Endokard und dem Epikard wurde als gefährdeter Myokardanteil festgelegt, schichtweise erfasst und als Volumen in ml berechnet.

Die Differenz zwischen dem gefährdeten Myokardvolumen und dem Infarktvolumen wurde gebildet und so das gerettete Myokardvolumen in ml berechnet.

Die ermittelten Volumina wurden im Verhältnis zum Myokardvolumen in %LV angegeben.



## Abbildung 5

Schema eines Kurzachsenschnittes des linken Ventrikels mit KM-Anreicherung im MRT (Infarktareal). X markiert die äußeren Endokardpunkte der KM-Anreicherung, von hier wird eine Senkrechte zum Epikard gezogen und das gefährdete Myokard bestimmt; durch Differenz zwischen gefährdetem Myokard und Infarktgröße berechnet sich der gerettete Myokardanteil.



## Abbildung 6

Beispielbilder von zwei MRT-Kurzachsenschnitten des linken Ventrikels mit KM-Anreicherung (Infarktareal). Eingezeichnet sind die Konturen des Epikards, des Endokards, des Infarktareals und die Kontur des gefährdeten Myokardanteils. *oben:* 

Vorderwandinfarkt, Kurzachsenschnitt <u>unten:</u>

Hinterwandinfarkt, Kurzachsenschnitt

#### 2.7.2.3 Intraobservervariabilität

Zur Beurteilung der Intraobservervariabilität wurden die Kontrastmittelaufnahmen von n = 32 zufällig ausgewählten Patienten von dem gleichen Auswerter (Observer 1) in Abstand von vier Wochen zweimal verblindet analysiert.

#### 2.7.2.4 Interobservervariabilität

Zur Beurteilung der Interobservervariabilität wurden die Kontrastmittelaufnahmen von n = 32 zufällig ausgewählten Patienten zusätzlich von einem zweiten Auswerter (Observer 2) verblindet analysiert.

## 2.8 Statistische Analyse

Die Daten sind als Median zusammen mit der 25. und 75. Perzentile angegeben. Als statistische Vergleichstests wurden nichtparametrische Tests nach Wilcoxon-Mann-Whitney verwendet. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Die Intra- und Interobservervariabilität wurde mit einer linearen Regressionsanalyse und Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

## 3.1 Patientencharakteristika

Das Alter der 75 Patienten lag im Median bei 61 Jahren. Die überwiegende Anzahl der Patienten war männlichen Geschlechtes. Ein arterieller Hypertonus bestand bei knapp 2/3 der Patienten. Bei etwa der Hälfte der Patienten lag eine Hypercholesterinämie sowie ein Nikotinabusus vor. Weiterhin litten etwa 1/5 der Patienten an einem Diabetes mellitus. Die Analyse von Körpergröße und Körpergewicht ergab im Median einen erhöhten Body-Mass-Index von knapp 27 kg/m<sup>2</sup>.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die allgemeinen Patientencharakteristika.

Alter (Jahre)	61,0 [52,5; 66,5]
weiblich	14 (18,7)
arterieller Hypertonus	47 (62,7)
Diabetes melitus	15 (20,0)
aktueller Nikotinabusus	35 (46,7)
Hypercholesterinämie	39 (52,0)
$BMI (kg/m^2)$	26,7 [24,8; 28,5]
NYHA-Klassifikation	
Ι	40 (53,3)
II	32 (42,7)
III	3 (4,0)
IV	0 (0,0)
CCS-Klassifikation	
0	0 (0,0)
Ι	0 (0,0)
II	0 (0,0)
III	3 (4,0)
IV	72 (96,0)
Killip-Klassifikation	
Ι	62 (82,7)
II	11 (14,7)
III	1 (1,3)
IV	1 (1,3)

## Tabelle 4

Allgemeine Patientencharakteristika, n = 75

n (%); Median [25.; 75. Perzentile]
Im EKG der Patienten wurde bei etwa 3/4 der Patienten eine ST-Hebung entsprechend eines ST-Hebungsinfarktes (STEMI) und bei etwa der Hälfte eine pathologische Q-Welle gefunden. Einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) hatten etwa 1/4 der Patienten. Bei der Hälfte der Patienten war der Infarkt in der Vorderwand lokalisiert. Laborchemisch wurde im Median eine maximale Troponinkonzentration von 4,2 ng/ml, eine maximale Kreatinkinasekonzentration (CK) von 2140 U/I und eine maximale CK-MB Konzentration von 257 U/I gemessen. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Infarktcharakteristika.

EKG		
STEMI	54 (72,0)	
NSTEMI	18 (24,0)	
Linksschenkelblock	3 (4,0)	
pathologische Q-Welle	36 (48,0)	
Infarktlokalisation		
Vorderwand	38 (50,667)	
Hinterwand	20 (26,667)	
lateral	17 (22,667)	
Labor		
Troponin max (ng/ml)	4,2 [2,4; 8,4]	
CK max (U/l)	2140 [1248; 3750]	
CK-MB max (U/l)	257 [146; 450]	

#### Tabelle 5

Infarktcharakteristika, n = 75

n (%); Median [25.; 75. Perzentile]

Bei etwa 1/3 der Patienten wurde eine koronare 1-Gefäßerkrankung, bei etwa 2/3 eine koronare Mehrgefäßerkrankung festgestellt. Die Koronarperfusion wurde angiographisch anhand der TIMI-Klassifizierung beurteilt. Nach erfolgter Koronarintervention wurde bei 98,7% der Patienten eine Reperfusion in der betroffenen Koronararterie erzielt (TIMI 2 und TIMI 3). Ein Patient wies nach der Intervention ein Verschluss des betroffenen Koronargefäßes ohne Perfusion auf (TIMI 0). Die Ejektionsfraktion zum Interventionszeitpunkt wurde mit 46% bemessen. Im Median vergingen zwischen akut einsetzendem Schmerzereignis des Patienten und koronarer Intervention 7,5 h. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die angiographischen Charakteristika.

koronare Herzerkrankung	
1-Gefäßerkrankung	27 (36,0)
2-Gefäßerkrankung	30 (40,0)
3-Gefäßerkrankung	18 (24,0)
TIMI vor PTCA	
0	48 (64,0)
1	12 (16,0)
2	5 (6,7)
3	10 (13,3)
TIMI nach PTCA	
0	1 (1,3)
1	0 (0,0)
2	2 (2,7)
3	72 (96,0)
Ejectionsfraktion (%)	46 [42; 52]
Zeit von Schmerzbeginn bis PTCA (h)	7,5 [4,4; 12,2]

#### Tabelle 6

Angiographische Charakteristika, n = 75

n (%); Median [25.; 75. Perzentile]

# 3.2 Myokardszintigraphie (SPECT)

Das gefährdete Myokard bzw. der initiale Defekt am Tag des akuten Herzinfarktes betrug 32% des gesamten linksventrikulären Myokardvolumens. Die eine Woche nach erfolgter Koronarintervention gemessene Infarktgröße betrug 14% des LV-Volumens und zeigt eine ca. 50% ige Abnahme zum initialen Defekt. Das gerettete Myokard berechnet sich mit 13,0% des LV-Volumens (siehe Tabelle 7)

	SPECT
Gefährdetes Myokard	32,0 [16,0; 48,0]
Infarktgröße	14,0 [5,0; 27,0]
Gerettetes Myokard	13,0 [5,0; 21,0]

#### Tabelle 7

Ergebnisse SPECT-Analyse, n = 75 Median [25.; 75. Perzentile], %LV

# 3.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

#### 3.3.1 Qualitative Analyse

Basierend auf dem 17-Segmentmodell wurden insgesamt 1275 Segmente ausgewertet. Von allen 1275 Segmenten zeigten 420 Segmente (33%) eine Kontrastmittelanreicherung im MRT. Von den 420 Segmenten mit KM-Anreicherung wiesen 178 (42%) entsprechend der 5-Punkte-Skala (siehe Tabelle 3 auf Seite 30) eine KM-Anreicherung zwischen 1% und 75% der Myokarddicke auf und 242 Segmente (58%) eine KM-Anreicherung von mehr als 75% der Myokardwanddicke (siehe Abbildung 7).



#### Abbildung 7

Darstellung der Segmentanzahl in Bezug auf die Transmuralität der KM-Anreicherung im 17-Segmentmodell (0% = keine KM-Anreicherung, 100 % transmurale KM-Anreicherung im Myokard) Segmente: n = 1275 Eine transmurale Infarktausdehnung wurde bei 49 der Studienteilnehmer (65%) ermittelt. Als nicht-transmural wurde die KM-Anreicherung des Infarktareals bei 26 Personen (35%) gewertet.

# 3.3.2 Quantitative Analyse

Die Ergebnisse der planimetrischen MRT-Analyse sind in Tabelle 8 aufgeführt. Basierend auf den eine Woche nach akutem Infarkt erstellten kontrastmittelverstärkten MRT-Aufnahmen nahm das gefährdete Myokardvolumen von 30,9 %LV um etwa ein Drittel auf eine Infarktgröße von 20,4 %LV ab. Der Anteil an gerettetem Myokard berechnete sich daraus mit 8,4 %LV.

	MRT
Gefährdetes Myokard	30,9 [21,4; 41,8]
Infarktgröße	20,4 [15,6; 26,9]
Gerettetes Myokard	8,4 [5,6; 13,5]

### Tabelle 8

Ergebnisse quantitative MRT-Analyse, n = 75 Median [25.; 75. Perzentile], %LV

#### 3.3.2.1 Intraobservervariabilität

Für die Intraobservervariabilität ergab sich nach zweimaliger verblindeter Auswertung durch einen Untersucher (Observer 1) eine gute Übereinstimmung für den gefährdeten Myokardanteil sowie für die Infarktgröße mit einem Korrelationskoeffizient > 0,9 (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9).



### Abbildung 8

Intraobservervariabilität des gefährdeten Myokards, MRT [%LV], Korrelationskoeffizient r = 0.958; n = 32



Intraobservervariabilität der Infarktgröße, MRT [%LV],

Korrelationskoeffizient r = 0.980; n = 32

#### 3.3.2.2 Interobservervariabilität

Für die Interobservervariabilität ergab sich nach verblindeter Auswertung durch zwei unterschiedliche Untersucher (Observer 1 und Observer 2) eine gute Übereinstimmung für den gefährdeten Myokardanteil sowie für die Infarktgröße mit einem Korrelationskoeffizient > 0,9 (siehe Abbildung 10 und Abbildung 11).



#### Abbildung 10

Interobservervariabilität des gefährdeten Myokards, MRT [%LV], Korrelationskoeffizient r = 0.953; n = 32



Interobservervariabilität der Infarktgröße, MRT [%LV], Korrelationskoeffizient r = 0.958; n = 32

# 3.4 Vergleich zwischen SPECT und MRT

Tabelle 9 und Abbildung 12 geben einen Überblick über die Ergebnisse der SPECT-Analyse sowie der quantitativen MRT-Analyse die im Folgenden beschrieben werden.

	SPECT	MRT	p-Wert
Gefährdetes Myokard	32,0 [16,0; 48,0]	30,9 [21,4; 41,8]	0,401
Infarktgröße	14,0 [5,0; 27,0]	20,4 [15,6; 26,9]	0,002
Gerettetes Myokard	13,0 [5,0; 21,0]	8,4 [5,6; 13,5]	<0,001

### Tabelle 9

Ergebnisse SPECT-Analyse und quantitative MRT-Analyse, n = 75 Median [25.; 75. Perzentile], %LV



Gegenüberstellung SPECT / MRT bezüglich des Anteils an gefährdetem Myokard, Infarktgröße und gerettetem Myokard bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.

n = 75 (gesamtes Patientenkollektiv)

Boxplot: Median, 25. und 75. Perzentile

Whisker: Minimum und Maximum

o: Ausreißer

#### 3.4.1 Gefährdetes Myokard

Die Bestimmung des gefährdeten Myokards ist mit beiden Methoden im gesamten Patientenkollektiv vergleichbar. Es zeigen sich keine Unterschiede für das gefährdete Myokard, welches mittels SPECT am Aufnahmetag (32,0 %LV [16,0; 48,0]) und mittels MRT retrospektiv nach einer Woche (30,9 %LV [21,4; 41,8]) ermittelt wird (p = 0,401 - siehe Abbildung 12 und siehe Tabelle 9).

Im Bland-Altman-Diagramm stellt sich bei insgesamt guter Übereinstimmung im Vergleich zwischen MRT und SPECT keine wesentliche Über- oder Unterschätzung des gefährdeten Myokards dar (siehe Abbildung 13). Tendentiell liegen die Werte des gefährdeten Myokards bei kleineren Werten im MRT höher, während bei höheren Werten im SPECT höhere Area at Risk Werte (gefährdete Myokardgrößen) ermittelt werden.



Bland-Altman-Diagramm, Vergleich des gefährdeten Myokards zwischen SPECT und MRT.

n = 75

— Mittelwert der Differenz

---- Mittelwert der Differenz +/- 1,96 Standardabweichungen

y-Achse: Messung 1 – Messung 2

x-Achse: (Messung 1 + Messung 2) / 2

### 3.4.2 Infarktgröße

Der Vergleich der Infarktgrößen im gesamten Patientenkollektiv zeigt eine signifikant größere Infarktgröße für die MRT gegenüber der SPECT. Die mittlere Infarktgröße im MRT liegt ca. 6 %LV über der im SPECT gemessenen (siehe Abbildung 12 und siehe Tabelle 9).

Diese Überschätzung der Infarktgröße seitens der MRT gegenüber der SPECT zeigt sich auch im Bland-Altman-Diagramm mit einem Mittelwert der Differenz von + 3,2 (siehe Abbildung 14). Die höheren Werte sind dabei durch eine bessere Erkennbarkeit kleiner Infarkte (< 20 %LV) im MRT bedingt, während große Infarkte tendentiell im SPECT zu höheren Werten führen.



Bland-Altman-Diagramm, Vergleich der Infarktgröße zwischen SPECT und MRT.

n = 75

— Mittelwert der Differenz

- ---- Mittelwert der Differenz +/- 1,96 Standardabweichungen
- y-Achse: Messung 1 Messung 2

x-Achse: (Messung 1 + Messung 2) / 2

#### 3.4.3 Gerettetes Myokard

Basierend auf der Infarktgröße und der Größe des gefährdeten Myokards zeigt die Bestimmung des geretteten Myokards signifikant höhere Werte für SPECT im Vergleich zum MRT (p < 0,001). In der SPECT-Messung beträgt das gerettete Herzmuskelgewebe 13,0 %LV [5,0; 21,0]. In der MRT-Messung berechnet sich ein Wert von 8,4 %LV [5,6; 13,5] (siehe Abbildung 12 und siehe Tabelle 9).

Im Bland-Altman-Diagramm zeigt sich, dass die signifikante Differenz des geretten Myokards durch niedrigere Werte im MRT bei den Infarkten bedingt ist, bei denen viel Myokard gerettet wurde. Bei kleineren Infarkten zeigt sich dagegen ein höherer Salvage (gerettetes Myokard) im MRT, was aber aufgrund der kleineren Werte im Gesamtwert weniger zu Buche schlägt (siehe Abbildung 15).



Bland-Altman-Diagramm, Vergleich des geretteten Myokards zwischen SPECT und MRT.

n = 75

— Mittelwert der Differenz

---- Mittelwert der Differenz +/- 1,96 Standardabweichungen

y-Achse: Messung 1 – Messung 2

x-Achse: (Messung 1 + Messung 2) / 2

### 3.5 Subgruppenanalyse

#### 3.5.1 Transmuralität - Subgruppenanalyse

#### 3.5.1.1 Transmurale Infarktausdehnung

Von der Gesamtpopulation ergibt sich bei n = 49 (65,3%) Patienten eine transmurale Infarktausdehnung.

Der Vergleich des gefährdeten Myokards zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen MRT (32,2 %LV [25,9; 44,7]) und SPECT (38,0 %LV [22,5; 49,5], p-Wert 0,465). Insgesamt ergibt sich eine Tendenz zu kleineren Werten im MRT (siehe Tabelle 10 und Abbildung 16).

Basierend auf der Infarktausdehnung in der MRT zeigen Patienten mit einem transmuralen Infarkt einen nicht signifikanten Trend zu größeren ermittelten Infarktgrößen im MRT (24,8 %LV [18,4; 30,2]) als im SPECT (19,0 % LV [9,0; 33,0], p-Wert 0,096 – siehe Tabelle 10 und Abbildung 16).

Vergleicht man das gerettete Myokard, dann besteht ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Modalitäten (MRT 9,2 %LV [5,6; 13,7], SPECT 13,0 %LV [5,0; 21,0], p-Wert 0,004 – siehe Tabelle 10 und Abbildung 16).

### <u>3 Ergebnisse</u>

	SPECT	MRT	p-Wert
Gefährdetes Myokard	38,0 [22,5; 49,5]	32,2 [25,9; 44,7]	0,465
Infarktgröße	19,0 [9,0; 33,0]	24,8 [18,4; 30,2]	0,096
Gerettetes Myokard	13,0 [5,0; 21,0]	9,2 [5,6; 13,7]	0,004

### Tabelle 10

Transmurale Infarktausdehnung

Gegenüberstellung SPECT / MRT bezüglich des Anteils an gefährdetem Myokard,

Infarktgröße und gerettetem Myokard bei Patienten mit transmuralem

Myokardinfarkt.

n = 49

Median [25.; 75. Perzentile], %LV



Transmurale Infarktausdehnung

Gegenüberstellung SPECT / MRT bezüglich des Anteils an gefährdetem Myokard, Infarktgröße und gerettetem Myokard bei Patienten mit transmuralem

Myokardinfarkt.

n = 49

Boxplot: Median, 25. und 75. Perzentile

Whisker: Minimum und Maximum

o: Ausreißer

#### 3.5.1.2 Nicht-transmurale Infarktausdehnung

In der MRT-Analyse weisen n = 26 (34,7%) Patienten einen nicht-transmuralen Infarkt auf.

Der Anteil an gefährdetem Myokard ist zwischen beiden Auswertungsmodalitäten nicht signifikant unterschiedlich (MRT 23,3 %LV [11,3; 32,2], SPECT 20,0 %LV [10,5; 34,3], p-Wert 0,638 – siehe Tabelle 11 und Abbildung 17), der Trend lässt im MRT größere Werte erkennen.

Im Vergleich hierzu ist die Infarktgröße bei diesen Patienten in der MRT mit 14,3 %LV [5,0; 18,0] im Vergleich zum SPECT mit 6,5 %LV [2,0; 15,0] signifikant größer (p-Wert 0,001 – siehe Tabelle 11 und Abbildung 17).

Vergleicht man in der Subgruppe der nicht-transmuralen Infarkte das gerettete Myokard, dann besteht ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Modalitäten (MRT 8,0 %LV [5,6; 12,8], SPECT 13,5 %LV [6,8; 22,8], p-Wert 0,003 – siehe Tabelle 11 und Abbildung 17). Die MRT-Berechnungen liefern kleinere Werte als die SPECT-Berechnungen.

	SPECT	MRT	p-Wert
Gefährdetes Myokard	20,0 [10,5; 34,3]	23,3 [11,3; 32,2]	0,638
Infarktgröße	6,5 [2,0; 15,0]	14,3 [5,0; 18,0]	0,001
Gerettetes Myokard	13,5 [6,8; 22,8]	8,0 [5,6; 12,8]	0,003

#### Tabelle 11

Nicht-transmurale Infarktausdehnung

Gegenüberstellung SPECT / MRT bezüglich des Anteils an gefährdetem Myokard, Infarktgröße und gerettetem Myokard bei Patienten mit nicht-transmuralem Myokardinfarkt.

n = 26

Median [25.; 75. Perzentile], %LV



Nicht-transmurale Infarktausdehnung

Gegenüberstellung SPECT / MRT bezüglich des Anteils an gefährdetem Myokard, Infarktgröße und gerettetem Myokard bei Patienten mit nicht-transmuralem Myokardinfarkt.

n = 26

Boxplot: Median, 25. und 75. Perzentile Whisker: Minimum und Maximum

o: Ausreißer

### 3.5.2 Infarktgröße - Subgruppenanalyse

### 3.5.2.1 Große Myokardinfarkte

Große Myokardinfarkte sind durch einen Nekroseanteil von mehr als 20 %LV definiert, dies ist bei n = 40 (53,3%) Patienten der Fall.

Im Modalitätenvergleich ergibt sich für das gefährdete Myokard kein signifikanter Unterschied zwischen MRT (39,1 %LV [32,2; 48,9]) und SPECT (43,0 %LV [26,3; 54,8], p-Wert 0,340 – siehe Tabelle 12 und Abbildung 18).

Vergleicht man bei diesen Patienten die ermittelte Infarktgröße eine Woche nach akutem Myokardinfarkt zwischen MRT und SPECT, dann zeigt sich kein signifikanter Unterschied (MRT 26,3 %LV [23,5; 33,2], SPECT 24,5 %LV [15,0; 33,8], p-Wert 0,253 – siehe Tabelle 12 und Abbildung 18).

Die Berechnung des geretteten Myokards zeigt im Vergleich zwischen MRT (11,6 %LV [6,2; 18,1]) und SPECT (SPECT 17,0 %LV [5,3; 21,0]) einen signifikanten Unterschied auf (p-Wert 0,009 – siehe Tabelle 12 und Abbildung 18), wobei das MRT kleinere Werte als das SPECT ermittelt.

	SPECT	MRT	p-Wert
Gefährdetes Myokard	43,0 [26,3; 54,8]	39,1 [32,2; 48,9]	0,340
Infarktgröße	24,5 [15,0; 33,8]	26,3 [23,5; 33,2]	0,253
Gerettetes Myokard	17,0 [5,3; 21,0]	11,6 [6,2; 18,1]	0,009

#### Tabelle 12

Große Myokardinfarkte (> 20 % LV)

Gegenüberstellung SPECT / MRT bezüglich des Anteils an gefährdetem Myokard, Infarktgröße und gerettetem Myokard bei Patienten mit großem Myokardinfarkt.

n = 40

Median [25.; 75. Perzentile], %LV



Große Myokardinfarkte (> 20 %LV)

Gegenüberstellung SPECT / MRT bezüglich des Anteils an gefährdetem Myokard, Infarktgröße und gerettetem Myokard bei Patienten mit großem Myokardinfarkt.

n = 40

Boxplot: Median, 25. und 75. Perzentile

Whisker: Minimum und Maximum

o: Ausreißer

#### 3.5.2.2 Kleine Myokardinfarkte

Kleine Myokardinfarkte sind mit einem Nekroseanteil von weniger als 20 %LV definiert. Dies ist bei n = 35 (46,7%) Patienten aus dem Patientenkollektiv der Fall.

In der Analyse des gefährdeten Myokards stellt sich bei kleinen Myokardinfarkten kein signifikanter Unterschied zwischen MRT (21,0 %LV [13,0; 26,6]) und SPECT (16,0 %LV [10,0; 34,0]) dar (p-Wert 0,974 – siehe Tabelle 13 und Abbildung 19).

Im Vergleich der Infarktgröße zwischen MRT (13,1 %LV [7,1; 16,9]) und SPECT (6,0 %LV [2,0; 11,0]) ergibt sich ein signifikanter Unterschied (p-Wert <0,001 – siehe Tabelle 13 und Abbildung 19). Das MRT erhebt für die Infarktgröße im Vergleich zum SPECT größere Werte.

Die Berechnung des geretteten Myokards ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen MRT (7,0 %LV [5,0; 11,0]) und SPECT (12,0 %LV [4,0; 18,0], p-Wert 0,001 – siehe Tabelle 13 und Abbildung 19). Bei kleinen Myokardinfarkten führt die MRT-Bildgebung bei der Einschätzung des geretteten Myokards zu kleineren Werten als die SPECT-Bildgebung.

	SPECT	MRT	p-Wert
Gefährdetes Myokard	16,0 [10,0; 34,0]	21,0 [13,0; 26,6]	0,974
Infarktgröße	6,0 [2,0; 11,0]	13,1 [7,1; 16,9]	< 0,001
Gerettetes Myokard	12,0 [4,0; 18,0]	7,0 [5,0; 11,0]	0,001

### Tabelle 13

Kleine Myokardinfarkte (< 20 %LV)

Gegenüberstellung SPECT / MRT bezüglich des Anteils an gefährdetem Myokard, Infarktgröße und gerettetem Myokard bei Patienten mit kleinem Myokardinfarkt. n = 35

Median [25.; 75. Perzentile], %LV



Kleine Myokardinfarkte (< 20 %LV)

Gegenüberstellung SPECT / MRT bezüglich des Anteils an gefährdetem Myokard, Infarktgröße und gerettetem Myokard bei Patienten mit kleinem Myokardinfarkt.

n = 35

Boxplot: Median, 25. und 75. Perzentile

Whisker: Minimum und Maximum

o: Ausreißer

# 4 Diskussion

Die wesentlichen Erkenntnisse dieser Arbeit sind, dass sich mittels des hier verwendeten Auswerteverfahrens von kontrastmittelgestützten T1-gewichteten MRT-Bildern, die eine Woche nach akutem Myokardinfarkt aquiriert wurden, retrospektiv eine akzeptable Bestimmung des gefährdeten Myokardvolumens im Vergleich zum SPECT vornehmen lässt. Insgesamt lässt sich erkennen, dass die endgültige Infarktnarbe in der MRT-Analyse etwas größer ist als in der Analyse mittels SPECT, was durch die bessere Erkennbarkeit kleiner Infarkte im MRT bedingt ist. Der Anteil an gerettetem Myokard stellt sich im MRT etwas kleiner dar als im SPECT. Dies wird durch niedrigere Werte im Salvage bei den Infarkten bedingt, in denen viel Myokard gerettet wurde.

Den bisherigen Goldstandard zur Bestimmung der Infarktgröße und der Bestimmung des gefährdeten Myokards stellt die SPECT-Bildgebung unter Verwendung von <sup>99m</sup>Tc-sestamibi dar (Gibbons, Verani et al. 1989; De Coster, Wijns et al. 1990; Sinusas, Trautman et al. 1990; Gibbons, Miller et al. 2000; Gibbons, Valeti et al. 2004). Diese Methode bietet neben vielen Vorteilen auch Nachteile. Der Tracer, der intravenös appliziert wird, ist ein radioaktiver Stoff, der Gammastrahlung emittiert und so eine Strahlenbelastung für den Patienten sowie das medizinische Personal darstellt. Die SPECT-Bildgebung zur Bestimmung des geretteten Myokards erfolgt zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten. Somit wird der Patient zwei SPECT-Untersuchungen unterzogen, was eine zusätzliche radioaktive Belastung bedeutet. Weiterhin ist der Tracer nicht allzeit verfügbar und muss vor der Reperfusionsmaßnahme hergestellt werden. Dieser kann dann intravenös appliziert werden (Sörensson, Heiberg et al. 2010). Ein weiterer Nachteil der SPECT-Bildgebung ist im Vergleich zum MRT die relativ geringe räumliche bzw. örtliche Auflösung.

Da effektive Reperfusionstherapien auch aufgrund logistischer Verbesserungen immer früher angewendet werden, kann die Infarktausdehnung im Myokard frühzeitig gestoppt werden, sodass der Anteil an kleinen bzw. nicht transmuralen Infarkten steigt.

Mit dem etablierten Verfahren der SPECT-Bildgebung kann bei sehr kleinen Infarkten die Bestimmung des Infarktvolumens aufgrund relativ geringer örtlicher Auflösung dieser Methode erschwert sein. Die kardiale MRT-Bildgebung bietet eine deutlich höhere örtliche Auflösung und ermöglicht somit die Erkennung auch von kleinen Infarkten (Ibrahim, Bulow et al. 2007). Dies zeigte sich auch in unserem Patientenkollektiv, insbesondere in den Subgruppenanalysen.

Die klinische Anwendbarkeit der KM-MRT bei einem akuten Infarktgeschehen vor der Reperfusionsmaßnahme ist jedoch aufgrund der oft klinischen Instabilität des Patienten und der relativ langen MRT-Aquisitionszeiten deutlich eingeschränkt. Da im T1-gewichteten MRT das kontrastmittelaufnehmende Infarktareal im Verlauf einer Woche nach akutem Myokardinfarkt an Größe abnimmt und sich dann im weiteren Verlauf nur unwesentlich ändert, lässt sich die Bestimmung der endgültigen Infarktgröße eine Woche nach Reperfusionstherapie zu einem Zeitpunkt, an dem der Patient klinisch stabilisiert ist präzise durchführen (Ibrahim, Hackl et al. 2010).

Die Größe der endgültigen Infarktnarbe ist für die Prognoseabschätzung bei einem akuten Myokardinfarkt nach erfolgter Reperfusionstherapie für den Patienten von großer Bedeutung. Auch die Größe des gefährdeten Myokards und das Ausmaß des geretteten Myokards sind wichtige Parameter für die Prognoseeinschätzung des Patienten (Gibbons, Miller et al. 2000; Ndrepepa, Mehilli et al. 2004; Eitel, Desch et al. 2010). Aus diesem Grund ist die Bestimmung der Infarktgröße bzw. des Anteils an gerettetem Myokard als Surrogatmarker in Reperfusionsstudien attraktiv, da somit die Rekrutierung großer Patientenzahlen zur Ermittlung der Mortalität umgangen werden kann (Schömig, Kastrati et al. 2000). Zudem kann letztlich nur über den Anteil des geretteten Myokards die Effektivität von Therapien, wie z.B. der Reperfusion gemessen werden.

#### Bestimmung der Infarktgröße

Bestimmung der Infarktgröße sind nuklearmedizinische Verfahren Zur akzeptierte und validierte Methoden (Gibbons, Miller et al. 2000). Insbesondere die SPECT-Bildgebung unter Verwendung vom <sup>99m</sup>Tc-sestamibi erlaubt mehrere Reperfusionstherapie Tage nach der eine zuverlässige Größenbestimmung der endgültigen Infarktnarbe (Sinusas, Trautman et al. 1990; Medrano, Lowry et al. 1996). Die örtliche Auflösung der SPECT ist jedoch mit etwa 10 x 10 x 10 mm relativ gering (Ibrahim, Bulow et al. 2007). Ein Verfahren mit höherer örtlicher Auflösung zur Infarktgrößenbestimmung auch kleinerer Infarkte stellt die MRT dar.

Zur Darstellung der Infarktnarbe wird ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel verwendet, das im Infarktgebiet zu einer Signalanhebung im T1 gewichteten MRT-Bild führt. Insbesondere die kontrastmittelgestütze T1-gewichtete MRT-Bildgebung unter Verwendung einer Inversion-Recovery-Sequenz (IR-turbo-FLASH) ermöglicht eine gute Abgrenzbarkeit der Infarktnarbe, wenn die Bildgebung ca. 20 min nach Applikation des Kontrastmittels erfolgt (Oshinski, Yang et al. 2001). Dadurch, dass das Signal des umgebenden, nicht infarzierten Myokardgewebes während der Untersuchung unterdrückt werden kann, entsteht eine maximale Signalintensität der kontrastmittelanreichernden Infarktnarbe im Vergleich zum umgebenden gesunden Gewebe. Die Inversion-Recovery-Sequenz bietet zudem im Vergleich zu anderen MRT-Sequenzen das höchste Kontrast-Rausch-Verhältnis, was ebenfalls zu einer verbesserten Abgrenzbarkeit der Infarktnarbe führt (Simonetti, Kim et al. 2001).

Die signifikant größere Infarktgröße im MRT lässt sich gut aus der besseren räumlichen Auflösung der MRT-Methode gegenüber dem SPECT erklären. Dies ist ein bekanntes Phänomen, welches bereits in anderen klinischen Studien beschrieben wurde (Ibrahim, Nekolla et al. 2005; Hadamitzky, Langhans et al. 2013).

In der vorliegenden Arbeit konnte für die Infarktgrößenbestimmung insgesamt eine hohe Übereinstimmung zwischen den Analysen mittels Kontrastmittel-MRT und mittels SPECT nachgewiesen werden. In der Subgruppenanalyse lässt sich diese Übereinstimmung vor allem bei großen sowie bei transmuralen Infarkten erkennen. Bei kleineren sowie bei nicht-transmuralen Infarkten erkennt man eine leichte Überschätzung seitens der MRT gegenüber der SPECT (Ibrahim, Nekolla et al. 2005; Hadamitzky, Langhans et al. 2013). Eine Erklärung hierfür wäre die schon erwähnte höhere Auflösung der MRT. Kleine, subendokardial gelegene Infarkte, die der SPECT aufgrund der relativ geringen Auflösung entgehen, können von der MRT detektiert werden.

#### Bestimmung des gefährdeten Myokards

Gemäß des "wavefront"-Phänomens breitet sich ein akuter Myokardinfarkt von innen nach außen, also von subendokardial nach subepikardial aus. Im entsprechenden Versorgungsgebiet des Infarktgefäßes dehnen sich die äußeren Infarktbegrenzungen im Verlauf nicht wesentlich nach lateral aus (Reimer, Lowe et al. 1977; Reimer und Jennings 1979). Dementsprechend kann man bei einer Messung des subendokardial gelegenen Infarkareals zusätzlich das nicht infarzierte, subepikardial gelegene Myokardgewebe bestimmen; zusammen entspricht dieses dem gefährdeten Myokard (Christian 2006). Nach erfolgter Reperfusionstherapie bei akutem Myokardinfarkt lässt sich mittels KM-MRT die Infarktnarbe und somit auch die subendokardiale Längsausdehnung der Infarktnarbe bestimmen. Bestimmt man weiterhin das gefährdete Myokardvolumen mittels T2-gewichteter MRT, lässt sich zwischen der subendokardialen Infarktlängsausdehnung und dem ermittelten gefährdeten Myokard eine hohe Übereinstimmung erkennen (Wright, Adriaenssens et al. 2009).

In der vorliegenden Studie ist das gefährdete Myokardvolumen im T1gewichteten KM-MRT mit knapp 31 %LV vergleichbar groß wie in der SPECT Analyse mit 32 %LV. D.h. die hier verwendete MRT-Analysemethode zur retrospektiven Bestimmung des gefährdeten Myokards stimmt im Gesamtkollektiv mit den SPECT-Analysen überein und unterstützt die Annahme, dass sich diese Methode eignet um das gefährdete Myokard näherungsweise zu erfassen.

Eine alternative MR-Methode um das gefährdete Myokardvolumen nach einem akuten Myokardinfarkt zu bestimmen ist die Verwendung von T2-gewichteten MRT-Sequenzen (Aletras, Tilak et al. 2006; Hadamitzky, Langhans et al. 2013). Das gefährdete Myokard wird bei einer T2-Sequenz dadurch dargestellt, dass das entstehende Ödem im Bereich des gefährdeten Myokards zu einer Verlängerung der T2-Relaxation führt und so eine Signalerhöhung in der T2-gewichteten MRT verursacht (Sörensson, Heiberg et al. 2010). Die Größe des gefährdeten Myokardvolumens variiert unter Verwendung T2-gewichteter MRT-Sequenzen in vorangegangenen Studien abhängig vom Patientenkollektiv von 31 - 38 %LV (Friedrich, Abdel-Aty et al. 2008; Carlsson, Ubachs et al. 2009; Wright, Adriaenssens et al. 2009; Eitel, Desch et al. 2010). Ein Vergleich des gefährdeten Myokards zwischen T2-gewichteter MRT und SPECT ergab in anderen Studien eine hohe Korrelation (Carlsson, Ubachs et al. 2009; Hadamitzky, Langhans et al. 2013).

Bei Verwendung kardialer T2-gewichteter MRT Sequenzen existieren jedoch auch Nachteile. So weist die T2-gewichtete MRT ein geringes Kontrast-Rausch-Verhältnis auf, was die genaue Abgrenzung des gefährdeten Myokardvolumens deutlich erschwert. Weiterhin besteht eine Stör- bzw. Artefaktanfälligkeit dieser Methode (Hadamitzky, Langhans et al. 2013). Zuletzt werden diese pathophysiologischen Grundlagen der T2-Akquisition derzeit heftig debattiert (Kim et al. 2015). Durch die Verwendung einer kontrastmittelgestützten T1-Sequenz kann durch Anpassung der Untersuchungsparameter das umgebende, gesunde Myokardsignal unterdrückt werden und somit der Kontrast zwischen Infarktnarbe und gesundem Myokard maximiert werden. Hierdurch lassen sich mit dem, in dieser Arbeit verwendeten Verfahren die

68

lateralen Grenzen der Infarktnarbe und somit auch des gefährdeten Myokardareals sehr genau bestimmen.

Möglicherweise unterschätzt der hier verwendete Ansatz das tatsächlich gefährdete Myokardvolumen, da nur diejenigen MRT-Schichten zur Analyse des gefährdeten Myokards herangezogen wurden, auf denen auch ein Kontrastmittelsignal des Infarktareals vorhanden und abgrenzbar war. Somit könnte es sein, dass die Gefäßversorgungsbereiche nicht vollständig erfasst wurden. Denn insbesondere auf den Schichten ohne abgrenzbares Infarktareal, die sich unmittelbar oberhalb und unterhalb an die Infarktnarbe anschliessen wäre hier ein Anteil an potentiell gefährdetem Myokardgewebe nicht miterfasst.

Andere Studien vergleichen das gefährdete Myokardgewebe anhand einer kontrastmittelunterstützten T1-MRT Bildgebung und einer T2-MRT Bildgebung. Hier wird beschrieben, dass das gefährdete Myokardgewebe in der kontrastmittelgestützten T1-MRT Bildgebung im Vergleich zur T2-MRT Bildgebung unterschätzt wird. Dies sei vor allem bei Patienten der Fall, die nach Schmerzereignis eine sehr zeitnahe Intervention erhalten haben und bei Patienten die nach der Intervention eine vollständige Erholung des Myokards ohne resultierende Infarktnarbe hatten. Ein Vergleich zum bisherigen Goldstandard SPECT wurde nicht vorgenommen (Ubachs et al. 2010; Fuernau et al. 2011; Bøtker et al. 2012). Daten aus einer kürzlich publizierten experimentellen Studie, die T2-Bildgebung mit histologischen Messungen des gefährdeten Myokards verglichen haben, kommen zu dem Ergebniss, dass die T2-Methode nicht geeignet ist um das gefährdete Myokard zu messen (Kim et al. 2015).

Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode basierend auf T1-Bildern zeigt hingegen eine gute näherungsweise Bestimmung des gefährdeten Myokards im Vergleich zur SPECT. Beim Vergleich der gefährdeten Myokardvolumina zwischen KM-T1-MRT und SPECT erkennt man in der vorliegenden Arbeit eine diskrete, jedoch nicht signifikant unterschiedliche Unterschätzung seitens der KM-T1-MRT. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Subgruppenanalyse bezüglich der Schmerz-Interventions-Zeit (Zeit zwischen Beginn der klinischen Beschwerden und Koronarintervention) nicht durchgeführt. Im Median vergingen bei dem vorliegenden Patientenkollektiv 7,5 h zwischen Schmerzbeginn und Koronarintervention.

#### Bestimmung des geretteten Myokards

Vorangehende Studien haben gezeigt, dass durch Subtraktion der endgültigen Infarktgröße vom gefährdeten Myokard eine Bestimmung des geretteten Myokards möglich ist. Dies wurde sowohl für SPECT-Untersuchungen (Gibbons, Verani et al. 1989; De Coster, Wijns et al. 1990) als auch für MRT-Untersuchungen unter Verwendung unterschiedlicher MRT-Techniken gezeigt (Friedrich, Abdel-Aty et al. 2008; Carlsson, Ubachs et al. 2009; Wright, Adriaenssens et al. 2009; Eitel, Desch et al. 2010; Sörensson, Heiberg et al. 2010; Hadamitzky, Langhans et al. 2013).

Durch die Bestimmung des geretteten Myokards aus dem Verhältnis von gefährdetem zu infarziertem Myokard haben die beiden letztgenannten Größen unmittelbare Auswirkung auf die Größe des gerettten Myokards. Das in der vorliegenden Studie mit KM-MRT ermittelte gerettete Myokardvolumen lässt im Vergleich zum SPECT eine signifikante Unterschätzung erkennen. Dies lässt sich teilweise durch die im KM-MRT größer gemessene Infarktnarbe erklären, da sich durch die Differenzbildung zwischen gefährdetem Myokard und Infarktgröße dann im KM-MRT kleinere gerettete Myokardanteile ergeben. Die Bland-Altman-Analyse zeigte zudem, dass die niedrigeren Salvage-Werte im MRT vorallem durch die Infarkte bedingt sind, bei denen viel Myokard gerettet wurde. Dies kann an "aborted infarctions" und der mutmaßlich doch lokalen Ausdehnung des gefährdeten Myokards, die in der "endocardial surface area"-Methode nicht berücksichtigt wird, liegen.

#### <u>Subgruppen</u>

Die Bestimmung der Infarktnarbengröße zeigt bei großen Infarkten sowie bei transmuraler Infarktausdehung eine statistische Übereinstimmung zwischen KM-MRT und SPECT. Bei kleinen Infarktnarbengrößen sowie bei nichttransmuraler Infarktausdehnung zeigt die SPECT gegenüber der KM-MRT Analyse eine Unterschätzung, da durch die SPECT kleine, meist subendokardial gelegene Infarkte aufgrund der geringeren örtlichen Auflösung nicht detektiert werden können (Ibrahim, Bulow et al. 2007). Die kontrastmittelgestützte MRT ist aufgrund der höheren Sensitivität eine Woche nach akutem Myokardinfarkt der SPECT überlegen (Bøtker et al. 2012).

Da kleine, subendokardial gelegene Infrarkte durch das SPECT nicht bzw. eingeschränkt erfasst werden, ergibt sich bei der Berechnung des geretteten Myokards eine Überschätzung seitens der SPECT im Vergleich zur MRT.
Zusammenfassend ist die hier verwendete Analysemethode im KM-MRT ein akzeptables Verfahren zur Bestimmung des Anteils am gefährdeten Myokard kontrastmittelgestützten T1-gewichteten basierend auf KM-MRT Untersuchungen eine Woche nach akutem Myokardinfarkt. Aufgrund der höheren räumlichen Auflösung der MRT im Vergleich zur SPECT zeigt sich eine signifikant größere Infarktnarbengröße in der MRT Technik. Unter Berücksichtigung dieser höheren Größen errechnet sich somit ein signifikant geringerer Anteil an gerettetem Myokard.

Die MRT ist eine interessante Alternative zur Bestimmung wichtiger Parameter in der Postinfarktphase und bietet gegenüber dem SPECT eine Reihe von Vorteilen, wie beispielsweise ein geringerer logistischer Aufwand und keine potentiell schädliche ionisierende Strahlung. Weiterhin kann mit nur einer MRT-Untersuchung die Bestimmung des gefährdeten Myokards, der endgültigen Infarktnarbe und des geretteten Myokards erfolgen. Auch können innerhalb MRT-Untersuchung einer zusätzliche Informationen wie z.B. die Herzwandbewegung und die Auswurfleistung gewonnen werden. Ein weiterer Vorteil der MRT im Vergleich zum SPECT ist die höhere örtliche Auflösung und somit die Überlegenheit auch kleinere Infarkte darzustellen (Bøtker et al. 2012).

Zukünftige Studien, die die Parameter "gefährdetes Myokard", "Infarktnarbe" und "gerettetes Myokard" im KM-T1-MRT, im T2-MRT sowie im SPECT vergleichen, müssen zeigen, ob die KM-T1-MRT als valide Methode zur Bestimmung von Surrogatparametern in klinischen Studien dient.

<u>73</u>

### 5 Zusammenfassung

Koronare Reperfusionstherapien zielen auf die Rettung von ischämisch kompromittiertem Myokardgewebe ab. Je effektiver die Therapie, desto kleiner ist die letztlich resultierende Infarktnarbe und desto größer der Anteil an gerettetem Myokard. Die derzeit etablierte Methode zur Bestimmung des Anteils an gerettetem Myokard ist die SPECT. Ziel war es das gefährdete Myokard, die endgültige Infarktnarbe und das gerettete Myokard durch kontrastmittelgestützte T1-gewichtete MRT im Vergleich zum SPECT zu ermitteln.

Insgesamt wurde bei 75 Patienten mit akutem Myokardinfarkt unmittelbar nach erfolgter Reperfusionstherapie eine SPECT-Untersuchung, die den Zustand vor der Intervention abbildet durchgeführt. Eine Woche nach Infarkt bzw. erfolgter Reperfusionstherapie wurde eine weitere SPECT sowie eine KM-MRT-Untersuchung durchgeführt. In allen Untersuchungen wurden das gefährdete Myokard, die endgültige Infarktgröße und der Anteil an gerettetem Myokard bestimmt.

Die Bestimmung des gefährdeten Myokards zeigte für beide Modalitäten eine statistische Übereinstimmung. Die Infarktgrößenbestimmung in der KM-MRT war signifikant größer als im SPECT, wobei der Unterschied im Wesentlichen durch eine bessere Erkennbarkeit kleiner Infarkte bedingt war. Basierend auf den beiden Kenngrößen des gefährdeten Myokards und der endgültigen Infarktnarbe war der Anteil an gerettetem Myokard in der MRT signifikant kleiner als in der SPECT.

Insgesamt ist die hier verwendete MRT-Analysemethode ein vielversprechendes Verfahren um die Bestimmung des gefährdeten Myokards mittels einer T1-gewichteten KM-MRT-Untersuchung näherungsweise im Vergleich zum SPECT zu bestimmen.

## Literaturverzeichnis

- Aletras, A. H., G. S. Tilak, A. Natanzon, L. Hsu, F. M. Gonzalez, R. F. Hoyt, Jr, A. E. Arai (2006). "Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations." <u>Circulation</u> **113**(15): 1865-70.
- Bauer, A., J. Mehilli, P. Barthel, A. Müller, A. Kastrati, K. Ulm, A. Schömig, M. Malik, G. Schmidt (2009). "Impact of myocardial salvage assessed by (99m)Tc-sestamibi scintigraphy on cardiac autonomic function in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction." <u>JACC Cardiovasc Imaging</u> 2(4): 449-57.
- Boersma, E., A. C. Maas, J. W. Deckers, M. L. Simoons (1996). "Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour." <u>Lancet</u> 348(9030): 771-5.
- Bøtker, H. E., A. K. Kaltoft, S. F. Pedersen, W. Y. Kim (2012). "Measuring myocardial salvage." Cardiovascular Research 94, 266–275.
- Braunwald, E. (1989). "Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded?" <u>Circulation</u> **79**(2): 441-4.
- Braunwald, E., R. A. Kloner (1982). "The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction." <u>Circulation</u> **66**(6): 1146-9.
- Carlsson, M., J. F. Ubachs, E. Hedström, E. Heiberg, S. Jovinge, H. Arheden (2009). "Myocardium at risk after acute infarction in humans on cardiac magnetic resonance: quantitative assessment during follow-up and validation with single-photon emission computed tomography." <u>JACC Cardiovasc Imaging</u> 2(5): 569-76.
- Carr, D. H., J. Brown, G. M. Bydder, R. E. Steiner, H.-J. Weinmann, U. Speck, A. S. Hall, I. R. Young (1984). "Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MRI: initial clinical experience in 20 patients." <u>AJR Am J Roentgenol</u> **143**(2): 215-24.
- Cerqueira, M. D., N. J. Weissman, V. Dilsizian, A. K. Jacobs, S. Kaul, W. K. Laskey, D. J. Pennell, J. A. Rumberger, T. Ryan, M. S. Verani (2002). "Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association." J Nucl Cardiol 9(2): 240-5.
- Christian, T. F. (2006). "Positively magnetic north." <u>J Am Coll Cardiol</u> **47**(8): 1646-8.
- Croisille, P., D. Revel, M. Saeed (2006). "Contrast agents and cardiac MR imaging of myocardial ischemia: from bench to bedside." <u>Eur Radiol</u>

**16**(9): 1951-63.

- De Coster, P. M., W. Wijns, F. Cauwe, A. Robert, C. Beckers, J. A. Melin (1990). "Area-at-risk determination by technetium-99m-hexakis-2methoxyisobutyl isonitrile in experimental reperfused myocardial infarction." <u>Circulation</u> 82(6): 2152-62.
- Edelman, R. R. (2004). "Contrast-enhanced MR imaging of the heart: overview of the literature." <u>Radiology</u> **232**(3): 653-68.
- Eitel, I., S. Desch, G. Fuernau, L. Hildebrand, M. Gutberlet, G. Schuler, H. Thiele (2010). "Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction." <u>J Am Coll</u> <u>Cardiol</u> 55(22): 2470-9.
- Friedrich, M. G., H. Abdel-Aty, A. Taylor, J. Schulz-Menger, D. Messroghli, R. Dietz (2008). "The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance." <u>J Am Coll Cardiol</u> **51**(16): 1581-7.
- Fuernau, G., I. Eitel, V. Franke, L. Hildebrandt, J. Meissner, S. de Waha, P. Lurz, M. Gutberlet, S. Desch, G. Schuler, H. Thiele (2011). "Myocardium at risk in ST-segment elevation myocardial infarction comparison of T2-weighted edema imaging with the MR-assessed endocardial surface area and validation against angiographic scoring." JACC Cardiovasc Imaging. 2011 Sep;4(9):967-76.
- Gerber, B. L. (2007). "Risk area, infarct size, and the exposure of the wavefront phenomenon of myocardial necrosis in humans." <u>Eur</u> <u>Heart J</u> **28**(14): 1670-2.
- Gibbons, R. J., T. D. Miller, T. F. Christian (2000). "Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m)Tc-sestamibi: A measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction." <u>Circulation</u> **101**(1): 101-8.
- Gibbons, R. J., U. S. Valeti, P. A. Araoz, A. S. Jaffe (2004). "The quantification of infarct size." <u>J Am Coll Cardiol</u> **44**(8): 1533-42.
- Gibbons, R. J., M. S. Verani, T. Behrenbeck, P. A. Pellikka, M. K. O'Connor, J. J. Mahmarian, J. H. Chesebro, F. J. Wackers (1989).
  "Feasibility of tomographic 99mTc-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction." <u>Circulation</u> 80(5): 1277-86.
- Grobner, T. (2006). "Gadolinium a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?" <u>Nephrol Dial Transplant</u> **21**(4): 1104-8.
- Hadamitzky, M., B. Langhans, J. Hausleiter, C. Sonne, A. Kastrati, S. Martinoff, A. Schömig, T. Ibrahim (2013). "The assessment of area at risk and myocardial salvage after coronary revascularization in acute myocardial infarction: comparison between CMR and SPECT." JACC Cardiovasc Imaging 6(3): 358-69.

- Ibrahim, T., H. P. Bulow, T. Hackl, M. Hornke, S. G. Nekolla, M. Breuer, A. Schömig, M. Schwaiger (2007). "Diagnostic value of contrastenhanced magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography for detection of myocardial necrosis early after acute myocardial infarction." J Am Coll Cardiol **49**(2): 208-16.
- Ibrahim, T., T. Hackl, S. G. Nekolla, M. Breuer, M. Feldmair, A. Schomig, M. Schwaiger (2010). "Acute myocardial infarction: serial cardiac MR imaging shows a decrease in delayed enhancement of the myocardium during the 1st week after reperfusion." <u>Radiology</u> 254(1): 88-97.
- Ibrahim, T., S. G. Nekolla, M. Hornke, H. P. Bülow, J. Dirschinger, A. Schömig, M. Schwaiger (2005). "Quantitative measurement of infarct size by contrast-enhanced magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction: comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-sestamibi." J Am Coll Cardiol 45(4): 544-52.
- Kastrati, A., J. Mehilli, J. Dirschinger, U. Schricke, J. Neverve, J. Pache, S. Martinoff, F-J. Neumann, S. Nekolla, R. Blasini, M. Seyfarth, M. Schwaiger, A. Schomig (2002). "Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial." <u>Lancet</u> 359(9310): 920-5.
- Keeley, E. C., J. A. Boura, C. L. Grines (2003). "Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials." <u>Lancet</u> 361(9351): 13-20.
- Kei, P. L., L. P. Chan (2008). "Gadolinium chelate-associated nephrogenic systemic fibrosis." <u>Singapore Med J</u> **49**(3): 181-5.
- Kim, H. W., L. Van Assche, R. B. Jennings, W. B. Wince, C. J. Jensen, W. G. Rehwald, D. C. Wendell, L. Bhatti, D. M. Spatz, M. A. Parker, E. R. Jenista, I. Klem, A. L. C. Crowley, E-L. Chen, R. M. Judd, R. J. Kim (2015). "Relationship of T2-Weighted MRI Myocardial Hyperintensity and the Ischemic Area-At-Risk." <u>Circ Res.</u> 2015 Jul 17;117(3):254-65. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305771.
- Kim, R. J., D. S. Fieno, T. B. Parrish, K. Harris, E-L. Chen, O. Simonetti, J. Bundy, J. P. Finn, F. J. Klocke, R. M. Judd (1999). "Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function." <u>Circulation</u> **100**(19): 1992-2002.
- Kim, R. J., E. Wu, A. Rafael, E-L. Chen, M. A. Parker, O. Simonetti, F. J. Klocke, R. O. Bonow, R. M. Judd (2000). "The use of contrastenhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction." <u>N Engl J Med</u> 343(20): 1445-53.
- Kuikka, J. T., J. Yang, H. Kiiliäinen (1998). "Physical performance of the Siemens E.CAM gamma camera." <u>Nucl Med Commun</u> **19**(5): 457-62.
- Kuo, P. H., E. Kanal, A. K. Abu-Alfa, S. E. Cowper (2007). "Gadolinium-

based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis." <u>Radiology</u> **242**(3): 647-9.

- Laster, S. B., J. H. O'Keefe, Jr., R. J. Gibbons (1996). "Incidence and importance of thrombolysis in myocardial infarction grade 3 flow after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction." <u>Am J Cardiol</u> 78(6): 623-6.
- Laubenberger, T., Laubenberger, J. (1999). Magnetresonanztomographie. In "Technik der medizinischen Radiologie", Laubenberger, Th., Laubenberger, J. (Hrsg.), Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 7. überarbeitete Auflage.
- Maes, A. F., M. Borgers, W. Flameng, J. L Nuyts, F. van de Werf, J. J Ausma, P. Sergeant, L. A Mortelmans (1997). "Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium-99m sestamibi SPECT. Correlation with histologic and positron emission tomographic studies and functional follow-up." J Am Coll Cardiol **29**(1): 62-8.
- Mayer, G., W. E. Story, J. E Seco, M. A. Nocero Jr (1984). "Myocardial infarction management with peripheral streptokinase." <u>Ann Emerg</u> <u>Med</u> 13(11): 1000-7.
- Medrano, R., R. W. Lowry, J. B. Young, D. G. Weilbaecher, L. H. Michael,
  I. Afridi, Z. X. He, J. J. Mahmarian, M. S. Verani (1996).
  "Assessment of myocardial viability with 99mTc sestamibi in patients undergoing cardiac transplantation. A scintigraphic/pathological study." <u>Circulation</u> 94(5): 1010-7.
- Milavetz, J. J., D. W. Giebel, T. F. Christian, R. S. Schwartz, D.R. Holmes Jr, R. J. Gibbons (1998). "Time to therapy and salvage in myocardial infarction." <u>J Am Coll Cardiol</u> **31**(6): 1246-51.
- Ndrepepa, G., J. Mehilli, M. Schwaiger, H. Schuhlen, S. Nekolla, S. Martinoff, C. Schmitt, J. Dirschinger, A. Schomig, A. Kastrati (2004).
   "Prognostic value of myocardial salvage achieved by reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction." J Nucl Med 45(5): 725-9.
- Okada, R. D., D. Glover, T. Gaffney, S. Williams (1988). "Myocardial kinetics of technetium-99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile." <u>Circulation</u> **77**(2): 491-8.
- Oshinski, J. N., Z. Yang, J. R. Jones, J. F. Mata, B. A. French (2001). "Imaging time after Gd-DTPA injection is critical in using delayed enhancement to determine infarct size accurately with magnetic resonance imaging." <u>Circulation</u> **104**(23): 2838-42.
- Patel, R. A., G. A. Beller (2006). "Prognostic role of single-photon emission computed tomography (SPECT) imaging in myocardial viability." <u>Curr Opin Cardiol</u> 21(5): 457-63.
- Pereira, R. S., F. S. Prato, G. Wisenberg, J. Sykes, K. J. Yvorchuk (2001). "The use of Gd-DTPA as a marker of myocardial viability in reperfused acute myocardial infarction." <u>Int J Cardiovasc Imaging</u> **17**(5): 395-404.

- Piwnica-Worms, D., J. F. Kronauge, M. L. Chiu (1990). "Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence." <u>Circulation</u> 82(5): 1826-38.
- Radeleff, B., Schneider, B., Stegen, P., Kauffmann, G.W. (2006). Gerätekunde. In "Radiologie", Kauffmann, G.W., Moser, E., Sauer, R. (Hrsg), Urban & Fischer Verlag bei Elsevier, München, 3. Auflage
- Rehwald, W. G., D. S. Fieno, E-L. Chen, R. J. Kim, R. M. Judd (2002). "Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury." <u>Circulation</u> **105**(2): 224-9.
- Reimer, K. A., R. B. Jennings (1979). "The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow." <u>Lab Invest</u> **40**(6): 633-44.
- Reimer, K. A., J. E. Lowe, M. M. Rasmussen, R. B. Jennings (1977). "The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs." <u>Circulation</u> 56(5): 786-94.
- Rentrop, K. P., H. Blanke, K.R. Karsch, V. Wiegand, H. Köstering, H. Oster, K. Leitz (1979). "Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase." <u>Clin Cardiol</u> 2(5): 354-63.
- Sandstede, J. J. (2003). "Assessment of myocardial viability by MR imaging." <u>Eur Radiol</u> **13**(1): 52-61.
- Schaper, W. (1971). "Pathophysiology of coronary circulation." Prog Cardiovasc Dis **14**(3): 275-96.
- Schicha, H., Schober, O., (2007). Radiopharmazeutische Chemie. In "Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung", Schicha, H., Schober, O. (Hrsg.), Schattauer, Stuttgart, 6. Auflage.
- Schnackenburg, B. (2005 a). Physikalische Grundlagen der MR-Bildgebung. In "Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie", Hombach, V., Grebe, O., Botnar, R. (Hrsg.), Schattauer, Stuttgart, 1. Auflage.
- Schnackenburg, B. (2005 b). Pulssequenzen. In "Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie", Hombach, V., Grebe, O., Botnar, R. (Hrsg.), Schattauer, Stuttgart, 1. Auflage.
- Schömig, A., A. Kastrati, J. Dirschinger, J. Mehilli, U. Schricke, J. Pache, S. Martinoff, F. J. Neumann, M. Schwaiger M (2000). "Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators." <u>N Engl J Med</u> **343**(6): 385-91.

Simonetti, O. P., R. J. Kim, D. S. Fieno, H. B. Hillenbrand, E. Wu, J. M.

Bundy, J. P. Finn, R. M. Judd (2001). "An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction." <u>Radiology</u> **218**(1): 215-23.

- Sinusas, A. J., K. A. Trautman, J. D. Bergin, D. D. Watson, M. Ruiz, W. H. Smith, G.A. Beller (1990). "Quantification of area at risk during coronary occlusion and degree of myocardial salvage after reperfusion with technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile." <u>Circulation</u> 82(4): 1424-37.
- Sörensson, P., E. Heiberg, N. Saleh, F. Bouvier, K. Caidahl, P. Tornvall, L. Rydén, J. Pernow, H. Arheden (2010). "Assessment of myocardium at risk with contrast enhanced steady-state free precession cine cardiovascular magnetic resonance compared to single-photon emission computed tomography." <u>J Cardiovasc Magn Reson</u> **12**(1): 25.
- Statistisches Bundesamt (2014). Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2014. "Gesundheit Todesursachen in Deutschland 2013", Artikelnummer: 2120400137004.
- Thiele, H., M. J. Kappl, S. Conradi, J. Niebauer, R. Hambrecht, G. Schuler (2006). "Reproducibility of chronic and acute infarct size measurement by delayed enhancement-magnetic resonance imaging." <u>J Am Coll Cardiol</u> 47(8): 1641-5.
- Thiele, H., M. J. Kappl, A. Linke, S. Erbs, E. Boudriot, A. Lembcke, D. Kivelitz, G. Schuler (2007). "Influence of time-to-treatment, TIMI-flow grades, and ST-segment resolution on infarct size and infarct transmurality as assessed by delayed enhancement magnetic resonance imaging." <u>Eur Heart J</u> 28(12): 1433-9.
- Thygesen, K., J. S. Alpert, H. D. White (2007). "Universal definition of myocardial infarction." <u>J Am Coll Cardiol</u> **50**(22): 2173-95.
- Ubachs, J. F., H. Engblom, D. Erlinge, S. Jovinge, E. Hedström, M. Carlsson, H. Arheden (2010). "Cardiovascular magnetic resonance of the myocardium at risk in acute reperfused myocardial infarction: comparison of T2-weighted imaging versus the circumferential endocardial extent of late gadolinium enhancement with transmural projection." J Cardiovasc Magn Reson. 2010 Mar 29;12:18. doi: 10.1186/1532-429X-12-18.
- Vogel-Claussen, J., C. E. Rochitte, K. C. Wu, I. R. Kamel, T. K. Foo, J. A. C. Lima, D. A. Bluemke (2006). "Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment." <u>Radiographics</u> 26(3): 795-810.
- Vogler, H. (2005). MRT-Kontrastmittel. In "Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie", Hombach, V., Grebe, O., Botnar, R. (Hrsg.), Schattauer, Stuttgart, 1. Auflage.
- Wagner, A., H. Mahrholdt, T. A. Holly, M. D. Elliott, M. Regenfus, M. Parker, F. J. Klocke, R. O. Bonow, R. J. Kim, R. M. Judd (2003).
   "Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of

subendocardial myocardial infarcts: an imaging study." Lancet **361**(9355): 374-9.

- Wright, J., T. Adriaenssens, S. Dymarkowski, W. Desmet, J. Bogaert (2009). "Quantification of myocardial area at risk with T2-weighted CMR: comparison with contrast-enhanced CMR and coronary angiography." JACC Cardiovasc Imaging **2**(7): 825-31.
- Wu, E., R. M. Judd, J. D. Vargas, F. J. Klocke, R. O. Bonow, R. J. Kim (2001). "Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction." <u>Lancet</u> 357(9249): 21-8.

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schema eines Kurzachsenschnittes des linken Ventrikels mit KM-
Anreicherung im MRT (Infarktareal) und eingezeichnetem gefährdeten
Myokardanteil10
Abbildung 2Präzessionsbewegung eines Wasserstoffkerns in einem externen Magnetfeld B0Magnetfeld B018Abbildung 33D-segmented inversion-recovery turbo-FLASH Sequenz
Segmentmodells
Abbildung 5 Schema eines Kurzachsenschnittes des linken Ventrikels mit KM-         Anreicherung im MRT (Infarktareal).       32         Abbildung 6 Beispielbilder von zwei MRT-Kurzachsenschnitten des linken         Ventrikels mit KM-Anreicherung (Infarktareal).       33         Abbildung 7 Darstellung der Segmentanzahl in Bezug auf die Transmuralität der
KM-Anreicherung im 17-Segmentmodell40
Abbildung 8 Intraobservervariabilität des gefährdeten Myokards, MRT
Abbildung 10 Interobservervariabilität des gefährdeten Myokards, MRT
Abbildung 11 Interobservervariabilität der Infarktgröße, MRT45
Abbildung 12 Gegenüberstellung SPECT / MRT bezüglich des Anteils an gefährdetem Myokard, Infarktgröße und gerettetem Myokard bei Patienten mit

\_\_\_\_

Abbildung 13 Bland-Altman-Diagramm, Vergleich des gefährdeten Myokards

zwischen SPECT und MRT			
Abbildung 14 Bland-Altman-Diagramm,	Vergleich d	ler Infarktgröße	zwischen
SPECT und MRT			51
Abbildung 15 Bland-Altman-Diagramm	, Vergleich	des geretteten	Myokards

zwischen SPECT und MRT......53

Abbildung 17 Nicht-transmurale Infarktausdehnung Gegenüberstellung SPECT / MRT bezüglich des Anteils an gefährdetem Myokard, Infarktgröße und gerettetem Myokard bei Patienten mit nicht-transmuralem Myokardinfarkt........58

#### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Formel der Larmorfrequenz.	. 19
Tabelle 2         Verwendete Parameter der 3D-IR-turbo-FLASH Sequenz.	.23
Tabelle 3 Einteilung der Ausdehnung der KM-Anreicherung in Bezug auf	die
Wanddicke des linken Ventrikelmyokards	.30
Tabelle 4 Allgemeine Patientencharakteristika	.36
Tabelle 5 Infarktcharakteristika	.37
Tabelle 6 Angiographische Charakteristika	.38
Tabelle 7 Ergebnisse SPECT-Analyse	.39
Tabelle 8 Ergebnisse quantitative MRT-Analyse	.41
Tabelle 9 Ergebnisse SPECT-Analyse und quantitative MRT-Analyse	46

**Tabelle 10** Transmurale Infarktausdehnung Gegenüberstellung SPECT / MRTbezüglich des Anteils an gefährdetem Myokard, Infarktgröße und gerettetemMyokard bei Patienten mit transmuralem Myokardinfarkt55

**Tabelle 11** Nicht-transmurale Infarktausdehnung Gegenüberstellung SPECT /MRT bezüglich des Anteils an gefährdetem Myokard, Infarktgröße undgerettetem Myokard bei Patienten mit nicht-transmuralem Myokardinfarkt.......57

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Tareq Ibrahim für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die Überlassung des sehr interessanten Themas sowie die herausragende Betreuung im Rahmen dieser Arbeit.

Für die Möglichkeit, meine Dissertation in der I. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München anfertigen zu dürfen danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz.

Mein Dank geht auch an die nuklearmedizinische Abteilung des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Markus Schwaiger. Für die fachliche Unterstützung danke ich Herrn Dr. Stephan Nekolla.

Auch bei allen anderen Mitarbeitern der I. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit herzlichst bedanken.

Meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der Erstellung dieser Arbeit stets unterstützt haben gilt mein besonderer Dank.

## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Ich versichere, dass übernommene Ausführungen anderer Autoren sowie eng an den Gedankengängen Anderer anlehnende eigene Ausführungen entsprechend gekennzeichnet sind und alle verwendeten Quellen zitiert wurden. Die Arbeit wurde bisher keiner Prüfungsbehörde vorgelegt.