

**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

Aus der Klinik und Poliklinik für Kardiologie/Angiologie

Direktor: Prof. Dr. med. T. Meinertz

**Beurteilung der Prognose bei Patienten nach einem ersten Myokardinfarkt  
mittels MRT**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg  
vorgelegt von

Jacqueline Dozel  
aus Hamburg

Hamburg 2016

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 26.04.2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Thomas Meinertz

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. Gunnar Lund

# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
2.1	Einführung in das Thema	5
2.1.1	Epidemiologie	6
2.1.2	Pathophysiologie und Pathologie des Myokardinfarktes	6
2.1.3	Herzinsuffizienz	7
2.1.4	Plötzlicher Herztod	9
2.2	MRT: Physikalische Grundlagen	11
2.2.1	Relaxationszeiten	12
2.2.2	Beeinflussende Faktoren: Repetitionszeit und Echozeit	13
2.2.3	T1- und T2-Wichtung	13
2.2.4	MRT-Bildentstehung	15
2.2.5	Das Kontrastmittel	16
2.3	Sicherheit	16
2.4	Die kardiale MRT	17
2.4.1	Cine-Magnetresonanztomographie (Cine-MRT)	17
2.4.2	Delayed Enhancement (Vitalitätsdiagnostik)	18
2.4.3	Vergleich der KM-MRT mit der Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT)	18
2.4.4	Vergleich der KM-MRT mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	19
2.4.5	Vergleich der KM-MRT mit der Echokardiographie	19
2.4.6	Zusammenfassende Beurteilung der Vergleiche	20
2.5	Die Infarktnarbe als Prognose bestimmender Faktor nach einem Myokardinfarkt	20
2.6	Studiendesign	21
2.7	Ziel der Studie	21
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>22</b>
3.1	Studienprotokoll	22
3.2	MRT-Untersuchung	23
3.3	Auswertung der MRT-Daten	24
3.4	Statistik	30
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>31</b>
4.1	Demographische Daten der Patienten	31
4.2	Follow-Up Befragung	32
4.3	Ergebnisse der Magnetresonanztomographie	33
4.3.1	Herzinsuffizienz	34
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>39</b>

<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>45</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>56</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>56</b>
<b>10</b>	<b>Fragebogen .....</b>	<b>57</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>58</b>
<b>12</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>59</b>

## **2 Einleitung**

### **2.1 Einführung in das Thema**

Die zweithäufigste Indikation für die Durchführung einer kardiovaskulären Magnetresonanztomographie ist mit 30,8 % die Risikostratifizierung bei Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung oder eine myokardiale Ischämie. An dritter Stelle steht mit 14,7 % die Einschätzung der myokardialen Vitalität (Bruder et. al, 2009). Die Identifizierung vitalen Myokards ist hilfreich für die Vorhersage der Erholung der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie des Patientenüberlebens nach erfolgter Revaskularisation (Kim et. al, 2000). Die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie quantifiziert Narbengewebe sowie die Größe des Myokardinfarktes. Die Messungen korrelieren mit der Höhe des Anstiegs der kardialen Biomarker. Somit gehört die MRT zu den sensitivsten Bildgebungen für die Infarktgrößenbestimmung (Kramer, 2010). Aktuelle Studien zeigen die prognostische Relevanz der verspäteten Signalanhebung (delayed enhancement) als ein Marker für eine Infarktnarbe bei Patienten mit dem Verdacht einer koronaren Herzerkrankung (Kwong et al., 2006). Es zeigt sich, dass mehr als 20 % der Patienten mit vermuteter koronarer Herzerkrankung, allerdings ohne Infarktanamnese, ein delayed enhancement in der kardialen MRT zeigen. Das Vorhandensein eines delayed enhancements stellte einen unabhängigen Prädiktor bezüglich der major adverse cardiac events (MACE) sowie des kardialen Todes dar. Dies ist unabhängig von dem enddiastolischen oder endsystolischen linksventrikulären Volumen, von der Ejektionsfraktion, von Wandbewegungsstörungen oder dem angiographischen Nachweis einer Koronarstenose. Die Studie zeigt, dass jede Infarktnarbengröße, die mittels delayed enhancement in der MRT nachgewiesen wird, prognostische Signifikanz besitzt (Kwong et al., 2006). Die MRT ermöglicht es auch zwischen transmuralen und subendokardialen Infarkten zu unterscheiden (Cheong et al., 2009; Achenbach et al., 2012). Dies ist entscheidend, da mit steigender Transmuralität der Revaskularisationserfolg bezüglich der myokardialen Kontraktilität sinkt (Kim et al., 2000; Selvanayagam et al., 2004; Ligabue et al., 2007; Hundley et al., 2010).

Die Ausdehnung des delayed enhancements über den linken Ventrikel bei Patienten mit einem ST-Streckenelevationsinfarkt ist ein starker Prädiktor für die spätere linksventrikuläre Dysfunktion. Patienten mit einer Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt zeigen eine schlechtere Langzeitprognose (Larose et al., 2010). In dieser Arbeit wurde untersucht, in wieweit die Infarktgrößenbestimmung mittels delayed enhancement Technik in der kardialen

MRT Rückschlüsse auf die mittelfristige Prognose von Patienten mit akutem Myokardinfarkt erlaubt.

### **2.1.1 Epidemiologie**

Bezugnehmend auf die Sterbefallstatistiken zwischen 1998 und 2011 erkennt man, dass die Erkrankungen des Kreislaufsystems mit 411 404 Verstorbenen in 1998 zwar noch um ca. 16 % höher lagen, als mit 342 233 Verstorbenen in 2011, jedoch in der Gesamtauflistung deutlich vor allen anderen Todesursachen standen. In dieser Gruppe der Krankheiten der Herzkreislaufferkrankungen überwiegt vor allem die Gruppe der Verstorbenen mit ischämischer Herzkrankheit mit 127 101 Verstorbenen in 2011 (gbe-bund, 2012).

Die Inzidenz des akuten Myokardinfarktes beträgt in Deutschland 300 Infarkte auf 100 000 Einwohner pro Jahr (gbe-bund, 2012).

### **2.1.2 Pathophysiologie und Pathologie des Myokardinfarktes**

Bei einem Myokardinfarkt kommt es zu einem Untergang von Herzmuskelgewebe, der sich transmural, das heißt über die gesamte Herzwanddicke, oder subendokardial ausdehnen kann. Fast alle Myokardinfarkte entstehen auf dem Boden einer Atherosklerose. Bei der Atherosklerose lagern sich Bindegewebe, Lipide, Lipid-beladene Schaumzellen und auch andere Materialien wie Erythrozyten und Calcium als Plaque in die Intima der Koronararterien ein. Die Ruptur eines arteriosklerotischen Plaques bewirkt eine Thrombozytenaggregation und konsekutive Okklusion des Koronargefäßes und führt somit zur Mangelversorgung des Myokards mit Sauerstoff. Es kommt zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffnachfrage. Die Folge ist die Infarzierung des betroffenen Muskelabschnittes (Bogaert et al., 2005). Das Endokard ist sensibler gegenüber einem Sauerstoffdefizit, wodurch es zuerst zu einer Nekrose des subendokardialen Gewebes kommt. Die Nekrose breitet sich wellenförmig mit der Zeit über alle Wandschichten aus und zeigt nach mehr als 6 Stunden annähernde Transmuralität. Die schnellstmögliche Wiederherstellung des Blutflusses, die Reperfusion, zum Beispiel mittels perkutaner transluminaler coronarer Angioplastie (PTCA) ist zur Eindämmung der Infarktausbreitung von großer Bedeutung für das Überleben des Patienten (Bogaert et al., 2005; Steg et al., 2012).

Die Auswirkungen auf das Myokard lassen sich nicht nur dichotom in „Nekrose“ oder „keine Nekrose“ einteilen, sondern es gibt auch Bereiche, die von der Minderversorgung betroffen sind, sich allerdings funktionell wieder erholen können. Bereits ab einer Ischämiezeit von 15 Minuten entsteht partiell das Phänomen des „stunned myocardium“. Definiert ist das „stunned myocardium“ als Herzmuskelgewebe, welches strukturell vital ist, aber temporär eine kontraktile Dysfunktion aufweist (Braunwald et al., 1982). Betrachtet man das Nekroseareal unter dem Lichtmikroskop erkennt man schon nach wenigen Minuten die Erweiterung des Interstitiums zwischen den Myozyten durch Entstehung eines Ödems. Ein Ödem entsteht allerdings nicht nur im Interstitium, sondern auch die Myozyten selbst schwellen auf Grund eines intrazellulären Ödems an. Grund dafür ist die veränderte Gewebeosmolalität, die sich unter anderem durch Akkumulation von metabolischen Endprodukten entwickelt (Willerson et al., 1977; Trantum et al., 1981; Jennings et al., 1985; Steenbergen et al., 1985; Garcia und Oliveras, 1993). Außerdem kommt es zum Untergang von Zellbestandteilen, zur Verklumpung des Zytoplasmas und zu erhöhter Permeabilität der Zellmembran (Kim et al. 1996).

Dies alles beschreibt das Ereignis auf zellulärer Ebene, die Pathophysiologie. Entscheidend für das frühzeitige Erkennen eines Myokardinfarktes ist das Wissen um die Klinik des Patienten, um diesen zielgerichtet der entsprechenden Therapie zuführen zu können.

Folgt man den Leitlinien, dann wird die Diagnose Myokardinfarkt anhand verschiedener Kriterien wie der passenden Klinik (linksthorakale Schmerzen oder ein linksthorakales Druckgefühl, Kaltschweißigkeit, Angstgefühl, aber auch unspezifischere Symptome wie Unwohlsein), ST-Streckenveränderungen oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock im EKG, eine Dynamik der kardialen Biomarker oder auch der Nachweis von neuen Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie gestellt (Steg et al., 2012; Thygesen et al., 2012).

### **2.1.3 Herzinsuffizienz**

Die WHO (1995) definiert die Herzinsuffizienz pathophysiologisch als das Unvermögen des Herzens genügend Blut und somit genügend Sauerstoff für die Gewebe zur Verfügung zu stellen zur Sicherstellung des Gewebestoffwechsels. Die klinische Definition betrifft das Vorhandensein von Herzinsuffizienz spezifischen Symptomen wie Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz spezifischen Zeichen wie einen erhöhten Jugularvenendruck, die aus einer abnormen kardialen Struktur oder Funktion resultieren

(McMurray et al., 2012). Die Herzinsuffizienz wird eingeteilt nach der Klassifikation der New York Heart Association (siehe Tabelle 1). Diese Einteilung der Herzinsuffizienz orientiert sich an der Leistungsfähigkeit der Patienten. Sie nimmt Bezug auf die klinische Präsentation der Patienten. Wichtiges Symptom ist vor allem die Luftnot, die je nach Schweregrad den Alltag der Patienten gar nicht einschränkt, erst bei stärkerer Belastung auftritt oder in Stadium IV schon in Ruhe vorhanden ist. Auch andere Symptome für eine körperliche Erschöpfung, Herzrhythmusstörungen und die Angina pectoris werden in dieser Klassifikation berücksichtigt. In Europa soll die Prävalenz herzinsuffizienter Patienten schätzungsweise bei über 10 Millionen liegen. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter der Patienten zu. Auf Grund unserer immer älter werdenden Bevölkerung steigt folglich auch die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung. Die Prävalenz in der Gruppe der über 70-Jährigen liegt bei  $\geq 10\%$  (Hoppe et al., 2005; Mc Murray et al., 2012). Die koronare Herzerkrankung ist verantwortlich für ungefähr 2/3 der Fälle mit systolischer Herzinsuffizienz und einer damit verbundenen reduzierten Ejektionsfraktion. Arterieller Hypertonus sowie Diabetes mellitus nehmen hierbei weiteren Einfluss (Cleland et al., 2003; McMurray et al., 2000; McMurray et al., 2012). Wie bereits oben erwähnt haben Patienten mit einer Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt eine schlechtere Prognose bezüglich des Langzeitüberlebens (Larose et al., 2010).

Tabelle 1 „NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz“ (nach Hoppe et al., 2005)

Funktionelle Klassifizierung	
I.	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
II.	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
III.	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
IV.	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit

#### 2.1.4 Plötzlicher Herztod

Der plötzliche Herztod wird definiert als natürlicher und unerwarteter Tod auf Grund einer kardialen Ursache. Der Tod tritt meist schnell nach Symptombeginn ein, häufig unter einer Stunde und betrifft Personen, die sonst keine andere vorbestehende letale Ursache haben (Myerburg et al., 1997; Engelstein et al., 1998; Priori et al., 2001). Die häufigste rhythmogene Ursache bei Patienten mit bestehender koronarer Herzerkrankung und plötzlichem Herztod ist die anhaltende Kammertachykardie und das daraufhin generierte Kammerflimmern in 63 % der Fälle (Bayes de Luna et al., 1989; Zipes et al., 2006). Als wichtigste Ursache für diese Arrhythmien wird ein arrhythmogenes Substrat bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung angesehen. Eine Myokardnarbe nach einem abgelaufenen Herzinfarkt gilt als wichtigstes arrhythmogenes Substrat (Zipes et al., 2006). Auch Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion ohne ischämische Genese profitieren von einer primärprophylaktischen ICD-Implantation. Dies zeigt, dass die reduzierte Ejektionsfraktion für sich ein proarrhythmogenes Potential birgt (Bardy et al., 2005). Diese Patienten weisen eine myokardiale Fibrose auf, welche, im Gegensatz zur myokardialen, fokalen Narbe beim Myokardinfarkt, diffus zu finden ist und somit auch als arrhythmogenes Substrat fungiert.

Aus den Daten der WHO-MONICA-Herzinfarktregister geht hervor, dass der Anteil der prähospital Verstorbenen an der Kohorte der Herzinfarktpatienten in den Jahren 2001-2003 bei 24 % liegt. Im Vergleich zu den Jahren 1985-1987, damals noch 39,2 %, zeigt sich eine Abnahme dieser Rate, die darauf basiert, dass die Aufklärung zum Thema Herzinfarkt und plötzlicher Herztod in der Gesellschaft zugenommen hat. Die sinkenden Zahlen beruhen auch auf der Verbesserung der Gesamtmortalität. Betrachtet man den Anteil der prähospital Verstorbenen an den Gesamtverstorbenen über die Zeit, wird deutlich, dass dieser Anteil sich kaum verändert hat. So lag er 1985-1987 bei 60,3 % im Vergleich zu 57,6 % in den Jahren 2001-2003. Grund hierfür kann sein, dass 85 % der plötzlichen Herztodesfälle ohne vorherige Zeichen einer koronaren Herzerkrankung ablaufen (Kannel et al., 1975). In den ACC/AHA/ESC Leitlinien von 2006 zum Thema plötzlicher Herztod werden Risikogruppen definiert. Hierzu gehören Patienten mit arteriellem Hypertonus, Übergewicht und Nikotinabusus (Zipes et al., 2006). Die Prognose von Patienten nach einem Myokardinfarkt verschlechtert sich in Abhängigkeit von Infarktgröße, Infarktlokalisierung und der Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion auf Grund des Infarktes (Antmann et al., 1997). Die MADIT-I Studie untersuchte Patienten, die zu einer Hochrisikogruppe für den plötzlichen Herztod gehörten, über vier Jahre mit der Fragestellung, ob die Implantation eines Kardioverterdefibrillators (ICD) ein verbessertes Überleben brachte. Es konnte gezeigt werden, dass es zu einer Reduzierung des Sterblichkeitsrisikos von 54% kam im Vergleich zu Patienten, die nur die konventionelle Therapie erhielten (Moss, 2003). Die MADIT-II Studie stellt eine Ergänzung zu der ersten MADIT-Studie dar.

Auch in dieser Studie wiesen die Patienten eine koronare Herzerkrankung, sowie eine Reduktion der Ejektionsfraktion auf unter 30% auf. Diese Patientengruppe galt wie bereits anfangs erwähnt allgemein hin als besonders gefährdet für die Entstehung von malignen ventrikulären Tachykardien und somit für den plötzlichen Herztod nach einem Myokardinfarkt. Mit Hilfe der Studie konnte gezeigt werden, dass es zu einer Senkung der Mortalität durch die primärprophylaktische Implantation eines ICD kam (Moss, 2003). Zum Thema Risikostratifizierung haben Hombach et al. (2000) gezeigt, dass der positive Vorhersagewert in der Zusammenschau aller Methoden noch deutlich zu niedrig ist.

Hier könnte vor allem die kardiale Magnetresonanztomographie als nichtinvasive Methode in Zukunft ergänzend zur Verbesserung der Risikostratifizierung dienen.

## 2.2 MRT: Physikalische Grundlagen

Die Basis der Magnetresonanztomographie liegt in der Eigenschaft von Protonen, positiv geladene Teilchen.

Protonen besitzen einen sogenannten „Spin“, welcher mit einem magnetischen Moment assoziiert ist und über dieses auch gemessen werden kann.

Der menschliche Körper besteht zu einem großen Prozentsatz aus Wasser ( $H_2O$ ), welches Wasserstoffatome (H) und Sauerstoff ( $O_2$ ) enthält. Der Kern eines Wasserstoffatoms besteht aus einem Proton und besitzt damit die Eigenschaft eines Spins.

Der Spin kann über sein magnetisches Moment in Wechselwirkung mit magnetischen Feldern treten und sich zu diesen parallel oder antiparallel ausrichten.

Die antiparallele Ausrichtung ist aus energetischer Sicht ungünstiger als die parallele.

Bei Anlage eines externen magnetischen Feldes richtet sich das magnetische Moment der Spins aus. Die günstigere parallele Orientierung erfährt eine höhere Besetzung als die ungünstigere antiparallele, wodurch es zur Ausbildung einer makroskopischen Magnetisierung  $M_0$  kommt (Weishaupt et al., 2009).

Die parallele Ausrichtung wird z-Richtung oder Longitudinalrichtung genannt. Wird nun ein magnetisches Feld senkrecht zum Hauptfeld angelegt ( $B_1$ ), kommt es zu einer Präzession der makroskopischen Magnetisierung in Richtung der x-y-Ebene oder auch Transversalrichtung mit einer Drehung seines Vektors mit der Frequenz von 42,58 MHz/T um die Vektorrichtung des Hauptfeldes. Diese Frequenz wird Larmor-Frequenz genannt. Die Bewegung entspricht der eines Kreisels im Schwerfeld der Erde.

Um diese Präzession hervorzurufen, benötigt es ein rotierendes magnetisches Feld, welches mit der gleichen Frequenz von 42,58 MHz/T rotiert wie die makroskopische Magnetisierung.

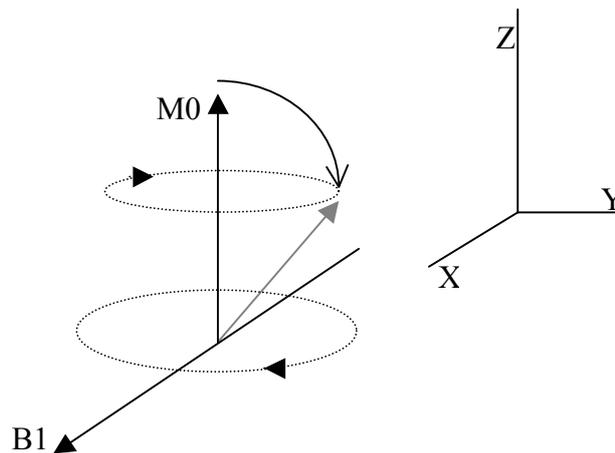
Das rotierende magnetische Feld ist Bestandteil eines Hochfrequenzfeldes, welches aus einer elektrischen und einer magnetischen Komponente besteht.

Zwischen dem rotierenden magnetischen Feld und der makroskopischer Magnetisierung besteht eine Resonanz, was auch den Namen „Magnetresonanztomographie“ erklärt.

Diese Resonanz ermöglicht es, die makroskopische Magnetisierung um jeden Winkel zu kippen, abhängig von der Dauer und Amplitude des magnetischen Feldes.

Üblicherweise wird in der MRT-Bildgebung ein Hochfrequenzpuls von  $90^\circ$  verwendet.

Das „MR-Signal“ entsteht, indem die um die z-Achse rotierende makroskopische Magnetisierung in einer Spule eine Spannung erzeugt (Weishaupt et al., 2009).



**Abbildung 1 „Makroskopische Magnetisierung und Resonanz“**  
(nach Reimer et al., 2003)

### 2.2.1 Relaxationszeiten

Die Amplitude dieser periodischen Spannung verhält sich proportional zur Protonenzahl, auch Protonendichte genannt. Die Relaxationszeiten sind von Gewebe zu Gewebe unterschiedlich. Es existieren zwei Relaxationszeiten, die T1- und die T2-Relaxationszeit.

Die T1-Relaxationszeit beschreibt die Geschwindigkeit, die die Magnetisierungsvektoren brauchen, um wieder in die Longitudinalrichtung zurückzukehren. Die T1-Relaxationszeit in freiem Wasser, welches eine niedrige Viskosität besitzt, liegt im Sekundenbereich. Wohingegen die T1-Relaxationszeit in einer Substanz mit höherer Viskosität und einem geordneteren Zustand wie zum Beispiel Fett im Millisekundenbereich liegt.

Die T2-Relaxationszeit beschreibt die Dephasierung der Magnetisierung in Transversalrichtung. Die transversale Magnetisierung stellt die Summe aller Magnetisierungen der einzelnen Protonen dar. Innerhalb eines Wassermoleküls treten diese miteinander in Wechselwirkung und beeinflussen so die Dephasierung der Magnetisierung in Transversalrichtung. Die Stärke des entstehenden Signals ist folglich abhängig von der Zeit, die vergeht zwischen dem angeregten Zustand und der Aufnahme der Daten. Je länger die Zeit, desto niedriger die Signalstärke. Parallel zur T1-Relaxationszeit gilt auch bei der T2-Relaxationszeit, dass sie länger in freiem Wasser ist als in hochviskosen Flüssigkeiten (Weishaupt et al., 2009).

## 2.2.2 Beeinflussende Faktoren: Repetitionszeit und Echozeit

Wie bereits oben erwähnt, hängt die Amplitude und damit die Stärke des Signals von der Protonendichte ab und zwar von den Protonen, die sich in Longitudinalrichtung befinden. Nur diese können folglich angeregt werden, um in die Transversalrichtung zu präzedieren.

Die Protonen benötigen die T1-Relaxationszeit, um in den Ausgangszustand zurückzukehren. Die Repetitionszeit TR beschreibt die Zeit zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen. Je länger diese ist, desto mehr Protonen konnten in ihre Ausgangsposition zurück (Weishaupt et al., 2009). Die Stärke des Signals hängt auch von der Zeit ab, die zwischen Anregung und Datenerfassung liegt und wird durch die T2-Relaxationszeit beeinflusst. Diese Zeit heißt Echozeit TE (Weishaupt et al., 2009).

## 2.2.3 T1- und T2-Wichtung

T1-gewichtete Bilder werden erzeugt indem die TR und die TE kurz gehalten werden. In T1-gewichteten Bildern wird der Kontrast durch die TR bestimmt, diese muss kurz gehalten werden, damit bei einem erneuten Anregungsimpuls noch nicht alle Spins relaxiert sind. Nur relaxierte Spins können erneut angeregt werden. Die Anzahl an Spins, die in der TR relaxieren können, hängen wiederum von der dem Gewebe entsprechenden T1-Zeit ab. Wie bereits oben beschrieben ist die Signalstärke von der Dephasierung abhängig. Um die Wechselwirkung zwischen den Spins gering zu halten, muss die TE möglichst klein gehalten werden. Das so gewählte Protokoll erlaubt es die verschiedenen T1-Relaxationszeiten unterschiedlicher Gewebe zu erfassen. Niedrigvisköse Flüssigkeiten wie Blut und Liquor sind in diesem Fall signalarm, weil ihre T1-Relaxationszeit relativ lang ist. Daraus folgt, dass bei erneuter Anregung nur wenige Protonen in Longitudinalrichtung stehen und somit nur wenige Protonen angeregt werden können. Das erzeugte Signal fällt folglich relativ schwach aus.

Daraus folgt, dass Blut, Liquor und andere Flüssigkeiten in T1-gewichteten Bildern dunkel erscheinen (Weishaupt et al., 2009).

T2-gewichtete Bilder werden erzeugt, indem die TR und die TE lang gehalten werden. Die TR wird so lange gewählt, dass alle Spins die Möglichkeit haben zu relaxieren bis es zu einem neuen Impuls kommt. Bei lang gewählter TE gewinnt die Dephasierung auf Grund der Wechselwirkungen zwischen den Spins an Bedeutung und das resultierende Signal ist von der

T2-Zeit des Gewebes abhängig. Daher konzentriert man sich hier mehr auf die gewebespezifischen T2-Relaxationszeiten.

Blut und Liquor erzeugen wegen ihrer langen T2-Relaxationszeit daher ein starkes Signal, erscheinen auf T2-gewichteten Bildern somit hell. In mehreren Arbeiten wurde auch die Verlängerung der T2-Relaxationszeit in infarziertem Myokard beschrieben, die durch die Zunahme des Wassergehalts in dem Gewebe entsteht (Karolle et al., 1991; Boxt et al., 1993; Miller et al., 2001).

**Tabelle 2 „Verschiedene Gewebearten bzw. Substrate zeigen unterschiedliche Signalintensitäten in der T1- gegenüber der T2-Wichtung (nach Weishaupt et al., 2009)“**

<b>Gewebe/Substrat</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>
Wasser	dunkel	hell
Fett	hell	mittel bis hell
Knochen	dunkel	dunkel
Muskel	dunkel	dunkel
Entzündung	dunkel	hell
Hämatom (Stunden)	gering dunkel	sehr dunkel
Hämatom (Wochen)	dunkel	dunkel
Ödem	dunkel	hell
Gadolinium	hell	i.d.R. kein Effekt

#### 2.2.4 MRT-Bildentstehung

Die MRT ist eine Schichtbildgebung. Um zu erreichen, dass nur eine ganz bestimmte Schicht angeregt wird und damit dargestellt wird, nutzt man das Grundprinzip der „Resonanz“.

Die makroskopische Magnetisierung wird nur dann angeregt, wenn der angelegte Hochfrequenzimpuls die gleiche Frequenz wie die Präzessionsfrequenz besitzt und sich beide somit in Resonanz befinden.

Die z-Richtung verläuft imaginär vom Kopf bis zum Fuß des Patienten. Erzeugt man nun entlang dieser z-Richtung unterschiedliche, von der Larmor-Frequenz abweichende Frequenzen, ist es möglich diese selektiv anzuregen. Dafür wird am Kopf des liegenden Patienten eine zusätzliche Magnetspule angebracht, die bewirkt, dass das Magnetfeld am Kopf des Patienten gegenüber dem Fuß des Patienten verstärkt wird. Es besteht somit ein Frequenzgefälle vom Kopf bis zum Fuß. Ein nun angelegter Hochfrequenzimpuls mit einer spezifischen Frequenz regt die makroskopische Magnetisierung nur in dem Frequenzspektrum der Schicht an, bei der die Resonanzbedingungen erfüllt sind. Nachdem eine Schicht selektiert wurde, muss diese örtlich kodiert werden. Dies geschieht nach dem gleichen Prinzip der Resonanzfrequenz.

Das dafür notwendige magnetische Feld wird senkrecht zu dem schichtselektiven Feld angelegt. Um den Bildpunkt nicht nur in einer Richtung örtlich zu beschreiben, benutzt man die Frequenzkodierung und die Phasenkodierung, die in verschiedenen Richtungen angreifen. Die Phasenkodierung wirkt hierbei in y-Richtung. Nach Anlegen eines Gradienten in y-Richtung bauen die Spins eine Phasendifferenz auf. Nach Abschalten des Impulses besteht die Phasendifferenz der Spins weiter. Um die x-Richtung abzubilden benötigt man die Frequenzkodierung. Es wird folglich in x-Richtung ein Frequenzgradient erzeugt. Hierbei entsteht ein Frequenzspektrum von links nach rechts. Jede vertikale Schicht besitzt dadurch eine individuelle Frequenz.

Um die gewonnene Information als Bildpunkt zu generieren, benutzt man anschließend die Fourier-Transformation. Es entsteht somit ein zweidimensionales Bild (Weishaupt et al., 2009).

### **2.2.5 Das Kontrastmittel**

Bei der MRT-Untersuchung besteht das Problem, dass nur Gewebe mit unterschiedlichen Eigenschaften im Magnetfeld voneinander abgegrenzt werden sollen.

Verschiedene Signalintensitäten beeinflussen den Bildkontrast. Die Signalintensität wird durch verschiedene Einflüsse verändert: gewebespezifische Einflüsse wie die Relaxationszeiten und gerätespezifische Einflüsse wie die Stärke des magnetischen Feldes.

In der MRT kann pathologisch verändertes Gewebe identifiziert werden, allerdings kann dieses eine ähnliche Relaxationszeit aufweisen wie gesundes Gewebe (Weishaupt et al., 2009). Zur Beseitigung dieses Problems werden Kontrastmittel eingesetzt, die paramagnetisch oder superparamagnetisch sind.

Die Kontrastmittel enthalten Atome mit einer ungeraden Anzahl von Protonen und Neutronen. Sie wirken daher als magnetischer Dipol auf die Protonen des Wasserstoffs.

Paramagnetische Kontrastmittel verkürzen vor allem die T1-Relaxationszeit, haben aber auch eine Wirkung auf die T2-Relaxationszeit. Superparamagnetische Kontrastmittel verkürzen vor allem die T2-Relaxationszeit, haben aber auch eine Wirkung auf die T1-Relaxationszeit.

Bei den MRT-Untersuchungen für diese Arbeit wurden paramagnetische Kontrastmittel eingesetzt. Dies bewirkt hauptsächlich eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit und als Folge eine Zunahme der Signalintensität in T1 gewichteten Bildern. Diese Signalintensitätszunahme wird als „Enhancement“ bezeichnet und lässt sich zur Betonung von Gewebekontrast nutzen (Weishaupt et al., 2009; Attenberger et al., 2011).

## **2.3 Sicherheit**

Im Gegensatz zur Computertomographie, die mit Röntgenstrahlen arbeitet, kommt die Magnetresonanztomographie ohne diese Strahlenbelastung aus. Die MRT basiert rein auf elektromagnetischer Strahlung im Radiofrequenzbereich. Die größte Gefahr besteht somit in den magnetischen Anziehungskräften auf ferromagnetische Objekte, die daher im Bereich des Gerätes verboten sind. Ein weiterer Punkt ist die SAR („spezifische Absorptionsrate“), die die Energieübertragung durch Hochfrequenzanregung auf den Patienten beschreibt. Daher sollten lange leitende Strukturen, wie Führungsdrähte und ähnliches, auf Grund der Verbrennungsgefahr vermieden werden.

Aus Sicherheitsgründen gelten folgende Kontraindikationen:

- Herzschrittmacher und Neurostimulatoren
- Implantiertes ferromagnetisches Material oder Metallsplitter
- Schwangerschaft im ersten Trimenon
- Cochleaimplantat
- Implantierte Insulinpumpe
- Klaustrophobie und Ablehnung durch den Patienten

## **2.4 Die kardiale MRT**

Die Darstellung des Herzens als sich bewegendes Objekt ist eine besondere Herausforderung dieser Methode der Bildgebung. Um die Bewegungsartefakte des schlagenden Herzens zu minimieren kombiniert man die MRT mit der Elektrokardiographie. Zur sicheren Detektion der R-Zacke verwendet man die Vektorkardiographie. Der Vektor der R-Zacke besitzt eine definierte Orientierung, die von den Vektoren abweicht, die durch Artefakte generiert werden. Ein Messintervall entspricht dem Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Zacken.

Während jedes Intervalls werden mehrere Segmente akquiriert. Durch diese Segmentierung kommt es zu einer Verkürzung der Messzeit um den entsprechenden Faktor.

In der funktionellen Herzbildgebung unterteilt man den Herzzyklus in verschiedene Phasen. In jeder Phase werden verschiedene phasenkodierte Echos bestimmt. Jedes Echo steht für eine Fourier-Zeile. Dadurch besteht die Möglichkeit für jede Phase eine Filmschleife zu erstellen mit Hilfe des sogenannten Cine Mode und somit eine dynamische Darstellung des Herzens zu erreichen (Weishaupt et al., 2009; Attenberger et al., 2011).

### **2.4.1 Cine-Magnetresonanztomographie (Cine-MRT)**

Die MRT ist die Referenzmethode zur Beurteilung und Messung von Volumina und Funktion mit Hilfe von CINE-Sequenzen (Schick, 2006; Hundley et al., 2010; Achenbach et al., 2012). Schon 1985 haben Longmore et al. die Genauigkeit der MRT, als nicht-invasive Methode zur Messung von Wanddicke, Herzvolumina und Ejektionsfraktion beschrieben.

Die Echokardiographie geht von annähernd geometrischen Formen aus, was gerade bei insuffizienten Herzen nicht zutrifft. Im Gegensatz hierzu werden bei der MRT auch bei diesen

Patienten genauere Angaben zu Volumen und Ejektionsfraktion errechnet (Bellenger et al., 2000).

#### **2.4.2 Delayed Enhancement (Vitalitätsdiagnostik)**

Der Begriff delayed enhancement bezeichnet eine „späte Signalanhebung“, was bedeutet, dass ein Bild spät nach Kontrastmittelinjektion erstellt wird, beispielsweise 10-15 Minuten später (Kramer et al., 2008). Das delayed enhancement zeigt sich in T1-Sequenzen auf Grund der Verkürzung der T1-Relaxationszeit und somit der Verstärkung der Signalintensität T1-gewichteter Bilder. Es entsteht durch ein verspätetes Auswaschen des Kontrastmittels im Bereich des geschädigten Myokards. Zu Beginn wird eine Inversion-recovery-Sequenz durchgeführt, um das gesunde Myokard zu nullen und im Anschluss den Kontrastunterschied deutlicher zu machen. Kim et al. (1996) beschreiben zwei wesentliche Gründe für das Phänomen des delayed enhancement, nämlich zum Einen das verspätete Auswaschen des Kontrastmittels aus dem Infarktareal, sowie zum Anderen das größere Verteilungsvolumen für das Kontrastmittel, begründet durch die Steigerung der Membranpermeabilität, das interstitielle Ödem und die Membranrupturen der Myozyten.

Auch Rehwald et al. (2002) haben im Tiermodell gezeigt, dass das Kontrastmittel Gadolinium-DTPA sich nur in histologisch nachgewiesenem ischämisch geschädigtem Myokard anreichert und nicht in potentiell gefährdeten Regionen, was die Schlussfolgerung zulässt, dass eine Hauptursache für das delayed enhancement die Membranruptur ist.

#### **2.4.3 Vergleich der KM-MRT mit der Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT)**

Die SPECT ist eine etablierte Methode zur Diagnose des Myokardinfarktes. Sie stellt die myokardiale Perfusion dar und kann somit avitales Myokard identifizieren. Erste Studien zeigten, dass beide Methoden sicher Infarktgebiete darstellen können (Lima et al., 1995; Ramani et al., 1998). Vergleicht man die SPECT Methode genauer mit der MRT erkennt man, dass bei Infarkten, die sich über mehr als 75 % der linksventrikulären Wand erstrecken, beide Methoden mit gleicher Spezifität diese identifizieren. Erhebliche Unterschiede zeigen sich allerdings bei kleinen, subendokardialen Infarkten (Hundley et al., 2010). Die SPECT konnte nur 28 % dieser Infarkte detektieren, wohingegen die MRT 92 % erfasste (Wagner et al.,

2003). Vergleichbares zeigte auch die Studie von Lund et al. (2004). Die SPECT stellt eine Methode dar, die auf Grund der Herstellung und Aufbewahrung des Radiopharmakons nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden kann. Im Vergleich zur MRT besteht für den Patienten eine Strahlenbelastung.

#### **2.4.4 Vergleich der KM-MRT mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**

Die PET gilt als Goldstandard für die Erkennung und Quantifizierung von Narbengewebe.

Vergleicht man die MRT mit der PET zeigt sich, dass die Korrelation zwischen beiden Methoden 0,81 beträgt (Klein et al., 2002). In Bezug auf kleine, subendokardiale Infarkte zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie bei der SPECT, nämlich dass diese Infarkte von der MRT mit größerer Sicherheit erkannt werden als von der PET (Hunold et al., 2002).

Gleiche Ergebnisse in Bezug auf die Vergleichbarkeit der MRT mit der Referenzmethode PET ergaben die Studien von Lauerma et al. (2000) und Kühl et al. (2003).

Die PET Untersuchung stellt für den Patienten allerdings eine Strahlenbelastung dar, die bei einer MRT Untersuchung entfällt.

#### **2.4.5 Vergleich der KM-MRT mit der Echokardiographie**

Die Echokardiographie ist im klinischen Alltag eine schnelle und nicht invasive Methode bei Patienten mit Verdacht auf einen Myokardinfarkt oder nach einem abgelaufenen Myokardinfarkt, um Wandbewegungsstörungen zu identifizieren. Die Bewegungsstörungen sind Ausdruck des ischämisch geschädigten Myokards und können auch als Verlaufsparemeter dienen (Faletra et al., 1995).

Mahrholdt et al. (2003) haben allerdings mit ihrer Studie gezeigt, dass erst Infarkte, die eine Wandausdehnung von mehr als 50 % zeigen, eine reduzierte kontraktile Funktion bewirken. Damit ermöglicht die Echokardiographie, anders als die MRT, nicht die Detektion kleinerer, subendokardialer Infarkte.

#### **2.4.6 Zusammenfassende Beurteilung der Vergleiche**

In der Zusammenschau der Vergleiche zwischen der Magnetresonanztomographie und anderen etablierten Methoden erkennt man eine Überlegenheit der MRT in der Myokardinfarkt Diagnostik.

Die Vorteile der MRT liegen im Wesentlichen in der besseren Ortsauflösung und in der besseren Erfassung kleiner Infarkte.

#### **2.5 Die Infarktnarbe als Prognose bestimmender Faktor nach einem Myokardinfarkt**

Vor allem die Transmuralität des Infarktes hat Bedeutung für die Prognose der Patienten.

Es hat sich gezeigt, dass die Kategorisierung der Transmuralität nach einer visuellen Analyse der Bilder, von „kein Infarkt vorhanden“ bis „100 % Ausdehnung“ über die ventrikuläre Wand, gut mit der Kontraktilität korreliert. 96 % der Schichten mit normaler oder leicht eingeschränkter Kontraktilität wiesen eine Transmuralität von  $\leq 25$  % auf, wohingegen 93 % der akinetischen Schichten eine Transmuralität von  $> 50$  % zeigten (Schuijff et al., 2004; Hundley et al., 2010). Studien konnten weiter zeigen, dass die Transmuralität und der Revaskularisationserfolg umgekehrt proportional zueinander im Verhältnis stehen. Mit steigender Transmuralität sinkt die Verbesserung der Kontraktilität nach Revaskularisation (Kim et al., 2000; Selvanayagam et al., 2004; Ligabue et al., 2007; Hundley et al., 2010).

Cheong et al. (2009) haben gezeigt, dass die 5-Jahres Überlebensrate bei Patienten mit einem Infarkt ohne nachgewiesenes delayed enhancement bei 84,1 % lag, im Vergleich zu 64,4 % bei Patienten mit einem nachgewiesenen delayed enhancement. Das Vorhandensein eines delayed enhancements galt als unabhängiger Prädiktor und war sogar unabhängig von der linksventrikulären Funktion. Das Vorhandensein und die Ausdehnung der Infarktnarbe gilt als unabhängiger Prognosefaktor bei Patienten mit KHK (Hundley et al., 2010). In der Zusammenschau zeigt sich die Magnetresonanztomographie als mögliche weitere Methode zur Diagnostik von Patienten nach einem Myokardinfarkt. Die sichere Detektion einer Myokardnarbe nach einem Myokardinfarkt als proarrhythmogenes Substrat mit der möglichen Folge von malignen Kammerarrhythmien, kann als wichtiger diagnostischer Baustein dienen. Somit können Risikopatienten, bei denen die Gefahr eines erneuten kardiovaskulären Ereignisses besteht, ermittelt werden. Die hier durchgeführte Studie sollte einen noch

längeren Follow-Up Zeitraum abbilden. Die Patienten wurden nur mit nachgewiesener KHK und abgelaufenem Myokardinfarkt in die Studie eingeschlossen.

## **2.6 Studiendesign**

Die MRT Bilder der Patienten wurden retrospektiv ausgewertet und die Patienten telefonisch kontaktiert, um sie auf die Endpunkte Herzinsuffizienz und Mortalität hin zu befragen. Das Follow-Up wurde mittels eines Telefoninterviews durchgeführt, welches sich an einem standardisierten Fragebogen orientierte (s. Anlage auf S. 57). Die Herzinsuffizienz wird in dieser Studie über die NYHA-Stadien definiert mit dem klinischen Hauptsymptom der „Luftnot“ (Referenz). Bezüglich der Mortalität wurde die Gesamtmortalität erfasst, wobei nicht zwischen kardiovaskulärer und nicht kardiovaskulärer Mortalität unterschieden wurde. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden dann Patienten die einen der beiden Endpunkte erreicht haben, mit denen verglichen, die diese Endpunkte nicht erreicht haben. Die MR-tomographisch erhobenen Parameter wurden dann zunächst univariant zwischen beiden Gruppen verglichen.

## **2.7 Ziel der Studie**

Ziel der Studie war die Evaluation eines möglichen Vorhersagewertes der delayed enhancement MRT-Technik auf die Prognose von Patienten nach einem ersten Myokardinfarkt.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studienprotokoll**

In diese Studie wurden 153 Patienten eingeschlossen. Alle Patienten kamen zur Therapie ihres Myokardinfarktes in das Universitäre Herzzentrum Hamburg Eppendorf von 2001 bis 2007 und erhielten dort im Verlauf eine MRT-Untersuchung ihres Herzens. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt. Alle Patienten gaben nach Aufklärung über die Untersuchung ihr schriftliches Einverständnis.

Die Einschlusskriterien zur Teilnahme an dieser Studie waren das Vorliegen eines ersten Myokardinfarktes mit relevanter laborchemischer Erhöhung des Troponins und der Creatin-Kinase (CK).

Ausschlusskriterien für die MRT-Untersuchung waren:

- Eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz (NYHA > II).
- Angina Pectoris in Ruhe oder bei geringster körperlicher Belastung (CCS-Klasse > II).
- Der Nachweis eines bereits vorangegangenen Myokardinfarktes mittels MRT.
- Ein hochgradiges Herzklappenvitium.
- Schwere ventrikuläre oder supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen.
- Eine im Verlauf durchgeführte Herztransplantation.
- Patienten mit Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung.

## 3.2 MRT-Untersuchung

Die MRT-Untersuchung wurde im Mittel  $9 \pm 9$  Tage nach dem Myokardinfarkt durchgeführt. Es wurde ein 1,5-T System (Vision; Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer „Phased-Array“-Oberflächenspule und elektrokardiographischer Triggerung verwendet. Die Patienten wurden gebeten, während der Aufnahme die Luft anzuhalten und im weiteren Verlauf flach weiter zu atmen. Anfangs wurde die doppelt schräge Angulation der linksventrikulären Längsachse mit Hilfe von Sucheinstellungen bestimmt. Im Anschluss wurden parallele Kurzachsenschichten von 8 mm Dicke vom Apex des linken Ventrikels bis zum linksventrikulären Ausflusstrakt geplant. Die CINE-MR Sequenzen wurden durchgeführt zur Messung der linksventrikulären Funktion, des Volumens und der Masse mittels prospektiv EKG-getriggerten CINE-trueFISP-Sequenzen. Die entsprechenden Bildparameter sind in Tabelle 3 gezeigt. Zur Ermittlung der Infarktgröße wurde ein delayed enhancement MRT durchgeführt. Dafür wurde ein Bolus von 0,1 mmol/kg Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist; Schering, Berlin, Deutschland) per Kilogramm Körpergewicht mittels einer automatischen Injektionspumpe (Spectris; Medrad, Indianola, USA) gefolgt von 20 ml NaCl-Lösung injiziert. Sofort nach Injektion wurde pro RR-Abstand eine Aufnahme historisiert auf die zentrale Schicht über die Dauer von 60 Herzschlägen mittels einer modifizierten trueFISP-Sequenz generiert. Die entsprechenden Bildparameter sind in Tabelle 3 gezeigt. 10 Minuten nach Kontrastmittelgabe erfolgte die delayed enhancement Sequenz in der apikalen, mittventrikulären und basalen Ebene mittels einer EKG getriggerten und atemangehaltenen, segmentierten inversion-recovery-T1-turboFLASH Sequenz. Hierbei wurde die mittventrikuläre kurze Achse in der Mitte des linken Ventrikels angesetzt und die apikale bzw. die basale Ebene mit einem Abstand hierzu von 20 mm festgelegt. Um das Signal des normalen Myokards zu nullen wurde eine Inversionszeit von 220-300 msec verwendet. Die entsprechenden Bildparameter sind in Tabelle 3 gezeigt.

**Tabelle 3 „ Bildparameter der trueFISP-Sequenz “**

<b>Sequenz Parameter</b>	<b>trueFISP</b>	<b>Saturation- recovery trueFISP</b>	<b>Inversion-recovery turboFLASH</b>
Repetitionszeit (msec)	3,6	2,4	7,6
Echozeit (msec)	1,8	1,2	3,4
Inversionszeit (msec)	-	118	220-300
Schichtdicke (mm)	8	10	6
Messfeld (mm <sup>2</sup> )	350x306	350x306	350x262
Matrix	256x224	128x90	256x132
Pixelgröße (mm <sup>2</sup> )	1,37x1,37	2,7x3,4	1,37x2,0
Sequenzdauer (sec)	12-15	50-60	15

### **3.3 Auswertung der MRT-Daten**

Für die Konturierung der CINE-MR Bilder und die Erfassung des Ausmaßes des Myokardinfarktes wurde das Verfahren von Säring et al. (2006) verwandt. Hierzu diente das in unserem Haus entwickelte Heart Analysis Tool, kurz HeAT. Die CINE-MR Daten liefern die anatomischen und funktionellen Informationen mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung und erlauben somit eine genaue Vermessung der myokardialen Konturen in der end-diastolischen und end-systolischen Phase. Die DE-MR Bilder ermöglichen die Identifizierung von Infarktgebieten und somit die Erfassung der Ausbreitung eines Infarktes. Wie Säring et al. gezeigt haben ist dieses semi-automatische Verfahren zur Infarktgrößenbestimmung sehr gut reproduzierbar. Zu Beginn werden die Diastole und die Systole für die CINE-MR Sequenzen manuell festgelegt. Zur Analyse bedarf es der Segmentierung der myokardialen Konturen des linken Ventrikels, des Endokards und des Epikards, jeweils in der Diastole und der Systole der Herzaktion. Außerdem werden die Papillarmuskeln konturiert. Mit Hilfe des Programmes wird die Masse der Papillarmuskeln zu dem Myokard hinzugerechnet und von dem Ventrikelvolumen abgezogen.

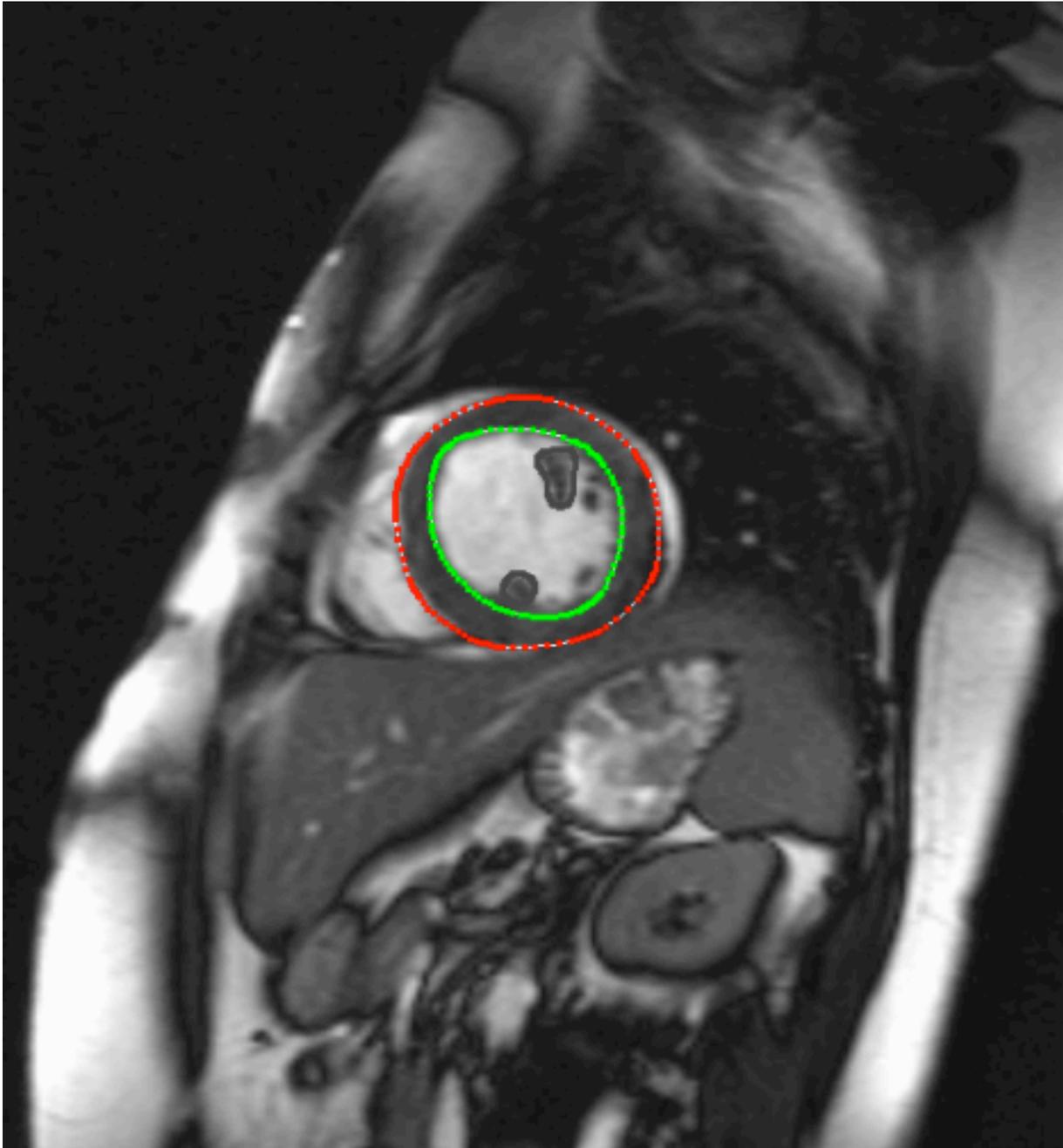


Abbildung 2 „ Konturierung des linken Ventrikels eines Patienten in der enddiastolischen Phase, sowie der Papillarmuskeln. Die rote Kontur begrenzt das Epikard, die grüne Kontur das Endokard und die grauen Konturen die zwei Papillarmuskeln „



Abbildung 3 „ Konturierung des linken Ventrikels in der endsystolischen Phase, sowie der Papillarmuskeln. Die rote Kontur begrenzt das Epikard, die grüne Kontur das Endokard und die grauen Konturen die zwei Papillarmuskeln. „

Das Programm HeAT enthält einen Konturenverwalter, der die manuelle Erstellung polygonaler Konturen unterstützt. Zur Vermeidung von Artefakten durch die Herzbewegung werden DE-MR Bilder in der enddiastolischen Phase akquiriert. Nach Segmentierung der Konturen werden korrespondierende CINE-MR und DE-MR Bilder ausfindig gemacht und die erstellten Konturen in die DE-MR Aufnahmen übertragen. Zur Segmentierung des Infarktes werden zunächst fünf Regions of Interest (ROI) im gesunden Myokard festgelegt. Basierend auf den Intensitäten dieser fünf Punkte wird der Mittelwert  $\bar{m}$  und die Standardabweichung  $\sigma$  berechnet. Alle Pixel, die von der Intensität größer sind als  $\bar{m} + 2 \cdot \sigma$  werden als Infarktgewebe definiert. (Säring et al., 2006)

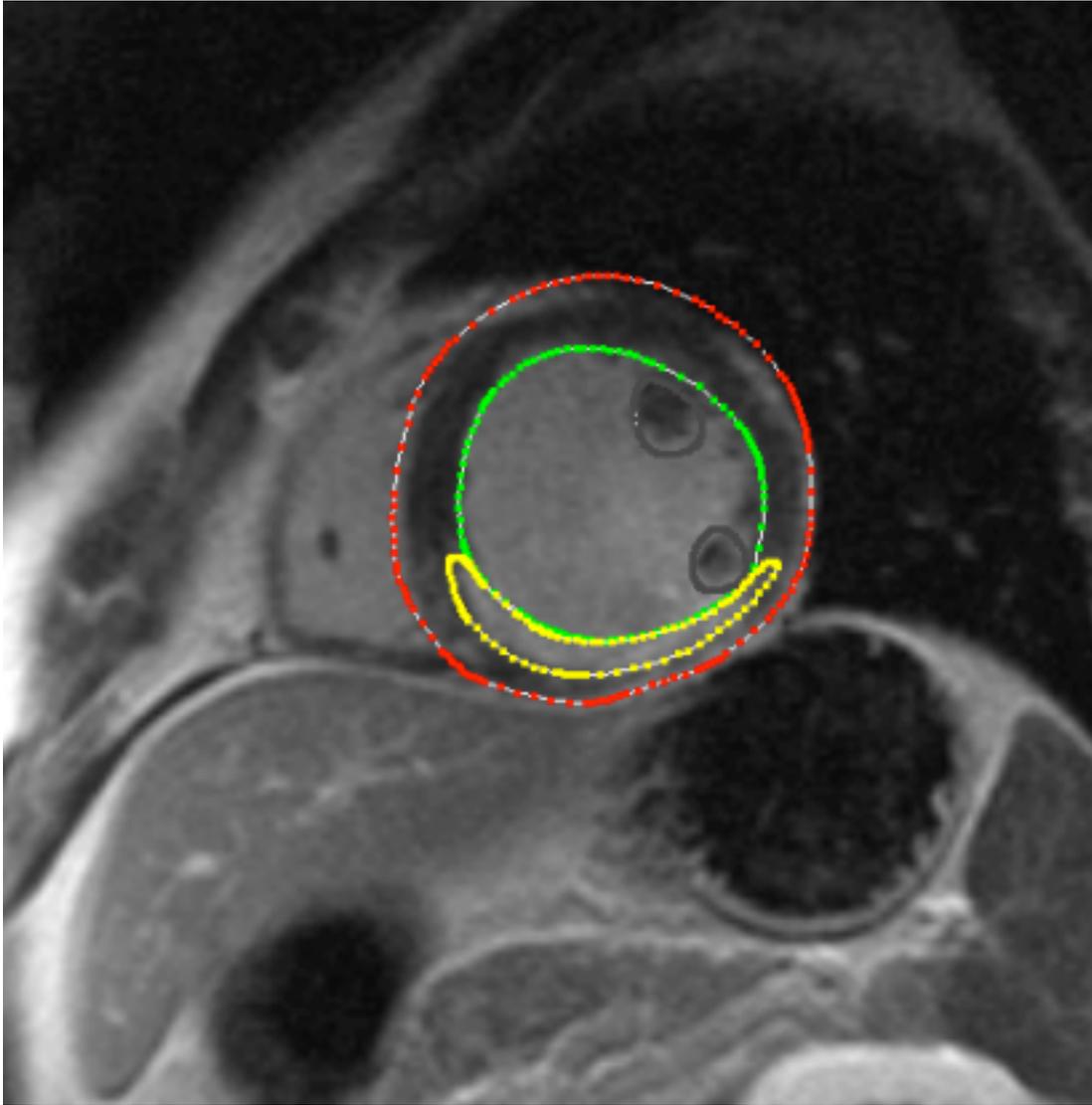
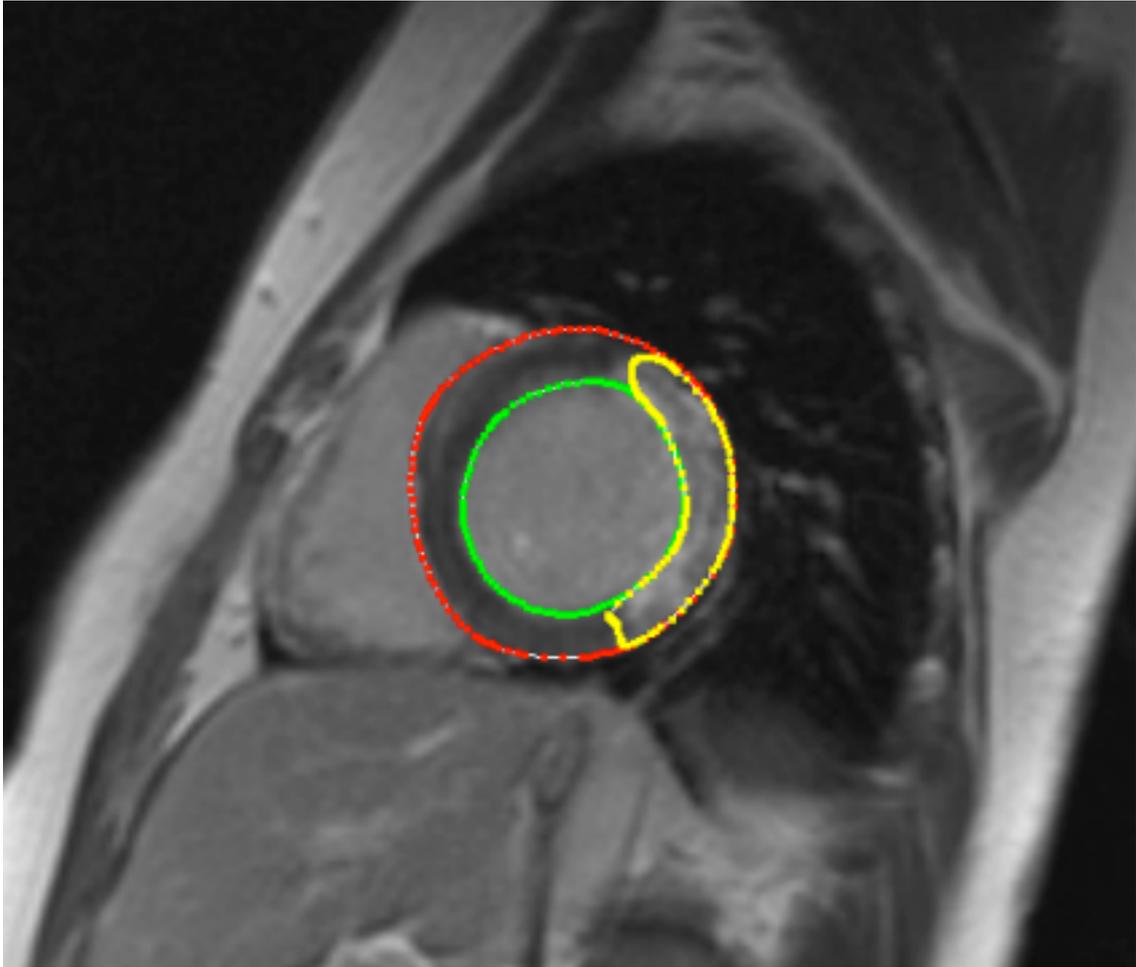


Abbildung 4 „ Konturierung des Infarktes in der Endsystole. Die gelbe Kontur begrenzt das hyperintense Areal, welches dem Infarktgebiet in der delayed enhancement Aufnahme entspricht „



**Abbildung 5 „ Konturierung des Infarktes in der gleichen Schicht der Endsystole aus Abbildung 3. Die gelbe Kontur begrenzt das hyperintense Areal, welches dem Infarktgebiet in der delayed enhancement Aufnahme entspricht. „**

Die Transmuralität T sowie die Hyperintensität H werden voll automatisch definiert.

„Die Hyperintensität H kann direkt über die Unterschiede der Intensitäten vom betroffenen und gesunden Muskelgewebe berechnet werden und ermöglicht die Differenzierung zwischen vitalem und fibrotischem Myokard. Hierbei wird der für die Infarktsegmentierung berechnete Mittelwert  $\bar{m}$  als Referenzwert für die Intensität von gesundem Myokard definiert. Für alle myokardialen Voxel wird die prozentuale Abweichung

$$H(x) = \left( \frac{I(x)}{\bar{m}} - 1 \right) \cdot 100$$

vom Mittelwert berechnet. Da in den vorliegenden DE-MRT Bilddaten der Infarktbereich durch hohe Intensitäten dargestellt ist, sollte  $H(x) \gg 0$  auf fibrotisches Gewebe hinweisen.“

(Säring et al., 2010)

„Die Transmuralität T beschreibt die Größe und Lokalisation des Infarktes im Bezug zur lokalen Muskeldicke und wird prozentual angegeben. Hierzu wird für jedes Segment das Verhältnis von infarziertem und gesundem Muskelgewebe in Bezug auf die mittlere lokale Dicke des Segments berechnet. Eine Transmuralität von 100 % repräsentiert einen Bereich der vollständig infarziert ist.“ (Säring et al., 2010)

Abschließend werden die Ergebnisse in einer Microsoft Excel Tabelle zusammengefasst und können so miteinander verglichen werden.

### 3.4 Statistik

Die Daten werden in dieser Arbeit als Median mit der dazugehörigen 25 %- und 75 %-Perzentile dargestellt. Die Daten werden in Boxdiagrammen dargestellt. Wobei die Enden der Box das 25. und das 75. Perzentil darstellen. Eine Linie am Median und Balken, die das Maximum und das Minimum abbilden. Zur Bestimmung der Untersucherabhängigkeit werden die Ergebnisse mittels Bland-Altman Analyse als Mittelwert  $\pm 1$  Standardabweichung dargestellt. Unterschiede zwischen kontinuierlichen Variablen wurden univariat mittels des gepaarten t-Tests nach Mann-Whitney analysiert. Mögliche Prädiktoren wurden danach multivariat mittels einer Cox-Regressionsanalyse verglichen. Ein zweiseitiger p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten der Patienten

Die Studienkohorte bestand aus 153 Patienten, von denen 103 nicht in die Auswertung mit einbezogen werden konnten. Gründe hierfür waren: fehlendes Follow-Up auf Grund fehlender Erreichbarkeit der Patienten (83 Patienten), technische Probleme mit dem Auswerten der MRT-Bilder, wie fehlende Sequenzen oder schlechte Bildqualität z.B. durch Artefakte (19 Patienten) und Herztransplantation (1 Patient). Zusammengefasst wird dies in der Abbildung 4.

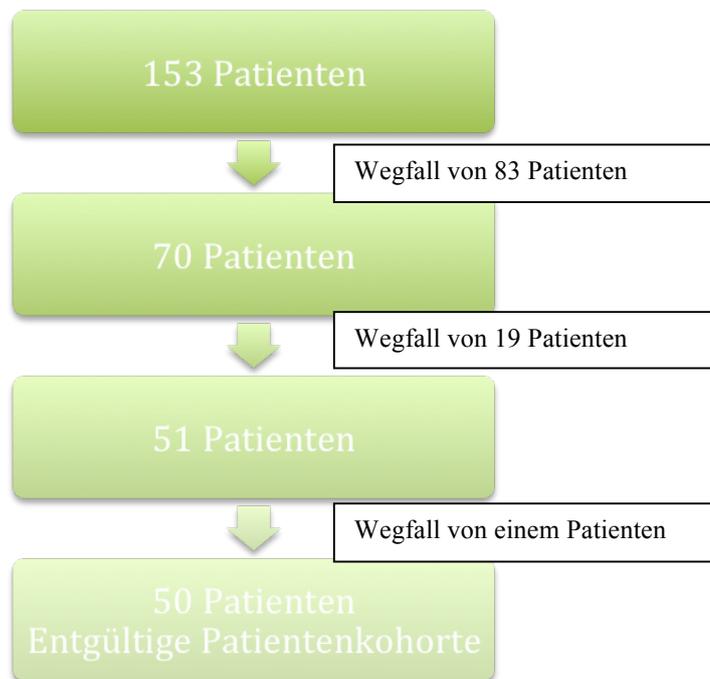


Abbildung 6 „Entwicklung der endgültigen Patientenkohorte“

Die untenstehende Tabelle (Tabelle 2) zeigt zusammenfassend die demographischen Daten der in die Auswertung einbezogenen Patienten.

**Tabelle 4 „ Demographische Daten der Patientenkohorte“**

<b>Patienten, n</b>	<b>Alter, Jahre</b>	<b>Männer, n (%)</b>	<b>Diabetes mellitus, n (%)</b>	<b>Arterieller Hypertonus, n (%)</b>	<b>Hyperlipoproteinämie, n (%)</b>	<b>Nikotinabusus, n (%)</b>	<b>Body Mass Index</b>
50	68,6 (Max 88,0; Min 38,3)	33 (82,5%)	4 von 23 (17,4%)	11 von 23 (47,8%)	11 von 23 (47,8%)	7 von 23 (30,4%)	29,4 (Max 41,1; Min 22)

In der hier untersuchten Patientenkohorte von 50 Patienten verstarben innerhalb des Follow-Up Zeitraums insgesamt 8 Patienten (16 %). Von den 42 lebenden Patienten wiesen 9 eine Herzinsuffizienz auf (21,43 %). Diese wurde klinisch definiert nach den NYHA Stadien als NYHA > II.

## **4.2 Follow-Up Befragung**

Im Verlauf wurde ein Follow-Up nach durchschnittlich 6 Jahren und 7 Monaten (Min. 2 Jahre und 7 Monate, Max. 9 Jahre) mittels eines Telefoninterviews durchgeführt, welches sich an einem standardisierten Fragebogen orientierte (s. Anlage auf S. 56).

Der Klassifikation der New York Heart Association folgend wurden die Patienten in der Follow-Up Befragung vor allem nach dem klinischen Symptom der Dyspnoe befragt und anhand dessen kategorisiert.

### 4.3 Ergebnisse der Magnetresonanztomographie

Alle 50 Patienten (100%) zeigten im MRT ein hyperintenses Areal, welches die Infarktregion kennzeichnete. Alle MRT-Bilder der endgültigen Kohorte waren auswertbar. Die MRT-Untersuchungen wurden von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt. Die Untersucherabhängigkeit wird als Differenz plus minus der Standardabweichung in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 „ Untersucherabhängigkeit “

Parameter	EDV[ml]	ESV[ml]	SV[ml]	LVEF[%]	EDM[gr]	ESM[gr]
Differenz ± SD	9,1 ± 9 %	15 ± 9 %	1,2 ± 12 %	-8,4 ± 7 %	11 ± 7 %	7 ± 7 %

Tabelle 6 „ MRT Parameter aller 50 Patienten „

Parameter	Alter bei Anruf (Jahre)	BMI	EDV [ml]	ESV [ml]	SV [ml]	LVEF (%)
Alle Median	69,52 (63 - 75,61)	26,95 (24,15 - 29,4)	151,39 (122,67 - 191,87)	76,08 (52,77 - 94,82)	73,05 (56,75 - 85,25)	50,77 (37,24 - 59,6)

Abkürzungen: BMI=Body Mass Index, EDV=Enddiastolisches Volumen, ESV=Endsystolisches Volumen, SV=Schlagvolumen, LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, EDM=Enddiastolische Masse, ESM=Endsystolische Masse

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Parameter für alle 50 Patienten aufgelistet. Die Werte sind als Median sowie als 25%- und 75%-Perzentile dargestellt.

### 4.3.1 Herzinsuffizienz

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der MRT-Untersuchung für verschiedene Parameter, sowie das Alter bei Anruf der Patienten und den BMI. Die Ergebnisse sind unterteilt in Patienten mit Herzinsuffizienz und Patienten ohne Herzinsuffizienz, die definiert ist nach der NYHA-Klassifikation als NYHA III oder größer. Es fanden sich nicht-signifikant größere linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumina bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten ohne Herzinsuffizienz ( $p=0,0649$  bzw.  $p=0,0560$ ). Die Infarktgröße war bei den herzinsuffizienten Patienten im Median um 8 Gramm größer als bei den nichtherzinsuffizienten Patienten ( $p= 0,1518$ ). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion unterschied sich zwischen den zwei Gruppen nicht-signifikant ( $p= 0,2349$ ). Andere Parameter ähnelten sich zwischen den beiden Gruppen sehr, sodass hier kein signifikanter Unterschied besteht.

**Tabelle 7 „ Herzinsuffizienz versus Keine Herzinsuffizienz „**

Parameter	Herzinsuffizienz Median (IQR)	Keine Herzinsuffizienz Median (IQR)	p-Wert
Alter bei Anruf (Jahre)	69,15 (52,27 – 75,15)	69,79 (63,23 – 75,75)	0,9
BMI	27,7 (25,4 – 31,1)	26 (23,9 – 28,3)	0,4776
EDV [ml]	154 (123,72 – 209,51)	149,94 (122,49 – 189,46)	0,0649
ESV [ml]	77 (59,19 – 118,42)	75,15 (50,51 – 93,44)	0,0560
SV [ml]	71,95 (58,11 – 87,69)	73,1 (55,5 – 84,43)	0,5020
LVEF (%)	50 (36,83 – 59,15)	51 (38,66 – 60,52)	0,2349
EDM [g]	148,86 (123,1 – 173,24)	142 (116 – 177,92)	0,1519
ESM [g]	97,45 (74,5 – 156,12)	138,97 (80 – 169,42)	0,8162
Infarkt-masse [g]	28 (11,42 – 39,5)	20 (10,24 – 32,19)	0,1518
Infarktgröße (%)	18 (10 – 25,6)	15,5 (8,5 – 24,6)	0,1519

Abkürzungen: BMI=Body Mass Index, EDV=Enddiastolisches Volumen, ESV=Endsystolisches Volumen, SV=Schlagvolumen, LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, EDM=Enddiastolische Masse, ESM=Endsystolische Masse



Abbildung 7 „ Herzinsuffizienz versus Keine Herzinsuffizienz „

In Abbildung 7 wird die Verteilung der Infarktmasse in g und der Infarktgröße als %-Anteil des linken Ventrikels gezeigt. Beides wird zwischen den herzinsuffizienten und den nichtherzinsuffizienten Patienten verglichen. Die Verteilungen sind als Boxdiagramme dargestellt. Die Enden der Boxen definieren das 25. und das 75. Perzentil mit einer Linie am Median und Balken, die das Maximum und das Minimum anzeigen. Die Infarktmasse in Gramm betrug im Median bei den herzinsuffizienten Patienten 28 g und bei den nicht herzinsuffizienten Patienten 20 g ( $p= 0,1518$ ). Die Infarktgröße in %-Anteil des linken Ventrikels betrug im Median bei den herzinsuffizienten Patienten 18 % und bei den nichtherzinsuffizienten Patienten 15,5 % ( $p= 0,1519$ ).

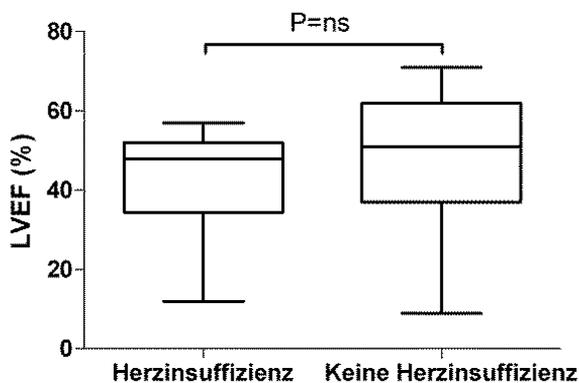


Abbildung 8 „ Herzinsuffizienz versus Keine Herzinsuffizienz „

In Abbildung 8 wird die Verteilung der linksventrikulären Funktion in % gezeigt. Verglichen werden die Verteilungen der herzinsuffizienten und der nichtherzinsuffizienten Patienten. Die Verteilungen sind als Boxdiagramm dargestellt. Die Enden der Boxen definieren das 25. und das 75. Perzentil mit einer Linie am Median und Balken, die das Maximum und das Minimum anzeigen. Die LVEF betrug im Mittel bei den Herzinsuffizienten 50 % und bei den Nichtherzinsuffizienten 51 % ( $p= 0,2349$ ).

#### 4.3.2 Tod

In Tabelle 8 werden die gleichen Parameter wie auch in Tabelle 7 verglichen. Die Ergebnisse sind unterteilt in den Median, die 25 %-Perzentile und die 75 %-Perzentile. Die beiden Gruppen, die verglichen werden, bestehen aus den verstorbenen und den überlebenden Patienten. Es fanden sich nicht-signifikant größere linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumina bei den überlebenden Patienten im Vergleich zu den verstorbenen ( $p= 0,1333$  bzw.  $p= 0,1595$ ). Die Infarktgröße war bei den verstorbenen Patienten im Median um 4 Gramm größer als bei den überlebenden Patienten ( $p= 1,0000$ ). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war bei den Verstorbenen nicht-signifikant unterschiedlich zu der Gruppe der Überlebenden ( $p= 0,4569$ ).

**Tabelle 8 „ Tod versus Nicht Tod „**

Parameter	Tod Median (IQR)	Nicht Tod Median (IQR)	p- Wert
Alter bei Anruf (Jahre)	71,75 (61,46 – 80,36)	69,2 (62,99 – 75,33)	0,9
BMI	29,4 (25,6 – 29,4)	26,5 (24 – 28,4)	0,1884
EDV [ml]	136,72 (100,35 – 160,59)	156,2 (122,89 – 199,62)	0,1333
ESV [ml]	63,39 (38,51 – 83,25)	81,64 (53,58 – 103,22)	0,1595
SV [ml]	64,57 (52,55 – 83,25)	73,22 (56,25 – 89,79)	0,5075
LVEF (%)	56,65 (36,74 – 65,26)	50,27 (37,99 – 57,75)	0,4569
EDM [g]	142,93 (90,14 – 154,87)	148,07 (118,5 – 181)	0,1333
ESM [g]	92,22 (74,68 – 146,25)	137,14 (75,5 – 169,74)	0,2559
Infarktmasse [g]	25,54 (10,8 – 32,45)	21,54 (11,05 – 43,11)	1,0000
Infarktgröße (%)	16 (8,3 – 25,12)	19 (7,9– 25,23)	1,0000

Abkürzungen: BMI=Body Mass Index, EDV=Enddiastolisches Volumen, ESV=Endsystolisches Volumen, SV=Schlagvolumen, LVEF=Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, EDM=Enddiastolische Masse, ESM=Endsystolische Masse

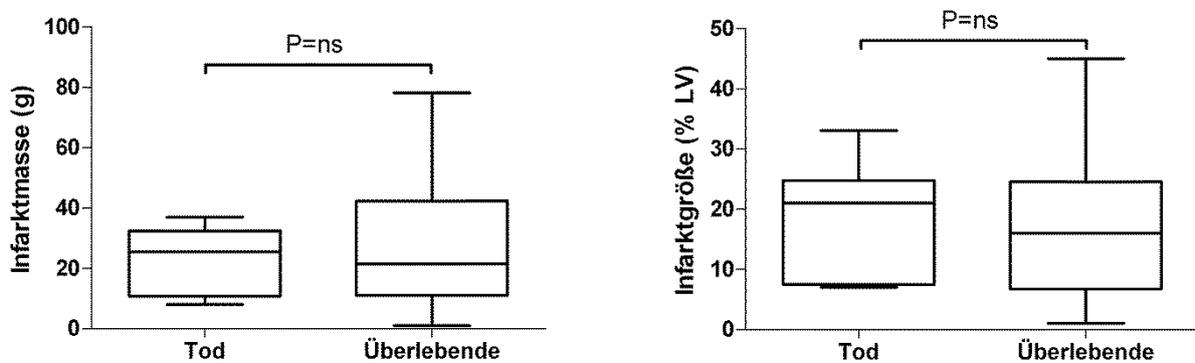


Abbildung 9 „ Tod versus Überlebende „

In Abbildung 9 wird die Verteilung der Infarktmasse in g und der Infarktgröße als %-Anteil des linken Ventrikels gezeigt. Hierbei sind die Überlebenden den Verstorbenen gegenübergestellt. Die Verteilungen sind als Boxdiagramm dargestellt. Die Enden der Boxen definieren das 25. und das 75. Perzentil mit einer Linie am Median und Balken, die das Maximum und das Minimum anzeigen. Die Infarktmasse in Gramm betrug im Median bei den Verstorbenen 25,54 g und bei den Überlebenden 21,54 g ( $p= 1,0000$ ). Die Infarktgröße in %-Anteil des linken Ventrikels betrug bei den Überlebenden im Median 16 % und bei den Verstorbenen 19 % ( $p= 1,0000$ ).

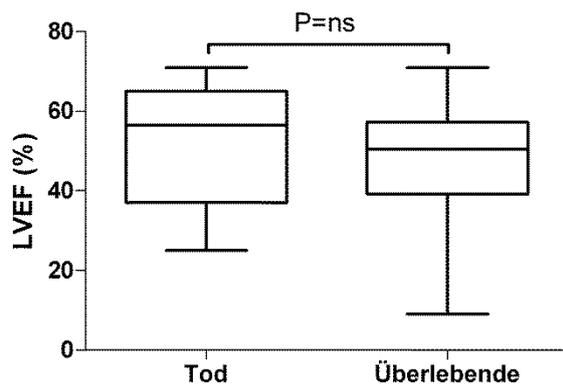


Abbildung 10 „ Tod versus Überlebende „

In Abbildung 10 wird die Verteilung der linksventrikulären Funktion in % gezeigt. Verglichen werden die Verteilungen der verstorbenen und der überlebenden Patienten. Die Verteilungen sind als Boxdiagramm dargestellt. Die Enden der Boxen definieren das 25. und das 75. Perzentil mit einer Linie am Median und Balken, die das Maximum und das Minimum anzeigen. Die LVEF betrug im Median bei den Verstorbenen 56,65 % und bei den Überlebenden 50,27% ( $p= 0,4569$ ).

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse fand sich für keinen der erhobenen MRT-Parameter ein unabhängiger prognostischer Wert hinsichtlich der beiden Endpunkte „Herzinsuffizienz“ oder „Tod“.

## 5 Diskussion

Die perkutane Katheterintervention (PCI) nach einem Myokardinfarkt hat sich in der heutigen Therapie etabliert. Die Daten des GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) zeigen einen Anstieg der PCI-Rate bei STEMI von 32,4 % in 1999 auf 63,5 % in 2005. Mit steigender Anwendung der PCI konnte die Rate der Krankenhausmortalität von 8,4 % in 1999 auf 4,6 % in 2005 gesenkt werden, jedoch sank die Mortalität innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Ereignis nur von 4,9 % in 1999 auf 4,5 % in 2005. Dies zeigt, dass zwar der steigende Einsatz von Katheterinterventionen zu einer Senkung der Mortalität geführt hat, es allerdings immer noch eine Risikogruppe von Patienten gibt, deren Prognose als ungünstig einzuschätzen ist (Keith et al., 2007).

Gleiches gilt für das Auftreten von kongestiver Herzinsuffizienz im Verlauf, deren Rate von 19,5 % in 1999 auf 11 % in 2005 sank (Keith et al., 2007).

In dieser Arbeit sollte daher untersucht werden, ob das nichtinvasive Verfahren der Magnetresonanztomographie eine Aussage über die Prognose von Patienten, die einen ersten Myokardinfarkt erlebt haben, gestattet.

### **Herzinsuffizienz**

Nach einem Myokardinfarkt können Umbauprozesse (Remodeling) und eine veränderte myokardiale Funktion zu einer Herzinsuffizienz führen (Ertl et al., 1998).

In dieser Studie gilt eine Herzinsuffizienz als vorliegend, wenn ein Patient nach der Klassifikation der New York Heart Association in die Kategorien NYHA III oder IV einzuordnen ist.

Die Herzinsuffizienz stellt ein großes Gesundheitsproblem dar. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz liegt in Europa bei ungefähr 10 Millionen Fällen (Hoppe et al., 2005; Mc Murray et al., 2012). Die Prävalenz in der Gruppe der über 70 Jährigen liegt bei  $\geq 10\%$  (Hoppe et al., 2005; Mosterd und Hoes, 2007; Mc Murray et al., 2012). Die Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten mit der Entlassungsdiagnose „kongestiver Herzinsuffizienz“ nahm in den USA im Jahre 1989 mit steigendem Alter dramatisch zu. In der Gruppe der 45- bis 64-Jährigen fanden sich 6,2 auf 1000 Fälle, wohingegen in der Gruppe der 65-Jährigen und Älteren die Zahl auf 47,4 pro 1000 Fälle anstieg (Graves, 1991). Durch Verbesserung der Herzinsuffizienztherapie nach 1990 kam es zu einem Rückgang der Hospitalisationen um 30-50% (Mc Murray et al., 2012).

Die Inzidenz der Herzinsuffizienz nimmt mit steigendem Alter stark zu, wie die Zahlen der Framingham Studie gezeigt haben (Kalon et al., 1993). Die jährliche Inzidenz stieg von 3 Fällen pro 1000 in der Altersgruppe 50-59 Jahre auf 27 Fälle pro 1000 in der Altersgruppe 80-89 Jahre (Kalon et al., 1993). In der Gruppe der Patienten, die eine kongestive Herzinsuffizienz entwickelt haben, fanden sich als häufigste koexistierende Diagnosen ein erhöhter Blutdruck und eine koronare Herzerkrankung. 59 % der männlichen Patienten mit Herzinsuffizienz wiesen eine koronare Herzerkrankung auf, wobei die Prävalenz der KHK bei den Neuerkrankungen weiter steigt (Kalon et al., 1993). Auch Mc Murray et al. (2012) zeigten vergleichbare Zahlen auf und zwar, dass ungefähr 2/3 der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz als Ursache eine KHK haben. Trotz sich stetig verbessernder Therapie der KHK und des Bluthochdrucks konnte die altersangepasste Inzidenz der Herzinsuffizienz nur um 11% pro Jahrzehnt bei den Männern gesenkt werden, während einer Beobachtungszeit von 40 Jahren (Kalon et al., 1993). In der hier durchgeführten Studie fand sich nach einem durchschnittlichen Follow Up Zeitraum von 6 Jahren und 7 Monaten bei 21,43 % der überlebenden Patienten nach erstem Myokardinfarkt eine Herzinsuffizienz, definiert durch das klinische Hauptsymptom der Luftnot. Im Vergleich zu den Daten von Keith et al. (2007) liegt die Rate um das Doppelte höher als zu erwarten gewesen wäre. Beide Patientengruppen wiesen eine Ejektionsfraktion von im Median 50% bzw. 51% auf. Sie stehen damit folglich an der Grenze zu einer reduzierten Ejektionsfraktion. Die systolische Herzinsuffizienz ist definiert über das Vorhandensein von spezifischen Symptomen sowie eine Reduktion der Ejektionsfraktion (ESC Guidelines Mc Murray et al., 2012). Die meisten Studien untersuchen Patienten mit einer Ejektionsfraktion kleiner 35%, da diese Gruppe prognostisch besonders ungünstig ist. Jedoch gibt es auch Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, sprich eine Herzinsuffizienz mit noch erhaltener Ejektionsfraktion. Das hier untersuchte Kollektiv wurde auf diese Art der Herzinsuffizienz nicht explizit untersucht. Die sehr ausgeglichenen Werte zwischen den beiden Gruppen mit einer Herzinsuffizienz und ohne kann erklären weshalb es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Parameter ESV, EDV und Infarktmasse gab.

### **Plötzlicher Herztod**

Der Begriff plötzlicher Herztod beschreibt einen natürlichen und unerwarteten Tod, der eine kardiale Ursache als Grund hat (Myerburg et al., 1997; Engelstein et al., 1998; Priori et al., 2001). Die häufigste rhythmogene Ursache bei Patienten mit bestehender koronarer Herzerkrankung und plötzlichem Herztod ist die anhaltende Kammertachykardie und das daraus entstehende Kammerflimmern in 63 % der Fälle (Bayes de Luna et al., 1989; Zipes et al., 2006).

Ursächlich für derartige rhythmogene Ereignisse sind arrhythmogene Substrate. Die Infarkt Narbe ist das häufigste arrhythmogene Substrat, aber auch eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion führen in der Folge zu den beschriebenen Herzrhythmusstörungen (Zipes et al., 2006). Die MRT-Untersuchung ist die Referenzmethode zur Beurteilung und Messung von Volumina und Funktion mit Hilfe von CINE-Sequenzen (Schick, 2006; Hundley et al., 2010; Achenbach et al., 2012). Die Magnetresonanztomographie und hier vor allem die delayed enhancement Technik liefert auf Grund ihrer räumlichen Auflösung wichtige ergänzende Informationen. Die Identifizierung und Quantifizierung myokardialer Fibrosen und Nekrosen wird durch die kontrastmittelgestützte MRT möglich und wurde in dieser Arbeit verwendet (Kim et al., 1999; Klein et al., 2002; Rehwald et al., 2002; Wagner et al., 2003; Selvanayagam et al., 2004).

Mehrere Studien (Kim et al., 1999; Klein et al., 2002; Rehwald et al., 2002; Wagner et al., 2003) haben gezeigt, dass andere Techniken wie die Positronen Emissionstomographie oder die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie der MRT-Untersuchung in der Detektion kleiner subendokardialer Narben unterlegen sind. Die sichere Detektion von Narbengewebe ist auf Grund seines rhythmogenen Potentials entscheidend für die Prognose eines Patienten.

Für den plötzlichen Herztod wurden spezielle Risikogruppen definiert, die in den ACC/AHA/ESC Leitlinien von 2006 zu finden sind (Zipes et al., 2006).

Hierbei handelt es sich um Patienten mit arteriellem Hypertonus, Übergewicht und Nikotinabusus. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wiesen 47,8% einen arteriellen Hypertonus und 30,4% einen Nikotinabusus auf. Im Median lag der BMI bei 29,4. Ein BMI von 29,4 gilt als obere Grenze der Kategorie Übergewicht, Werte über 30 gelten als Adipositas, welche sich noch in Grad 1-3 aufteilt (Flegal et al., 2013). Das hier untersuchte Patientenkollektiv wies folglich ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod auf.

In der MADIT II Studie, die eine Ergänzung zur MADIT I Studie darstellt, wurde der Vorteil einer Implantation eines ICD bei Patienten, die zu einer Hochrisikogruppe für den plötzlichen Herztod gehörten, bezüglich Überleben untersucht (Moss, 2003).

In der MADIT II Studie fand sich in der konventionell behandelten Gruppe eine Gesamtmortalität von 19,8 % und in der ICD-Gruppe von 14,2 % (Moss et al., 2003). Diese Zahlen entsprechen der in dieser Untersuchung gefundenen Gesamtmortalitätsrate von 16 %. Diese hohe Rate ist vor allem interessant, wenn man die als noch normal zu wertende Ejektionsfraktion der Patienten bedenkt, im Vergleich zur deutlich reduzierten Ejektionsfraktion in der MADIT II Studie.

## **Infarktgröße**

Ein Myokardinfarkt hat Auswirkungen auf das Überleben von Patienten. Die Entwicklung einer Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt bedeutet ein eingeschränktes Langzeitüberleben. Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten Pumpfunktion profitieren am meisten von einer Therapie aus Medikation, Revaskularisation und ggf. Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (Larose et al., 2010). Es gibt womöglich einen Vorteil in der früheren Risikostratifizierung von Patienten bezüglich der Prognose, um eine passende Therapie für den einzelnen rechtzeitig bereit zu halten und individuell anzupassen. Die delayed enhancement Technik identifiziert sicher Nekroseareale nach einem Infarkt während der gesamten Zeit der Heilung (Fieno et al., 2000; Hundley et al., 2010). Die MRT ist eine geeignete Technik um die Infarktausdehnung und -größe darzustellen (Hundley et al., 2010). Jedoch weisen frische Infarkte ein Ödem auf, welches zur Überschätzung der Infarktgröße führen kann (Reimer und Jennings, 1979; Trantum-Jensen et al., 1981; Jennings et al., 1985). Es ist festzuhalten, dass es in den frühen Phasen nach einem Infarkt zu einer Überschätzung des Infarktgebietes kommt, auf Grund der Kombination aus Ödem und Nekrose in diesem Bereich (Larose et al., 2010).

In dieser Studie wurden die MRT-Aufnahmen im Mittel  $9 \pm 9$  Tage nach dem Infarkt durchgeführt. In dieser Phase weist der Infarkt noch ein Ödem auf, was zu einer Überschätzung geführt haben kann. 10 Minuten nach Kontrastmittelgabe wurde die delayed enhancement Sequenz durchgeführt. Diese Zeit ist vergleichbar unter anderem mit der Studie von Larose et al. (2010). Die Konturierung des Infarktes erfolgte mittels des Heart Analysis Tools, welches von Säring et al. (2006) entwickelt wurde. Die Untersucherabhängigkeit zwischen den drei unabhängigen Untersuchern variierte im Mittel bei  $8,6 \pm 8,5$  %. Der Vergleich der Patienten mit klinisch definierter Herzinsuffizienz mit Patienten ohne Herzinsuffizienz zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Infarktmasse. Gleiches gilt für den Vergleich der verstorbenen mit den überlebenden Patienten. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Es ist zu vermuten, dass nicht nur das infarzierte Myokard, sondern auch das Ödem in die Messung mit einbezogen wurden. Dies dürfte zu einer Überschätzung der Infarktausdehnung geführt haben. Fieno et al. (2000) haben in ihrer Studie gezeigt, dass sich auch die fertig gebildete Infarktnarbe nach 8 Wochen nach Infarkteintritt als hyperintenses Areal darstellt und somit von vitalem Myokard abgegrenzt werden kann. Folglich wäre eine spätere Darstellung des Infarktgebietes möglich. Zu einem späteren Zeitpunkt wäre die Überschätzung der Infarktgröße nicht so ausgeprägt wie in der Frühphase, auf Grund der Rückbildung des Ödems. Studien wie die von Larose et al. (2010) haben einen prognostischen Wert des Nachweises eines delayed enhancements nach einem

ST-Streckenelevationsinfarktes bezüglich der Entwicklung einer Herzinsuffizienz sowie bezüglich der major adverse cardiac events gezeigt. Diese prognostische Aussagekraft war sogar unabhängig von traditionellen Parametern wie dem maximalen CK-Anstieg, dem Infarktgebiet oder auch dem Vorhandensein einer Q-Zacke. Die frühe Risikostratifizierung könnte ein auf den einzelnen Patienten angepasstes Therapieschema ermöglichen und auch identifizieren, wer von einem aggressiveren Vorgehen profitieren könnte.

### **Patientenkollektiv**

Das hier untersuchte Patientenkollektiv stellte eine Gruppe dar mit für den Myokardinfarkt vorliegenden Risikofaktoren. Jeweils 47,8 % der Patienten hatten einen arteriellen Hypertonus, sowie eine Hyperlipoproteinämie. Außerdem litten 4 von 23 Patienten unter einem Diabetes mellitus. Alle Patienten zeigten im MRT ein delayed enhancement, welches als nachgewiesenes infarziertes Myokard gedeutet werden kann. Bezüglich des Alters bestand im Vergleich der Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch bezüglich des BMIs bestand kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Ejektionsfraktion der meisten hier eingeschlossenen Patienten ist als normal bis nur leicht eingeschränkt zu bewerten, was nicht als Hochrisikoprofil für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder den plötzlichen Herztod gilt. Vergleicht man dies mit der Studie von Larose et al. (2010) sieht man auch dort bei 70% der Patienten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion größer 50%.

### **Limitationen der Studie**

In dieser Studie stellte die begrenzte Anzahl von Patienten den entscheidenden limitierenden Faktor dar. Zusätzlich ist das hier angewendete Verfahren zur Infarktmessung eine Methode, bei der vor allem die Erfahrung des Untersuchers, sowie die Qualität der Bilder einen großen Einfluss auf das Ergebnis ausüben. Dies könnte in Zukunft durch standardisierte Protokolle und Vermessungssoftwares, aber auch durch noch bessere Kontrastmittel vermieden werden. Als weiteren Punkt wäre die Art des Follow-ups zu nennen. Durch den langen Zeitraum war es bei vielen Patienten nicht mehr möglich, diese telefonisch zu erreichen. Dies führte zu einer Verminderung des endgültigen Patientenkollektivs.

## **Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass die kardiale Magnetresonanztomographie myokardiale Nekrosen und Fibrosen identifizieren kann. Sie stellt eine Methode dar, die im Vergleich zur Computertomographie strahlungsfrei ist und somit auch als Follow-up Untersuchung benutzt werden kann ohne Langzeitkomplikationen zu fürchten. Patienten mit einem delayed enhancement nach einem Infarkt zeigen eine geringere Überlebensrate als Patienten ohne nachgewiesenes delayed enhancement (Cheong et al., 2009). Die Infarktausdehnung gilt als unabhängiger Prognosefaktor (Hundley et al., 2010; Larose et al., 2010). In der Zusammenschau zeigt sich die Magnetresonanztomographie als aussagekräftiges Verfahren zur Diagnostik von Patienten nach einem Myokardinfarkt. Hierbei können Risikopatienten, bei denen die Gefahr eines erneuten kardiovaskulären Ereignisses besteht, ermittelt werden. Desweiteren könnte die MRT zukünftig Patientengruppen selektieren, die einer speziellen Therapie bedürfen, insbesondere unter dem Aspekt der Verlängerung des Langzeitüberlebens. Es bedarf in Zukunft Studien mit größeren Patientenkollektiven und einer prospektiven Herangehensweise, sowie der Ausarbeitung standardisierter MRT-Protokolle zur quantitativen Analyse von Myokardinfarkten.

## 6 Zusammenfassung

Ziel der Studie war die Evaluation eines möglichen Vorhersagewertes der delayed enhancement MRT-Technik auf die Prognose von Patienten nach einem ersten Myokardinfarkt. Die MRT-Untersuchung wurde  $9 \pm 9$  Tage nach dem Myokardinfarkt durchgeführt. Es wurde ein 1,5-T System (Vision; Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer „Phased-Array“-Oberflächenspule und elektrokardiographischer Triggerung verwendet. Für die Konturierung der CINE-MR Bilder und die Erfassung des Ausmaßes des Myokardinfarktes wurde das Verfahren von Säring et al. (2006) verwandt. Hierzu diente das von Säring et al. entwickelte Heart Analysis Tool, kurz HeAT. Die Studienkohorte bestand aus 153 Patienten, von denen 103 nicht in die Auswertung mit einbezogen werden konnten. Die endgültige Kohorte bestand aus 50 Patienten. Die Patienten wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens zu ihrem aktuellen Befinden und im Hinblick auf die zwei Endpunkte Herzinsuffizienz und Tod befragt. Es fanden sich nicht-signifikant größere linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumina bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten ohne Herzinsuffizienz ( $p=0,0649$ ;  $p=0,0560$ ). Die Infarktmasse in Gramm betrug im Median bei den Herzinsuffizienten 28 g und bei den Nichtherzinsuffizienten 20 g ( $p=0,1518$ ) und zeigte einen nicht-signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Infarktgröße war bei den verstorbenen Patienten im Median um 4 Gramm größer als bei den überlebenden Patienten ( $p= 1,0000$ ). Die kardiale Magnetresonanztomographie kann mit Hilfe der delayed-enhancement Technik myokardiale Nekrosen und Fibroseareale sicher nachweisen. Dies gilt auch im Vergleich zu anderen Techniken wie z.B. der SPECT für sehr kleine subendokardial gelegene Infarkte. Das Vorhandensein eines delayed-enhancement-Areals gilt als unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechteres Patientenoutcome. Daher kann überlegt werden, ob eine frühe Risikostratifizierung für Patienten mit einem mutmaßlich schlechteren Outcome entscheidend für das Langzeitüberleben ist. Zusammenfassend stellt die Magnetresonanztomographie eine strahlungsfreie Methode zur Detektion von Infarktgewebe dar, welches gemessen an seiner Ausdehnung als prognosebestimmender Faktor herangezogen werden kann.

## 7 Literaturverzeichnis

Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, et al. (2012) Konsensusempfehlung der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie. *Kardiologie* 6: 105-125

Antman EM, Braunwald E (1997) Acute Myocardial Infarction. In: Braunwald E (ed) *Heart Disease – A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Saunders, Philadelphia London Montreal Sydney Tokyo: 1184–1288

Attenberger U, Runge V, Schönberg S (2011) *Essentials der klinischen MRT*. Thieme, Stuttgart, 1. Auflage, ISBN: 3131472715; S.127-136

Bardy GH, Kerry L. Lee, Daniel B. Mark, et al. (2005) Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure; *N Engl J Med* 2005; 352:225-237

Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq F (1989) Ambulatory sudden cardiac death: Mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 117: 151–159

Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ (2000) Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J*. 21(16):1387-96.

Bogaert J, Dymarkowski S, Taylor A (2005) *Clinical Cardiac MRI*. Springer Berlin Heidelberg, ISBN: 978-3-540-40170-4; S. 173-216

Boxt LM, Hsu D, Katz J, et al. (1993) Estimation of myocardial water content using transverse relaxation time from dual spin-echo magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 11: 375-383

Braunwald E, Kloner RA (1982) The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66:1146–1149

Bruder Oliver, MD, Steffen Schneider, PhD; Detlef Nothnagel, MD; Thorsten Dill, MD; Vinzenz Hombach, MD; Jeanette Schulz-Menger, MD; Eike Nagel, MD; Massimo Lombardi, MD; Albert C. van Rossum, MD; Anja Wagner, MD; Juerg Schwitter, MD; Jochen Senges, MD; Georg V. Sabin, MD; Udo Sechtem, MD; Heiko Mahrholdt, MD (2009) EuroCMR (European Cardiovascular Magnetic Resonance) Registry: Results of the German Pilot Phase. *J Am Coll Cardiol.* October 06, 2009, 54(15):1457-1466

Carlsson, Marcus, MD, PhD, Hakan Arheden, MD, PhD, Charles B Higgins, MD,<sup>a</sup> Maythem Saeed, DVM, PhD (2008) Magnetic resonance imaging as a potential gold standard for infarct quantification. *Journal of Electrocardiology* 41: 614–620

Cheong, B.Y.C., Raja Muthupillai, James M. Wilson, Angela Sung, Steffen Huber, Samir Amin, MacArthur A. Elayda, Vei-Vei Lee and Scott D. Flamm (2009) Prognostic Significance of Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Survival of 857 Patients With and Without Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 120: 2069-2076

Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J (2003) The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 24:442–463

CONSENSUS Trial Study Group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316: 1429-1435.

Engelstein ED, Zipes DP (1998) Sudden cardiac death. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *The Heart, Arteries and Veins*. New York, NY: McGraw-Hill: 1081–1112

Ertl G, Fraccarollo D, Gaudron P, Hu K, Laser A, Neubauer S, Schorb W (1998) Übergang Myokardischämie in Herzinsuffizienz. *Clinical Research in Cardiology* 87(9): 667-675

Faletta F, Crivellaro W, Pirelli S, et al. (1995) Value of transthoracic twodimensional echocardiography in predicting viability in patients with healed Q-wave anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 76: 1002-1006

Fieno D, Kim R, Chen E, Lomasney J, Klocke F, Judd R (2000) Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: Distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol.* 36(6):1985-1991

Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI (2013) Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 309(1):71-82

Garcia D, Oliveras J (1993) Myocardial oedema: A preventable cause of reperfusion injury? *Cardiovasc Res* 27: 1555-1563

Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2012) Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998) nach ICD-10; [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=24264160&nummer=6&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=87595888](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=24264160&nummer=6&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=87595888)

Graves EJ. Detailed Diagnoses and Procedures, National Hospital Discharge Survey, 1989. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1991; DHHS publication no. (PHS) 91-1769, (Vital and Health Statistics; series 13; no. 108)

Hombach V, Osterhues HH, Höher M, Scharf B, Kochs M (2000) Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt. *Z Kardiol* 89: Suppl 3: III/75-III/86, Steinkopff Verlag

Hoppe UC, Erdmann E (2005) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Z Kardiol* 87:645–658

Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG et al. (2010) ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. *JACC* 55:23: 2614-2662

Hunold P, Brandt-Mainz K, Freudenberg L, Vogt FM, Neumann T, Knipp S, Barkhausen J (2002) Evaluation of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging--comparison of the late enhancement technique with positronemission tomography. *Röfo* 174: 867-873.

Ichikawa Y, Sakuma H, Kitagawa K, et al. (2003) Evaluation of left ventricular volumes and ejection fraction using fast steady-state Cine MR imaging: comparison with left ventricular angiography. *J Cardiovasc Magn Reson* 5: 333-342

Jennings RB, Schaper J, Hill ML, Steenbergen C, Jr., Reimer KA (1985) Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites and ultrastructure. *Circ Res* 56: 262-278

Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI (2003) Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 361: 1843-1848

Kalon K.L. Ho, Joan L. Pinsky, William B. Kannel, Daniel Levy (1993) The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *JACC* Volume 22, Issue 4, Supplement 1: A6–A13

Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, Quickenton P, Gordon T (1975) Precursors of sudden coronary death. Factors related to the incidence of sudden death. *Circulation* 51: 606-613

Karolle BL, Carlson RE, Aisen AM, Buda AJ (1991) Transmural distribution of myocardial edema by NMR relaxometry following myocardial ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 122: 655-664

Keith A. et al: Decline in Rates of Death and Heart Failure in Acute Coronary Syndromes, 1999-2006. *JAMA* 2007; 297: 1892-1900

Kim, Raymond J., MD; Enn-Ling Chen, BA; Joao A.C. Lima, MD; Robert M. Judd, PhD (1996) Myocardial Gd-DTPA Kinetics Determine MRI Contrast Enhancement and Reflect the Extent and Severity of Myocardial Injury After Acute Reperfused Infarction. *Circulation* 94: 3318-3326

Kim, Raymond J., MD; David S. Fieno, BS; Todd B. Parrish, PhD; Kathleen Harris, BS; Enn-Ling Chen, PhD; Orlando Simonetti, PhD; Jeffrey Bundy, PhD; J. Paul Finn, MD; Francis J. Klocke, MD; Robert M. Judd, PhD (1999) Relationship of MRI Delayed Contrast Enhancement to Irreversible Injury, Infarct Age, and Contractile Function. *Circulation* 100: 1992-2002

Kim, Raymond J., Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM (2000) The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.*343(20):1445-53

Klein, Christoph, MD; Stephan G. Nekolla, PhD; Frank M. Bengel, MD; Mitsuru Momose, MD; Andrea Sammer, MD; Felix Haas, MD; Bernhard Schnackenburg, PhD; Wolfram Delius, MD; Harald Mudra, MD; Dieter Wolfram, MD; Markus Schwaiger, MD (2002) Assessment of Myocardial Viability With Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Comparison With Positron Emission Tomography. *Circulation* 105:162-167

Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E (2008) Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 10: 35

Kramer CM (2010) Detecting Unrecognized Myocardial Infarction: The Importance of Imaging. *Curr Cardiol Rep* 12(1): 3-5

Kühl HP, Beek AM, van der Weerd AP, Hofman MBM, Visser CA, Lammertsma AA, Heussen N, Visser FC, van Rossum AC (2003) Myocardial viability in chronic ischemic heart disease: comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 41: 1341-1348

Kwong RY, Chan AK, Brown KA, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation.* 2006;113:2733–2743

Larose et al. (2010) Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 55(22): 2459-2469

Lauerma K, Niemi P, Hänninen H, Janatuinen T, Voipio-Pulkki LM, Knuuti J, Toivonen L, Mäkelä T, Mäkijärvi M, Aronen HJ (2000) Multimodality MR imaging assessment of myocardial viability: combination of first-pass and late contrast enhancement to wall motion dynamics and comparison with FDG PET-initial experience. *Radiology* 217: 729-736

Ligabue, G., F. Fiocchi, S. Ferraresi, A. Barbieri, R. Romagnoli, P. Torricelli (2007)

How to quantify infarct size on delayed-enhancement MR images: a comparison between visual and quantitative approach; Come quantificare l'estensione dell'infarto sulle immagini di delayed enhancement in risonanza magnetica: paragone tra approccio visuale e quantitative. *Radiol med* 112:959–968

Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA (1995)

Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by 38 contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation* 92: 1117-1125

Longmore, D.B., S. R. Underwood, G. N. Hounsfield, C. Bland, P. A. Poole-Wilson, D. Denison, R. H. Klipstein, D. N. Firmin, M. Watanabe, K. Fox, R. S. O. Rees, A. M. Mcneilly, E. D. Burman (1985) Dimensional accuracy of magnetic resonance in studies of the heart  
*The Lancet* 325: 1360-1362

Lund GK, Stork A, Saeed M, Bansmann MP, Gerken JH, Müller V, Mester J, Higgins CB, Adam G, Meinertz T (2004) Acute myocardial infarction: evaluation with first-pass enhancement and delayed enhancement MR imaging compared with 201Tl SPECT imaging. *Radiology* 232(1):49-57

Mahrholdt, Heiko, Wagner A, Parker M, Regenfus M, Fieno DS, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM (2003) Relationship of contractile function to transmural extent of infarction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 6; 42(3):505-12

McMurray JJ, Stewart S (2000) Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83:596–602

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, Böhm M, et al. (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 33: 1787-1847

Miller S, Helber U, Kramer U, et al. (2001) Subacute myocardial infarction: assessment by STIR T2-weighted MR imaging in comparison to regional function. *Magma* 13: 8-14

MONICA/KORA-Herzinfarktregister Augsburg 1985-1987 und 2001-2003

Moon, James C. C., MRCP, Christine H. Lorenz, PhD, Jane M. Francis, Gillian C. Smith, BSc, Dudley J. Pennell, MD (2002) Breath-hold FLASH and FISP Cardiovascular MR Imaging: Left Ventricular Volume Differences and Reproducibility. *Radiology* 223: 789–797

Moss AJ (2003) MADIT I and MADIT II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14: 96-98

Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137 – 1146.

Myerburg RJ, Interian A Jr, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A (1997) Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiology* 80: 10F-19F

Oshinski JN, Yang Z, Jones JR, Mata JF, French BA (2001) Imaging time after Gd-DTPA injection is critical in using delayed enhancement to determine infarct size accurately with magnetic resonance imaging. *Circulation* 104(23):2838-42

Petersen SE, Mohrs OK, Horstick G, et al. (2004) Influence of contrast agent dose and image acquisition timing on the quantitative determination of nonviable myocardial tissue using delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 6: 541

Pislaru SV, Ni Y, Pislaru C, et al. (1999) Noninvasive measurements of infarct size after thrombolysis with a necrosis-avid MRI contrast agent. *Circulation* 99: 690-696

Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. (2001) Task Force on Sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 22: 1374-1450

Ramani, Kishin, Robert M. Judd, Thomas A. Holly, Todd B. Parrish, Vera H. Rigolin, Michele A. Parker, Cathy Callahan, Steven W. Fitzgerald, Robert O. Bonow and Francis J. Klocke (1998) Contrast Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Myocardial Viability in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 98: 2687-2694

Rehwald, Wolfgang G., PhD; David S. Fieno, PhD; Enn-Ling Chen, PhD; Raymond J. Kim, MD; Robert M. Judd, PhD (2002) Myocardial Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Concentrations After Reversible and Irreversible Ischemic Injury. *Circulation* 105: 224

Reimer, Parizel, Stichnoth (2003) Klinische MR-Bildgebung. Eine praktische Anleitung. Springer Verlag Berlin Heidelberg, ISBN 3-540-44327-4

Reimer KA, Jennings RB (1979) The changing anatomic reference base of evolving myocardial infarction. Underestimation of myocardial collateral blood flow and overestimation of experimental anatomic infarct size due to tissue edema, hemorrhage and acute inflammation. *Circulation* 60: 866-876

Säring, Dennis, Jan Ehrhardt, Alexander Stork, Paul M. Bansmann, Gunnar Lund, Heinz Handels (2006) Computer-Assisted Analysis of 4D Cardiac MR Image Sequences after Myocardial Infarction. *Methods of Information in Medicine* 4: 377-383

Säring, Dennis, Kai Müllerleile, Michael Groth, Gunnar Lund, Heinz Handels Lokale Analyse von Infarkttrandzonen in 3D-DE-MRT Bildsequenzen In: Deserno, T.M., Handels H., Meinzer H.P., Tolxdorff T. (Hrsg.), *Bildverarbeitung für die Medizin 2010*, Informatik aktuell, Springer Verlag, Heidelberg, 66-70, 2010

Schick F (2006) MRT sequences. Part I. *Radiologe* 46: 615-627

Schuijf, Joanne D., MSc, Theodorus A.M Kaandorp, MD, Hildo J. Lamb, MD, Rob J. van der Geest, MSc, Eric P. Viergever, MD, Ernst E. van der Wall, MD, Albert de Roos, MD, Jeroen J. Bax, MD (2004) Quantification of Myocardial Infarct Size and Transmurality by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Men. *The American Journal of Cardiology* 94: 284-288

Selvanayagam, Joseph B., Attila Kardos, Jane M. Francis, Frank Wiesmann, Steffen E. Petersen, David P. Taggart, Stefan Neubauer (2004) Value of Delayed-Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Predicting Myocardial Viability After Surgical Revascularization. *Circulation* 110:1535-1541

SOLVD Investigators (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 293-302

Spector PS (2005) Diagnosis and management of sudden cardiac death. *Heart* 91: 408-413

Steenbergen C, Hill ML, Jennings RB, Schaper J, Steenbergen C, Jr., Reimer KA (1985) Volume regulation and plasma membrane injury in aerobic, anaerobic, and ischemic myocardium in vitro. Effects of osmotic cell swelling on plasma membrane integrity Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ Res* 57: 864-875

Steg G, James S, Atar D, Badano L, Blömsstrom-Lundqvist C, Borger M, Di Mario C, et al. (2012) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 33: 2569-2619

Thygesen et al. (2012) Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-1598

Tranum J, MJ J, WT F, al. e (1981) Tissue osmolality, cell swelling and reperfusion in acute regional myocardial ischemia in the isolated porcine heart. *Circ Res* 49: 364-381

Wagner, Anja, Heiko Mahrholdt, Thomas A Holly, Michael D Elliott, Matthias Regenfus, Michele Parker, Francis J Klocke, Robert O Bonow, Raymond J Kim, Robert 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. *The Lancet* 361: 374-379

Wagner A, Mahrholdt H, Thomson L, et al. (2006) Effects of time, dose, and inversion time of acute myocardial infarct size measurements based on magnetic resonance imaging-delayed contrast enhancement. *J Am Coll Cardiol* 47: 2027

Weishaupt D, Koechli V, Marincek B, Froehlich J, Nanz D, Prüßmann K (2009) *Wie funktioniert MRI? : Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer, 6. Auflage 2009, ISBN: 3540895728; S. 1-58 und 63-120

WHO (1995) Physician Guidelines (for GPs) designed to be translated and distributed worldwide to primary care physicians

Willerson JT, Scales F, Mukherjee A, et al. (1977) Abnormal myocardial fluid retention as an early manifestation of ischemic injury. *Am J Pathol* 87: 159-188

Yan, Andrew T., MD, Adolphe J. Shayne MD, Kenneth A. Brown MD, Sandeep N. Gupta PhD, Carmen W. Chan MBBS, Tuan M. Luu BSc, Marcelo F. Di Carli MD, H. Glenn Reynolds MSc, William G. Stevenson MD, and Raymond Y. Kwong MD, MPH (2006) Characterization of the Peri-Infarct Zone by Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is a Powerful Predictor of Post-Myocardial Infarction Mortality. *Circulation* 114: 32-39

Zipes DP, Wellens HJ (1998) Sudden cardiac death. *Circulation* 98: 2334-2351

Zipes DP, Priori SG, Smith SC, et al. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 8: 746-837

## 8 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 „NYHA-KLASSIFIKATION BEI HERZINSUFFIZIENZ“ (NACH HOPPE ET AL., 2005) .....	8
TABELLE 2 „VERSCHIEDENE GEWEBEARTEN BZW. SUBSTRATE ZEIGEN UNTERSCHIEDLICHE SIGNALINTENSITÄTEN IN DER T1- GEGENÜBER DER T2-WICHTUNG (NACH WEISHAUPT ET AL., 2009)“ .....	14
TABELLE 3 „BILDPARAMETER DER TRUEFISP-SEQUENZ“ .....	24
TABELLE 4 „DEMOGRAPHISCHE DATEN DER PATIENTENKOHORTE“ .....	32
TABELLE 5 „UNTERSUCHERABHÄNGIGKEIT“ .....	33
TABELLE 6 „MRT PARAMETER ALLER 50 PATIENTEN „ .....	33
TABELLE 7 „HERZINSUFFIZIENZ VERSUS KEINE HERZINSUFFIZIENZ „ .....	34
TABELLE 8 „TOD VERSUS NICHT TOD „ .....	36

## 9 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 „MAKROSKOPISCHE MAGNETISIERUNG UND RESONANZ“ .....	12
ABBILDUNG 2 „KONTURIERUNG DES LINKEN VENTRIKELS EINES PATIENTEN IN DER ENDDIASTOLISCHEN PHASE, SOWIE DER PAPILLARMUSKELN. DIE ROTE KONTUR BEGRENZT DAS EPIKARD, DIE GRÜNE KONTUR DAS ENDOKARD UND DIE GRAUEN KONTUREN DIE ZWEI PAPILLARMUSKELN „ .....	25
ABBILDUNG 3 „KONTURIERUNG DES LINKEN VENTRIKELS IN DER ENDSYSTOLISCHEN PHASE, SOWIE DER PAPILLARMUSKELN. DIE ROTE KONTUR BEGRENZT DAS EPIKARD, DIE GRÜNE KONTUR DAS ENDOKARD UND DIE GRAUEN KONTUREN DIE ZWEI PAPILLARMUSKELN. „ .....	26
ABBILDUNG 4 „KONTURIERUNG DES INFARKTES IN DER ENDSYSTOLE. DIE GELBE KONTUR BEGRENZT DAS HYPERINTENSE AREAL, WELCHES DEM INFARKTGEBIET IN DER DELAYED ENHANCEMENT AUFNAHME ENTSPRICHT „ .....	28
ABBILDUNG 5 „KONTURIERUNG DES INFARKTES IN DER GLEICHEN SCHICHT DER ENDSYSTOLE AUS ABBILDUNG 3. DIE GELBE KONTUR BEGRENZT DAS HYPERINTENSE AREAL, WELCHES DEM INFARKTGEBIET IN DER DELAYED ENHANCEMENT AUFNAHME ENTSPRICHT. „ .....	29
ABBILDUNG 6 „ENTWICKLUNG DER ENDGÜLTIGEN PATIENTENKOHORTE“ .....	31
ABBILDUNG 7 „HERZINSUFFIZIENZ VERSUS KEINE HERZINSUFFIZIENZ „ .....	35
ABBILDUNG 8 „HERZINSUFFIZIENZ VERSUS KEINE HERZINSUFFIZIENZ „ .....	35
ABBILDUNG 9 „TOD VERSUS ÜBERLEBENDE „ .....	37
ABBILDUNG 10 „TOD VERSUS ÜBERLEBENDE „ .....	38

## 10 Fragebogen

### Fragebogen für die Beurteilung des Verlaufs von Patienten nach dem ersten Myokardinfarkt.

**Name:**

**Vorname:**

**Geburtsdatum:**

**Größe**

**Gewicht:**

**Interviewdatum:**

Bekommen Sie Luftnot in bestimmten Lebenssituationen?

wenn ja, in welchen?

Welche Belastungen können Sie noch ohne Luftnot verrichten?

Langsames Gehen

( ) (wenn nein NYHA III)

Schnelles Gehen

( ) (wenn nein NYHA II)

Treppensteigen, wie viele Etagen ?

( ) (über 2 NYHA II)

Einkaufen mit Einkaufstasche

( ) (wenn nein NYHA II)

Gartenarbeit

( ) (wenn nein NYHA II)

Sport

( ) (wenn nein NYHA II)

Waren Sie nach dem Infarkt schon einmal bewusstlos?

Ja ( )

Nein ( )

Weiß nicht ( )

Wurde bei Ihnen ein Defibrillator (Defi) / ICD implantiert?

Ja ( )

Nein ( )

Weiß nicht ( )

Hatten Sie nach dem Infarkt einen Schlaganfall oder vorübergehende Durchblutungsstörung des Gehirns? (nur klinisch gesicherte Ereignisse aufnehmen)

Ja ( )

Nein ( )

Weiß nicht ( )

Wurden bei Ihnen nach dem Infarkt Operationen am Herzen vorgenommen (Bypass-OP, Herztransplantation, Herzklappen-OP)?

Ja ( )

Nein ( )

Weiß nicht ( )

Patient verstorben?

Ja ( )

Nein ( )

## 11 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Meinertz danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein herzlicher Dank geht an PD Dr. med. Kai Müllerleile, PD Dr. med. Achim Barmeyer und Prof. Dr. med. Gunnar Lund dafür, dass sie mich in das wissenschaftliche Arbeiten eingeführt haben und mir hierbei unterstützend zur Seite standen.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. Dennis Säring und den Mitarbeitern des Zentralarchivs des UKE, die an diesem Projekt mitgewirkt haben.

Meinen Eltern Sabine und Georg Dozel, sowie meinem Ehemann Sebastian Geese danke ich für ihre Geduld und ihren Zuspruch, aber auch für ihre liebevolle Kritik.

## **12 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Jacqueline Dozel, Hamburg den 11.07.2016