

Aus der Klinik und Poliklinik
für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Professor Dr. med. G. Adam

**Stellenwert der T₂-gewichteten
Magnetresonanztomographie bei akutem und
chronischem Myokardinfarkt**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin dem
Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Kai Niklas Müllerleile, Hamburg 2005

Inhalt		Seite
1	Einleitung und Fragestellung	04
2	Material und Methoden	07
2.1	Technik Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens	07
2.1.1	Sequenzen	07
2.1.2	Besonderheiten der MRT des Herzens	08
2.1.3	Paramagnetische Kontrastmittel	09
2.1.4	Cine Magnetresonanztomographie	10
2.1.5	Infarktvisualisierung mittels kontrastverstärkter MRT	12
2.1.6	Ödemvisualisierung mittels T ₂ -gewichteter MRT	14
2.2	Patienten	16
2.3	Protokoll	17
2.4	Auswertung	21
2.4.1	Infarktgrößenbestimmung	21
2.4.2	Mikrovaskuläre Obstruktion	22
2.4.3	Differenzierung zwischen akuten und chronischen Myokardinfarkten	22
2.5	Statistische Auswertung	23
2.5.1	Infarktgrößenbestimmung	23
2.5.2	Mikrovaskuläre Obstruktion	23
2.5.3	Differenzierung zwischen akuten und chronischen Myokardinfarkten	23

	Seite	
3	Ergebnisse	24
3.1	Infarktgrößenbestimmung	24
3.2	Mikrovaskuläre Obstruktion	27
3.3	Differenzierung zwischen akuten und chronischen Myokardinfarkten	27
4	Diskussion	32
4.1	Infarktgrößenbestimmung	32
4.2	Mikrovaskuläre Obstruktion	33
4.3	Differenzierung zwischen akuten und chronischen Myokardinfarkten	34
4.4	Limitationen	35
5	Zusammenfassung und klinische Implikationen	36
6	Literaturverzeichnis	37
7	Danksagung	45
8	Lebenslauf	46
9	Erklärung	47

1 Einleitung und Fragestellung

Beim akuten Myokardinfarkt (AMI) entsteht durch eine absolute Koronarinsuffizienz eine ischämische Myokardnekrose mit den einhergehenden laborchemischen und elektrokardiographischen Veränderungen. Innerhalb von 4-6 Stunden nach Ischämiebeginn kommt es zum apoptotisch und nekrotisch bedingten irreversiblen Zelluntergang mit einer sich von subendokardial nach subepikardial ausbreitenden Nekrosewelle. Freigesetzte Entzündungsmediatoren und die Akkumulation von osmotisch wirksamen Substanzen bewirken die Entstehung eines kombinierten intrazellulären und interstitiellen Ödems im Infarktareal [1-6]. Der Einstrom normoosmolaren Blutes in die Infarktregion im Rahmen einer Revaskularisationsmaßnahme kann dieses Ödem verstärken [7]. Im Infarktbereich existieren unterschiedliche Schweregrade der ischämiebedingten Myozytenschädigung nebeneinander: strukturell vitales Myokard mit eingeschränkter aber reversibler Funktion („stunned myocardium“), nekrotisches Myokard mit irreversibel gestörter Funktion und Areale mit mikrovaskulärer Obstruktion im Zentrum der Infarktregion [8-13]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) bietet zahlreiche Möglichkeiten zur Detektion und näheren Charakterisierung dieser Schädigungsmuster. In der vorliegenden prospektiven, longitudinalen Studie wurden 65 Patienten 7 ± 4 Tage nach akutem Myokardinfarkt und davon 50 Patienten zu einem zweiten Untersuchungszeitpunkt nach 8 ± 3 Monaten mit folgenden Zielsetzungen untersucht:

Fragestellung 1: Der Vergleich der Infarktgrößenbestimmung mittels T₂-gewichteter MRT und Delayed-Enhancement-MRT (DE-MRT)

Die Delayed Enhancement-MRT ist eine etablierte Methode zur Identifikation und Quantifizierung nekrotisch-infarzierten Myokards [14-21]. Die Möglichkeit der Visualisierung eines myokardialen Ödems durch die MRT konnte in mehreren Studien demonstriert werden [22-31]. In Abhängigkeit von der Ischämiedauer verlängert der erhöhte myokardiale Wassergehalt die T₁- und T₂-Relaxationszeiten im Infarktareal [22-27]. Higgins et al konnten im Tiermodell eine gute Korrelation der erhöhten Signalintensität auf T₂-gewichteten MRT-Bildern zum Wassergehalt des Myokards als Ausdruck des Ödems zeigen [26]. In mehreren klinischen Studien konnte durch T₂-gewichtete MRT bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ein Ödem nachgewiesen werden [28-31].

Eine Anwendung T₂-gewichteter MRT bei akutem Myokardinfarkt könnte in der näheren Charakterisierung der sogenannten „area at risk“ liegen. Tierexperimentell zeigte sich eine größere Ausdehnung des Ödems im Vergleich zur durch Delayed Enhancement demarkierten Infarktgröße [32-34].

Garcia-Dorado et al konnten in einer tierexperimentellen Studie eine gute Korrelation zwischen der „area at risk“, identifiziert mittels einer Fluoreszint-Methode, und dem durch die MRT detektierten myokardialen Ödem nach temporärer Okklusion einer Koronararterie zeigen [25]. Miller et al fanden bei einem Teil ödematöser Myokardareale das Potential zur Wiedererlangung von Kontraktilität, also dem klassischen Kriterium für erhaltene Vitalität [29]. Zur Untersuchung dieser Zusammenhänge wurde in der vorliegenden Studie die Größe des Ödems in der T_2 -gewichteten MRT mit der durch DE-MRT bestimmten Infarktzone als Referenzstandard in der Bildgebung und der maximalen MB-Creatinkinase-Konzentration (CK-MBmax.) im Serum als laborchemischer Referenzstandard verglichen.

Fragestellung 2: Die Untersuchung der Wertigkeit der T_2 -gewichteten MRT zur Detektion von Arealen mikrovaskulärer Obstruktion

Im Zentrum eines Myokardinfarktes kann es nach einer Revaskularisationsmaßnahme zur Ausbildung einer Zone mit mikrovaskulärer Obstruktion, klinisch eng mit dem „No-Reflow-Phänomen“ assoziiert, kommen. Es besteht hierbei eine lokal behinderte Perfusion trotz eines wieder adäquaten epikardialen Flusses [8,35]. Der Nachweis einer Zone mit mikrovaskulärer Obstruktion ist mit einer größeren Infarktausdehnung, einer schlechteren linksventrikulären Funktion und einer schlechteren Prognose assoziiert [21,36-38]. In der MRT lassen sich Zonen mikrovaskulärer Obstruktion mittels Perfusions-MRT sowie mittels DE-MRT, hier als Zone zentraler Hypointensität („Doughnut Muster“), nachweisen [21,36-39]. Als weiterer Aspekt der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob sich Zonen mikrovaskulärer Obstruktion auch mittels T_2 -gewichteter MRT darstellen lassen.

Fragestellung 3: Die Untersuchung der Wertigkeit der T_2 -gewichteten MRT zur Differenzierung zwischen akuten und chronischen Myokardinfarkten durch einen Vergleich mit First-Pass-Enhancement-MRT, Delayed Enhancement-MRT und Cine-MRT

Im Rahmen der Chronifizierung eines Myokardinfarktes folgt über Wochen und Monate eine inflammatorische Reaktion mit Bildung von Granulationsgewebe und Nekroseresorption. Langfristig kommt es nach Fibroblastenproliferation und Kollagendeposition zur bindegewebigen Durchbauung und Retraktion der Infarktregion und somit zur Narbenbildung. Sowohl akute als auch chronische Myokardinfarkte stellen sich in der DE-MRT trotz unterschiedlicher Mechanismen signalreich dar. Eine Differenzierung zwischen akuten und chronischen Infarkten anhand der Signalintensität oder des Kontrastmittelanreicherungsverhaltens ist nicht möglich [19,40,41]. Kwong et al untersuchten Patienten mit Akutem Koronarsyndrom (ACS) ohne ST-Hebung.

In dieser Studie ergab sich eine Sensitivität und Spezifität für die Detektion eines ACS mittels Cine-, Perfusions- und Delayed Enhancement-MRT von 84, bzw 85%. Dabei wurden 90% der falsch positiven Ergebnisse durch alte Myokardinfarkte verursacht [42].

Eine Methode, die zwischen akuten und chronischen Myokardinfarkten differenzieren könnte, wäre daher ein wertvolles Instrument zur Verbesserung der Spezifität der MRT bei akuten Koronarsyndromen. Bei Patienten mit narbig durchbauten alten Myokardinfarkten ist kein erhöhter Wassergehalt vorhanden und Studien an Patienten mit chronisch infarziertem Myokard zeigten keine Verlängerung der T_2 -Zeiten nachweisen [43,44]. Krauss et al fanden bei Vorderwandinfarkten in infarziertem Myokard über einen Zeitraum von bis zu 7 Monaten verlängerte T_2 -Zeiten [45]. Nilsson et al untersuchten Patienten mit akutem Myokardinfarkt im Verlauf über ein Jahr mittels T_2 -gewichteter MRT und fanden eine Persistenz des Ödems zwischen einer Woche und einem Jahr [46]. Abdel-Aty et al verglichen akute (jünger als 2 Wochen) und chronische (älter als 2 Wochen) Myokardinfarkte und konnten mit einer Spezifität von 96% akute von chronischen Myokardinfarkten unterscheiden [47]. Die T_2 -gewichtete MRT könnte daher bei Patienten, die mit einem Akutem Koronarsyndrom aufgenommen werden, das Potential zur Differenzierung zwischen akuten und chronischen Infarkten haben. Eine Untersuchung der Wertigkeit der T_2 -gewichteten MRT für diese Fragestellung im Vergleich zur First-Pass-Perfusion-MRT, DE-MRT und Cine-MRT an einem größeren Patientenkollektiv war das dritte Ziel der vorliegenden Studie.

2 Material und Methoden

2.1 Technik Magnetresonanztomographie des Herzens

2.1.1 Sequenzen

Spin-Echo-Sequenzen:

Bei klassischen Spin-Echo-Sequenzen kommt es nach Einstrahlung des schichtselektiven (G_s) 90° RF-Impulses zu einem Signalabfall durch Phasendifferenzierung aufgrund von T_2^* -Effekten. Nach einem Phasenkodierschritt wird nun ein schichtselektiver 180° Refokussierungspuls eingestrahlt. Dieser Refokussierungspuls führt zu einer Inversion der Phasenlage der dephasierten Spins, es kommt zu einer allmählichen Rephasierung und somit wieder zu einer Zunahme des Signals. Dieses stärkere Signal wird als Spin-Echo bezeichnet und nach TE gemessen (Abb.1). Die fluktuierenden Feldinhomogenitäten durch T_2 -Effekte werden durch die Refokussierung nicht beeinflusst, so dass sich bei geeigneter Wahl von TR und TE T_2 - und T_1 -gewichtete Bilder erzeugen lassen.

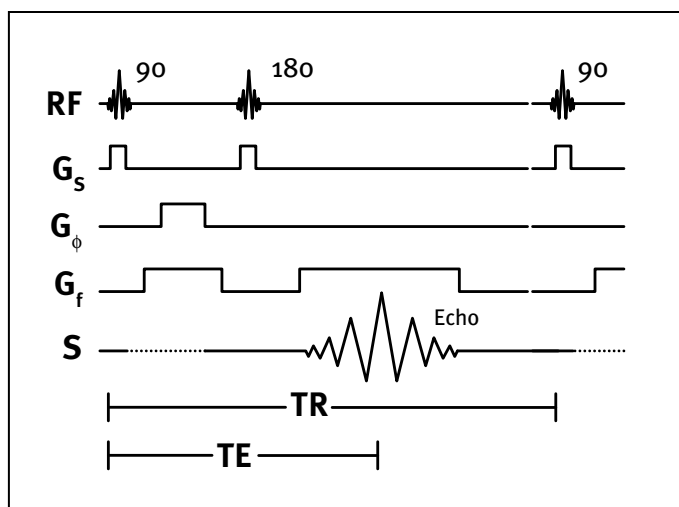


ABBILDUNG 1: SPIN-ECHO-ECHO SEQUENZ

RF = HOCHFREQUENZPULSE, G_s = SCHICHTSELEKTIONSGRADIENT,
 G_ϕ = PHASENKODIERGRADIENT, G_f = FREQUENZKODIERGRADIENT,
S = AUSGELESENES SIGNAL, TR = REPETITIONSZEIT, TE = ECHOZEIT
(nach KÖCHLI, MARINCEK „WIE FUNKTIONIERT MRI?“)

Gradienten-Echo-Sequenzen:

Im Gegensatz zur Spin-Echo-Sequenz wird bei Gradienten-Echo-Sequenzen auf den 180° -Refokussierungspuls verzichtet, hierdurch wird eine erhebliche

Zeitersparnis möglich. Durch Einstrahlung des schichtselektiven RF-Impulses wird die Summenmagnetisierung um einen beliebigen Anregungswinkel $< 90^\circ$ ausgelenkt. Nun erfolgt die Anlage einer bipolaren Gradientenstruktur, im einfachsten Fall nur des Frequenzkodiergradienten. Initial kommt es durch die negative Polarität zu einer Dephasierung der Spins, welche dann durch einen positiven Gradienten wieder rephasiert wird: es entsteht ein Gradienten-Echo (Abb.2). Die Wichtung bei Gradienten-Echo-Sequenzen ist neben TR und TE auch vom Flipwinkel abhängig. Da der Refokussierungsimpuls fehlt, werden bei Gradienten-Echo-Sequenzen T_2^* -gewichtete Bilder anstatt T_2 -gewichteter Bilder erzeugt.

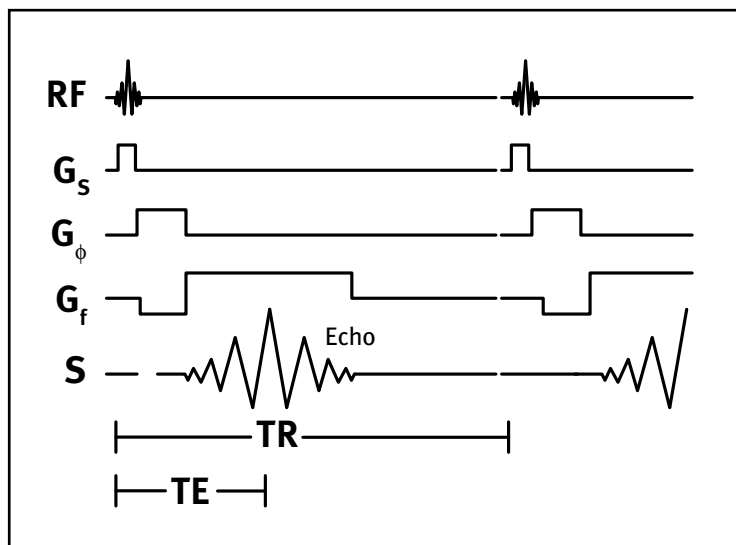


ABBILDUNG 2: GRADIENTEN-ECHO SEQUENZ

RF = HOCHFREQUENZPULSE, G_s = SCHICHTSELEKTIONSGRADIENT,
 G_ϕ = PHASENKODIERGRADIENT, G_f = FREQUENZKODIERGRADIENT,
 S = AUSGELESENES SIGNAL, TR = REPETITIONSZEIT, TE = ECHOZEIT
 (nach KÖCHLI, MARINCEK „WIE FUNKTIONIERT MRI?“)

2.1.2 Besonderheiten der Magnetresonanztomographie des Herzens

Zur Minimierung der Bewegungsartefakte durch die Herzaktion ist eine Reduzierung der Akquisitionszeit erwünscht, eine verkürzte Akquisitionszeit zieht aber ein schlechteres Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Signal-to-noise-ratio = SNR) nach sich. Eine gängige Lösung für dieses Problem besteht in prospektiv EKG-getriggter k-Raum Segmentierung. Die R-Zacke eines abgeleiteten EKG synchronisiert hierbei immer mit konstanter Verzögerung die Ausführung einiger Phasenkodierschritte. Durch die konstante Verzögerung nach der R-Zacke werden Bildinformationen immer zu einer definierten Phase des Herzzyklus gesammelt. Der k-Raum wird also mit den Daten eines bestimmten durch die Verzögerung definierten Funktionszustandes

aus mehreren Herzaktionen gefüllt. Durch die sukzessive Auffüllung des k-Raumes lässt sich das effektive Akquisitionsfenster klein halten und somit bei geringem SNR-Verlust der Einfluß von Bewegungsartefakten auf die Bildqualität verringern. Verbesserungen der zeitlichen Auflösung sind durch eine weitere Reduzierung der Anzahl der Phasenkodierschritte pro Zyklus möglich, bei gegebener Matrix erhöht dieses jedoch die gesamte Aufnahmezeit durch die Abhängigkeit von der Anzahl der Herzaktionen. Probleme ergeben sich bei dieser Methode, wenn keine eindeutige R-Zacke detektiert werden kann, oder bei Arrhythmien das Auftreten einer R-Zacke nicht mit einer regulären Herzaktion einhergeht und so Informationen aus anderen Funktionszuständen in die Bildberechnung einfließen. Alternativen sind in diesen Fällen die Triggerung durch den peripheren Puls oder Vektor-EKG.

Die zweite Bewegungskomponente, hervorgerufen durch die Atemexkursionen, stellt zusätzliche Anforderungen an das Bildprotokoll. Einfachster und verbreitetster Ansatz zur Elimination der Atemartefakte ist die atemgehaltene Bildakquisition. Bei kooperativen Patienten in Kombination mit entsprechend schnellen Sequenzen ermöglicht diese Technik für die meisten kardialen Fragestellungen die Erzielung einer sehr guten Bildqualität. Ist jedoch der Patient nicht in der Lage, ausreichend lange die Luft anzuhalten, oder bestehen besondere Anforderungen, wie z.B. bei der Koronariendarstellung, sind anspruchsvollere Ansätze wie die Verwendung von Navigatoren für eine hinreichende Bildqualität notwendig.

2.1.3 Paramagnetische MR-Kontrastmittel

Paramagnetischen Substanzen besitzen unpaare Hüllelektronen, welche ein permanentes Gesamtdipolmoment zur Folge haben. Es kommt durch eine lokale Verstärkung des B_0 -Feldes und Wechselwirkungen mit den Spins zu einer Verkürzung in erster Linie der T_1 - aber auch der T_2 -Relaxationszeiten im umgebenden Gewebe. Die Verkürzung der T_1 -Relaxationszeit führt zu einem Signalintensitätsanstieg in T_1 -gewichteten Bildern. Grundsätzlich in Frage kommen für die MRT Substanzen wie Mangan, Eisen und Gadolinium. Aufgrund von sieben unpaaren Hüllelektronen besitzt Gadolinium besonders starke paramagnetische Eigenschaften, die hohe Toxizität freien Gadoliniums macht jedoch die Bindung in einem Chelatkomplex erforderlich (Abb.3). Die pharmakologischen Eigenschaften des Liganden bestimmen auch über die organ- oder zellspezifischen Einsatzmöglichkeiten wie z.B. als extrazelluläres Kontrastmittel wie das in unserer Studie verwendete Gadolinium-DTPA.

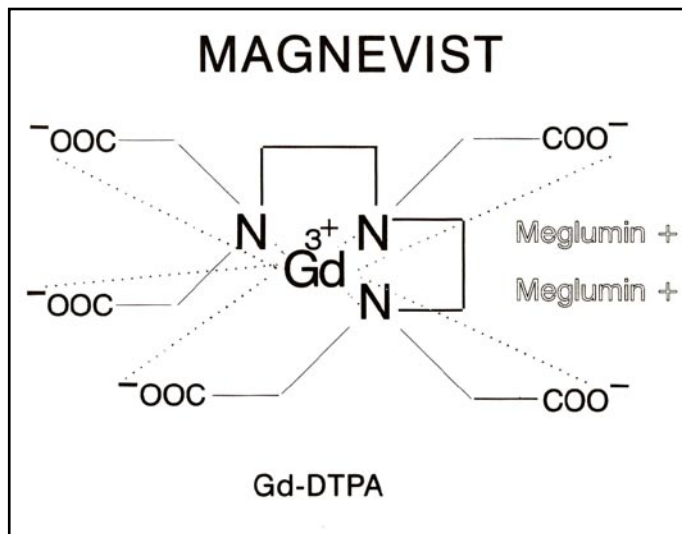


ABBILDUNG 3: MAGNEVIST (GADOLINIUM-DTPA-DIMEGLUMIN) STRUKTURFORMEL (KÖCHLI, MARINCEK „WIE FUNKTIONIERT MRI?“)

2.1.4 Cine MRT

In der Cine-MRT werden Bildinformationen in einer Schicht über den gesamten Herzzyklus akquiriert. Die Einzelbilder aus den verschiedenen Funktionszuständen lassen sich anschließend zu einem Film zusammenstellen. So werden ähnlich wie in der Echokardiographie bewegte Bilder der Herzaktion erzeugt. Die Cine-MRT mittels schneller Gradienten-Echo-Sequenzen ist eine etablierte Methode zur Evaluation der Herzfunktion und dient mittlerweile als Referenzmethode für neue Techniken. Neben der Erfassung der globalen linksventrikulären Funktion und Masse erlaubt die Cine-MRT hierbei eine exakte Darstellung regionaler Wandbewegungsstörungen und Änderungen in der Wanddicke [48-50].

Als optimale MRT-Sequenz für die Cine-MRT hat sich die „True Fast Imaging with Steady-State Precession“ Sequenz durchgesetzt (trueFISP) [51-57]. Bei klassischen Gradienten-Echo-Sequenzen wie z.B. der „Fast Low Angle Shot“ Sequenz (FLASH) kommt es nach mehreren Kleinwinkelanregungen durch die Abhängigkeit der T_1 -Zeit vom Auslenkungswinkel zu einem dynamischen Gleichgewichtszustand der longitudinalen Magnetisierung zwischen Relaxation und Auslenkung. Die verbliebene transversale Magnetisierung wird nach jeder Auslenkung zur Vermeidung von Artefakten durch sogenanntes Spoiling zerstört. Im Gegensatz hierzu werden bei trueFISP-Sequenzen Gradienten zur Refokussierung der durch die Schichtwahl und Ortskodierung erzeugten Dephasierung eingesetzt (Abb.4). Es kommt zur Ausbildung eines Gleichgewichtszustandes auch der transversalen Magnetisierung. Hierdurch erhält man viel Signal bei extrem kurzer Repetitionszeit TR (z.B. 3

ms). Die Signalintensität ist bei trueFISP Sequenzen vom T_2^*/T_1 -Quotienten des jeweiligen Gewebes abhängig: je größer der Quotient, desto höher die Signalintensität.

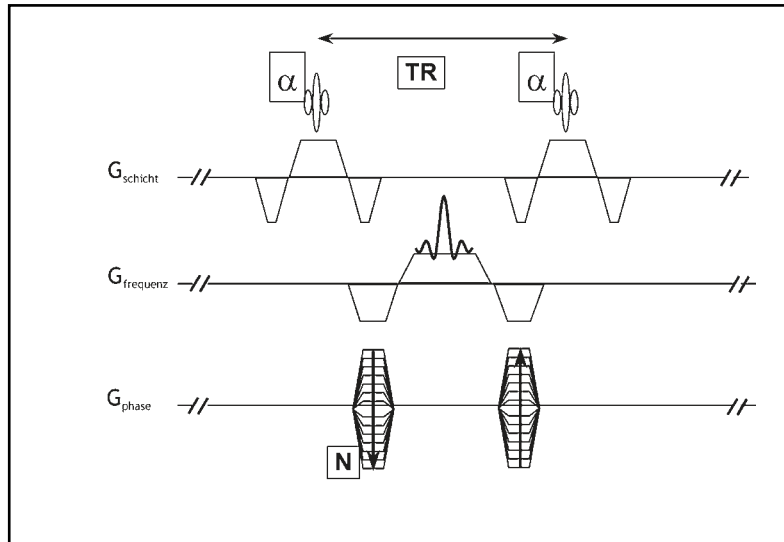


ABBILDUNG 4: TRUEFISP-SEQUENZ (JOACHIM GRAESSNER, SIEMENS AG MEDICAL SOLUTIONS, HAMBURG)

Bei gespoilten Gradienten-Echo-Sequenzen hängt der Kontrast zwischen Myokard und Blut in erster Linie vom Einstrom ungesättigten Blutes in die Schicht ab. Für eine gute SNR sind daher insbesondere bei niedrigen Flussgeschwindigkeiten wie bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion relativ lange Repetitionszeiten erforderlich (z.B. 9 ms). Der Myokard-Blut-Kontrast wird bei trueFISP Sequenzen dagegen hauptsächlich von den Unterschieden in der T_2^* -Zeit bestimmt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass trueFISP Cine-MRT bei gleicher räumlicher Auflösung und deutlicher Verbesserung der SNR eine wesentliche Reduktion der Akquisitionszeit ermöglicht [54-57].

Die Untersuchung regionaler Vitalität unter inotropem Stimulus im Rahmen akuter und chronischer Myokardischämien mittels Cine-MRT sind Gegenstand zahlreicher Studien gewesen [58-65]. Ein Aspekt chronisch infarzierten Myokards ist die Wandausdünnung, die im Rahmen von Infarktexpansion und Remodeling auftritt [66]. Mehrere Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen einer reduzierten enddiastolischen Wanddicke und lokaler Vitalität [67-71]. Sandstede et al fanden im Akutstadium drei Wochen nach dem Infarkt keinerlei Unterschied der Wanddicke zwischen vitalem und avitalem Myokard [72]. Eine reduzierte enddiastolische Wanddicke als Hinweis auf einen chronifizierten Infarkt könnte somit hilfreich bei der Differenzierung zwischen akuten und chronischen Myokardinfarkten sein.

2.1.5 Infarktvisualisierung mittels kontrastverstärkter MRT

First-Pass-Perfusion-MRT:

Bei der First-Pass-Perfusion-MRT (FPP-MRT) wird die Passage eines Kontrastmittelbolus durch das linksventrikuläre Myokard mittels einer schnellen GE-Sequenz, wie z.B. einer Modifikation der oben beschriebenen true FISP-Sequenz, verfolgt [73-75]. Während der First-Pass-Perfusion kommt es in infarziertem Myokard als Ausdruck der Minderperfusion zu einem verspäteten und abgeschwächten Signalintensitätsanstieg mit dem Resultat einer relativen Hypointensität der ischämischen Region [14, 76,77]. In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Perfusionsdefekte in der Perfusions-MRT gut mit durch Thioflavin-S-Injektion vermessenen Zonen mikrovaskulärer Obstruktion korrelieren [16,78].

Im Rahmen der Chronifizierung eines Myokardinfarktes wäre durch Resorptions- und Retraktionsvorgänge ein Verschwinden der Zone mikrovaskulärer Obstruktion zu erwarten. Somit könnte der Nachweis eines Perfusionsdefektes in der FPP-MRT als Hinweis auf einen akuten Infarkt bei der Differenzierung zwischen akuten und chronischen Myokardinfarkten helfen.

Delayed-Enhancement-MRT:

Eine myokardiale Vitalitätsdiagnostik hat grundsätzlich zum Ziel, irreversibel geschädigtes Gewebe von funktionsgeschädigtem aber vitalem Gewebe im Sinne von „hibernating-“ oder „stunned-myocardium“ zu differenzieren. Extrazelluläre Kontrastmittel wie Gadolinium-DTPA zeigen ein unterschiedliches Anreicherungsverhalten in vitalem und infarziertem Myokard. In vitalem Myokard kommt es innerhalb von etwa 5 Minuten zu einem raschen Auswaschen und einem entsprechenden Signalabfall in T_1 -gewichteten Bildern. Im Gegensatz dazu findet sich sowohl in akut als auch in chronisch infarziertem Myokard ab etwa 5-10 Minuten eine Akkumulation des Kontrastmittels über einen Zeitraum von bis zu einer Stunde. Seit den 1980er Jahren ist dieses als „Delayed Enhancement“ etablierte Kontrastmittelverhalten in zahlreichen tierexperimentellen und humanen Studien untersucht worden [14-21,79]. Der genaue Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Beteiligt scheinen eine veränderte Ein- und Auswaschkinetik durch eine behinderte Diffusion; ein vergrößertes Verteilungsvolumen durch Integritätsstörungen und Ruptur der Myozytenmembranen sowie bei akuter Ischämie das myokardiale Ödem zu sein [16,20,80].

Tierexperimentelle Studien zur Validierung zeigten eine sehr gute Korrelation der Infarktgrößenbestimmung durch „Delayed Enhancement“-MRT mit dem histopathologischen Referenzstandard für myokardialen Zelluntergang, der Triphenyltetrazoliumchlorid(TTC)-Methode. Allerdings fand sich eine mittlere Überschätzung der Infarktgröße mit der DE-MRT um 9-12% [15,17-19,78]. Diese Überschätzung der Infarktgröße wurde von einigen Autoren dem Auftreten eines periinfarziellen Ödems zugeschrieben, andere vermuten Limitationen der TTC-Methode als Hintergrund dieser Beobachtung. Auch der Zeitpunkt der Datenakquisition nach Kontrastmittelgabe und Partialvolumeneffekte bei großen Schichtdicken scheinen eine Rolle zu spielen [16-18]. Im Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren zur Vitalitätsdiagnostik zeigte sich eine gute Korrelation zur Dobutamin-Stress-Echokardiographie [81]. Gegenüber dem bisherigen Goldstandard PET [82-84] fand sich, ebenso wie gegenüber der SPECT [21,85,86] eine leichte Überlegenheit insbesondere für subendokardiale Infarkte. Auch der Vergleich mit klinischen Parametern wie der Serum-Creatinkinase zeigte eine gute Korrelation in der Infarktgrößenbestimmung [87].

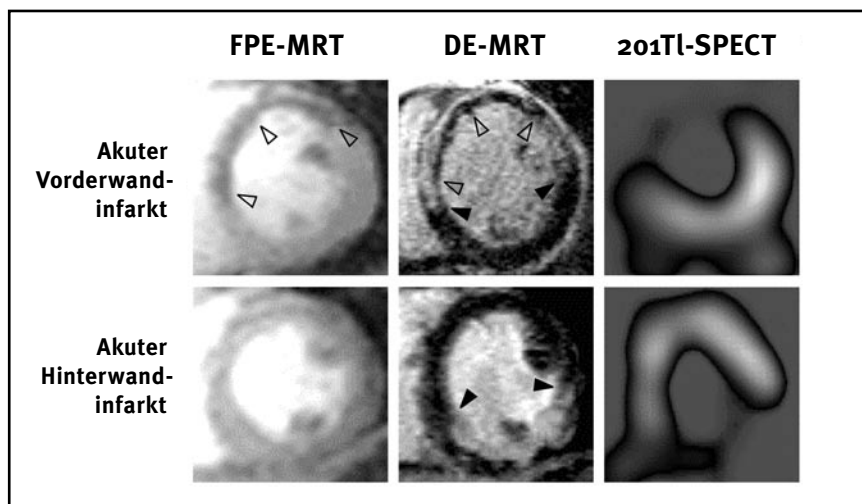


ABBILDUNG 5: INFARKTLOKALISATION IN FPP-MRT, DE-MRT, SPECT
 FPP-MRT: PERFUSIONSDEFEKT = HYPOINTENSITÄT (PFEILE)
 DE-MRT: INFARKTZONE = HYPERINTENSITÄT (GESCHLOSSENE PFEILE), MIKROVASKULÄRE OBSTRUKTION = ZENTRALE HYPOINTENSITÄT (OFFENE PFEILE)
 SPECT: INFARKTZONE = KEINE TRACERAUFNAHME

Bisher relativ wenig untersucht ist der Langzeitverlauf von Myokardinfarkten mittels DE-MRT. Kim et al untersuchten tierexperimentell erzeugte Myokardinfarkte im Verlauf über 8 Wochen und fanden eine Schrumpfung des in der DE-MRT demarkierten Volumens um den Faktor 3,4 [17]. Auch Reimer und Jennings fanden tierexperimentell eine Schrumpfung von Myokardinfarkten um etwa den Faktor 4 [88].

Als optimale Sequenz hat sich eine segmentierte Inversion-Recovery turbo Fast Low-Angle Shot Sequenz durchgesetzt (IR turboFLASH) [17, 33, 89-92]. Bei dieser Sequenz wird, getriggert durch die R-Zacke des EKG, ein 180° Inversionspuls zur Präparation der longitudinalen Magnetisierung verwendet. Nach der Inversionszeit TI wird eine Reihe von Gradientenechos mit kürzest möglicher TR und TE ausgelesen. Zum einen wird durch die Messung entlang der Relaxationskurve eine starke T_1 -Wichtung erzielt, zum anderen erhält man durch die richtige Wahl von TI einen starken Kontrast zwischen Infarkt und normalem Myokard. Normales Myokard besitzt 10 Minuten nach Kontrastmittelgabe eine T_1 -Zeit von etwa 200-300 ms. Werden die zentralen k-Raumzeilen zu diesem Zeitpunkt ausgelesen, so befinden sich die Spins im Nulldurchgang und lassen sich nicht auslenken. Im Gegensatz hierzu hat sich in Arealen mit verzögerter Kontrastmittelaufnahme durch die Verkürzung der T_1 -Zeit schon wieder relativ viel longitudinale Magnetisierung aufgebaut, diese Arealen stellen sich entsprechend signalreich in T_1 -gewichteten Bildern dar (Abb.6). Simonetti et al konnten zeigen, dass mit dieser Sequenz ein um bis zu 10fach stärkerer Kontrast zwischen infarziertem und normalem Myokard als in klassischen Spin-Echo-Sequenzen erzielt werden kann [92].

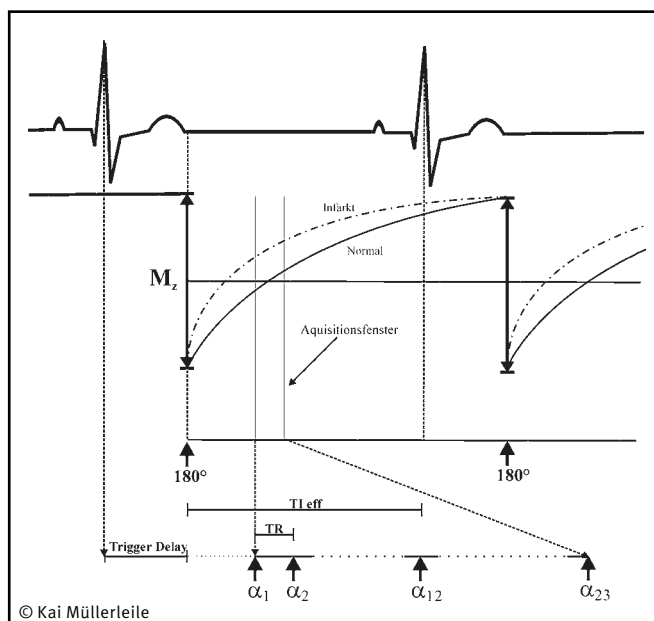


ABBILDUNG 6: TURBOFLASH-SEQUENZ

M_z = LONGITUDINALE MAGNETISIERUNG, α_N = KLEINWINKELPULSE, $T_{I\text{ eff}}$ = EFFEKTIVE INVERSIONSZEIT, TR = REPETITIONSZEIT

2.1.6 Ödemvisualisierung mittels T_2 -gewichteter MRT

Wie oben dargestellt, erlaubt die T_2 -gewichtete MRT die Visualisierung myokardialer Ödeme. Um eine Messung selektiver Herzzyklusphasen in

Atemanhaltetechnik zu ermöglichen, werden besonders schnelle Sequenzen benötigt. Basis der für die kardiale T_2 -gewichtete Bildgebung verwendeten Sequenzen ist die Turbo-Spin-Echo (TSE) Technik. Hierbei wird nach der 90° Auslenkung nicht nur ein Spin-Echo ausgelesen, sondern ein ganzer Zug von jeweils individuell phasenkodierten Spin-Echos. Die Wichtung hängt bei dieser Art der Bildgebung davon ab, zu welchem Zeitpunkt die niedrigen Raumfrequenzen und somit die für den Kontrast entscheidenden zentralen k-Raumzeilen akquiriert werden. Man spricht daher bei diesem Zeitpunkt von der effektiven Echozeit. Bei konventioneller Spin-Echo Bildgebung kommt es durch Kopplungseffekte fettgebundener Protonen zu einer langsamen Dephasierung, diese sogenannte j-Kopplung wird durch den Zug von 180° Pulsen bei der TSE-Bildgebung zerstört. Fett erscheint daher in der TSE-Bildgebung hyperintens und sorgt für Artefakte.

Simonetti et al verwendeten eine „Black-Blood Double-Inversion-Recovery“ Schaltung vor einem TSE-Zug zur T_2 -gewichteten Herzbildgebung [30]. Durch einen nicht-schichtselektiven 180° Puls gefolgt von einem schichtselektiven 180° Puls sind alle Spins des Volumens außerhalb der selektierten Schicht invertiert. Nun wird die Messung gestartet, wenn sich die zuvor invertierten Spins im Nulldurchgang befinden und sich nicht anregen lassen. Die in die Schicht einfließenden vorher invertierten Spins geben somit bei ausreichendem Fluss kein Signal. Bei dieser Technik wird die oben beschriebene k-Raum-Segmentierung eingesetzt, es wird über mehrere Herzzyklen nur eine Schicht akquiriert.

Eine weitere Beschleunigung gelingt mit der sogenannten Half-Fourier-Technik, unter der idealisierten Annahme eines symmetrischen k-Raumes wird hierbei nur ein Teil der Daten tatsächlich gemessen und der Rest kalkuliert. Hierdurch wird eine Single-Shot Bildgebung mit einem Echozug von bis zu 128 Echos möglich. Es wird also das gesamte Bild aus einer einzigen 90° Anregung mit folgendem Echozug errechnet. Mit dieser bei Siemens HASTE genannten Technik lassen sich in der Herzbildgebung Multischichtmessungen über das gesamte Herz während einer Atemanhaltephase realisieren. In Kombination mit der Inversion-Recovery Technik lässt sich zudem noch eine Unterdrückung des Fettsignals erzielen (HASTE-TIRM, Abb.7).

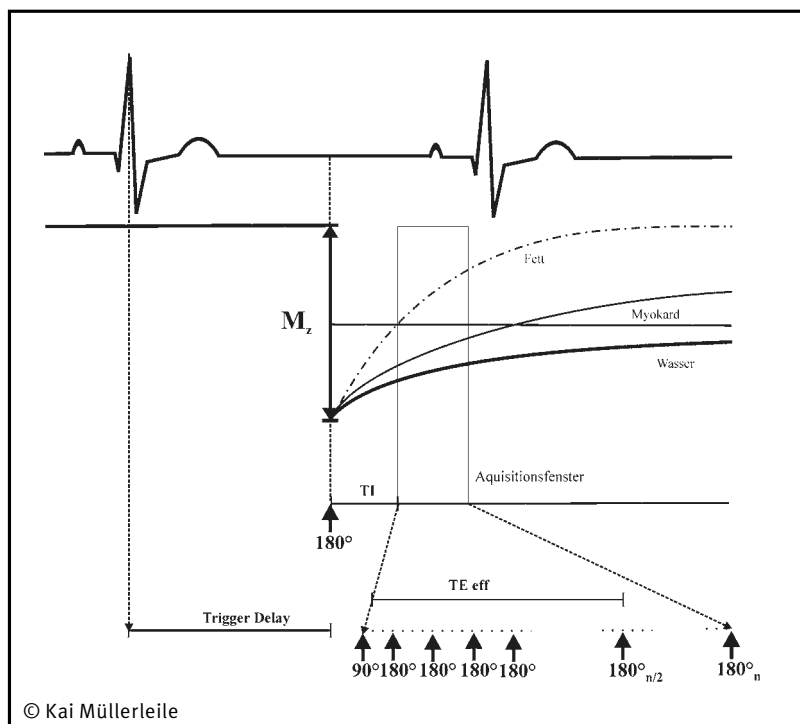


ABBILDUNG 7: HASTE-TIRM-SEQUENZ MIT FETTUNTERDRÜCKUNG

M_z = LONGITUDINALE MAGNETISIERUNG, TE_{eff} = EFFEKTIVE ECHOZEIT, TI = INVERSIONSZEIT

2.2 Patienten

Einschlusskriterien waren eine instabile Angina pectoris mit einer maximalen Kreatinkinase (CK_{max}) mindestens 2 Standardabweichungen über dem Normwert, ST-Strecken-Elevationen $> 1mV$ in mindestens 2 Ableitungen des Aufnahme-EKGs sowie die schriftliche Einwilligung des Patienten nach einer umfangreichen Studienaufklärung. Vor der MRT wurde bei allen Patienten eine angioplastische und/oder thrombolytische Reperfusionstherapie durchgeführt. Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einem klinisch stabilen Zustand. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt. Es wurden 70 Patienten 7 ± 4 Tage nach akutem Myokardinfarkt eingeschlossen. Drei Patienten mussten aufgrund schlechter Bildqualität sowie zwei Patienten aufgrund von Klaustrophobie ausgeschlossen werden. Somit gingen 65 Patienten in die Auswertung für den Vergleich mit der Delayed-Enhancement MRT ein (Fragestellung 1 und 2). Nach 8 ± 3 Monaten wurde bei 51 Patienten eine Nachuntersuchung durchgeführt. Ein Patient musste aufgrund schlechter Bildqualität ausgeschlossen werden, so dass 50 Patienten in die Auswertung zur Differenzierung zwischen akuten und chronischen Infarkten eingingen (Fragestellung 3).

Die Studienpopulation von 65 Patienten bestand aus 55 Männern und 10 Frauen mit einem mittleren Alter von 56 ± 13 Jahren (Range 30-79 Jahre). Q-Zacken Infarkte fanden sich in 45 (69%) der Patienten. Die maximale CK betrug 2538 ± 1995 U/L mit einer maximalen CK-MB von 270 ± 177 U/L. Das okkludierte Koronargefäß war in 33 (51%) Fällen der Ramus interventrikularis anterior (RIVA), die rechte Koronararterie (RCA) in 20 (31%) und der Ramus circumflexus (CFX) in 12 (18%) Fällen. Bei 58 (89%) Patienten erfolgte die Revaskularisation durch primäre PTCA, in 7 Fällen erfolgte die PTCA im Anschluß an eine intravenöse Thrombolyse.

Die 50 nachuntersuchten Patienten bestanden aus 43 Männern und 7 Frauen mit einem mittleren Alter von 55 ± 13 Jahren (Range 30-79 Jahre). Q-Zacken Infarkte fanden sich in 35 (70%) der Patienten. Die maximale CK betrug 2598 ± 2158 U/L mit einer maximalen CK-MB von 257 ± 173 U/L. Das okkludierte Koronargefäß war in 26 (52%) Fällen der RIVA, die RCA in 16 (32%) und die CFX in 8 (16%) Fällen. Bei 45 (90%) Patienten erfolgte die Revaskularisation durch primäre PTCA, in 5 Fällen erfolgte die PTCA im Anschluß an eine intravenöse Thrombolyse.

2.3 Protokoll

Die MRT-Untersuchung erfolgte an einem 1,5 Tesla Tomographen (Magnetom Symphony, Siemens Erlangen, Deutschland) ausgerüstet mit Quantum Gradienten (30mT/m) mit einer 4 Elemente Phased-Array Oberflächenspule.

Zur Orientierung wurde zunächst eine Suchschicht in axialer, coronaler und sagittaler Schichtführung verwendet (Abb.8).

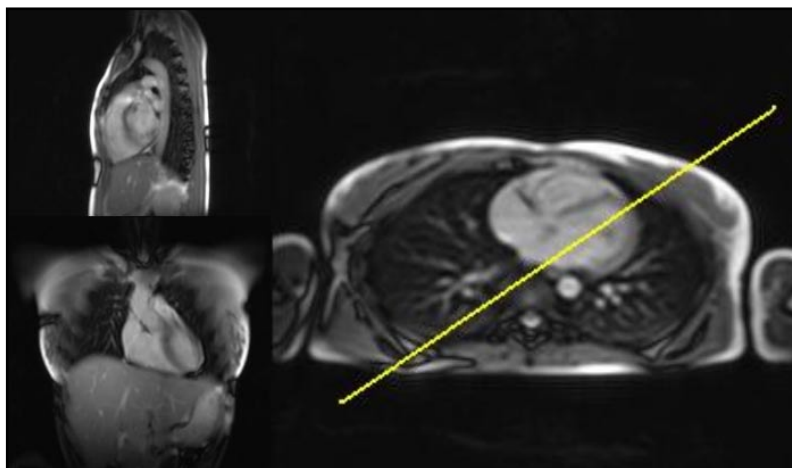


ABBILDUNG 8: SUCHSCHICHTEN IN 3 EBENEN: LINKS OBEN SAGITTALE, LINKS UNTEN CORONALE, RECHTS AXIALE SCHICHTEBENE. EINGEZEICHNET DIE EBENE DER VERTIKALEN LANGACHSE AUF DIE AXIALE SCHICHT.

Nun wurde anhand der axialen Schichten eine Suchschicht in vertikaler Langachse („Zwei-Kammer-Blick“) erzeugt (Abb.9).

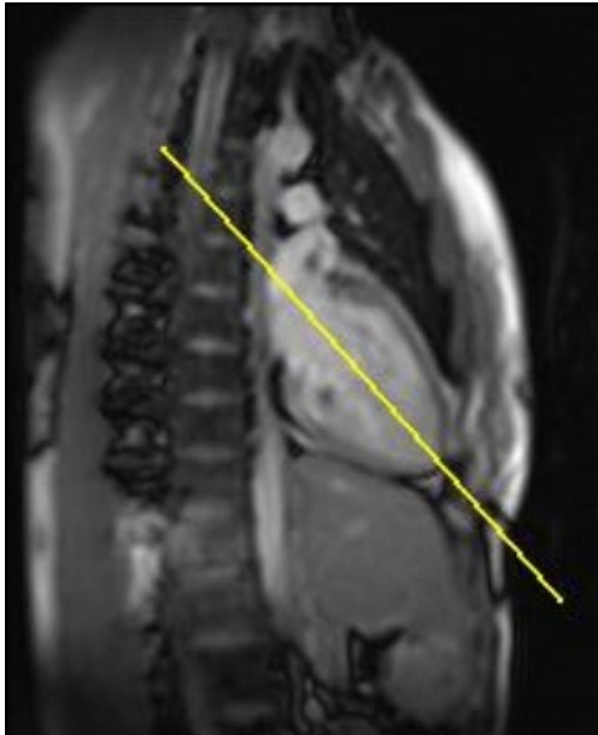


ABBILDUNG 9: SUCHSCHICHT „ZWEI-KAMMER-BLICK“. EINGEZEICHNET DIE EBENE DER HORIZONTALEN LANGACHSE.

Auf diese vertikale Langachse wurde dann eine weitere Suchschicht in horizontaler Langachse geplant („Pseudo-Vier-Kammer-Blick“, Abb.10).

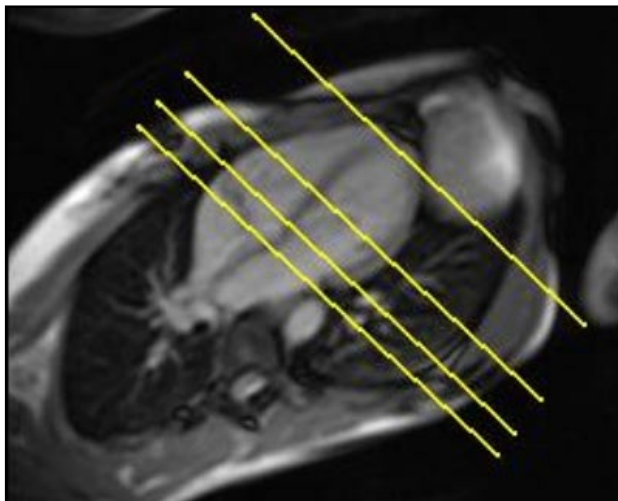


ABBILDUNG 10: SUCHSCHICHT „PSEUDO-VIER-KAMMER-BLICK“. EINGEZEICHNET DIE EBENEN EINIGER SCHICHTEN IN DER KURZEN HERZACHSE.

Senkrecht auf die beiden Langachsen-Suchschichten wurde nun für die folgenden Messungen die kurze Herzachse eingestellt. Das Bildprotokoll begann mit den prospektiv EKG-getriggerten Cine-trueFISP-Sequenzen (Abb. 11), typische Bildparameter finden sich in Tabelle 1. Hierbei wurde der gesamte linke Ventrikel in 9-11 Schichten mit 8mm Schichtdicke und einem Schichtabstand von 1cm abgedeckt.

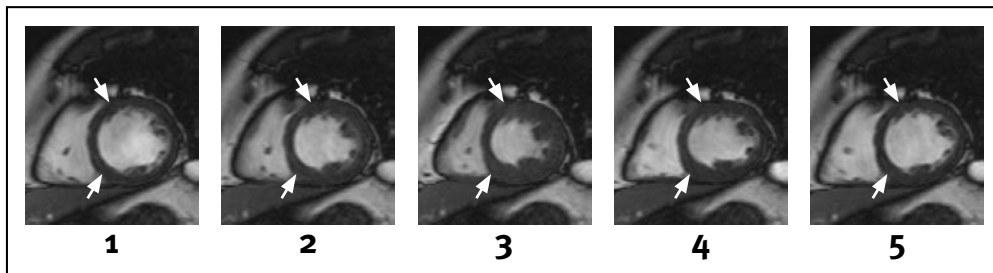


ABBILDUNG 11: CINE-MRT KURZE HERZACHSE - ZENTRALE SCHICHT, BILD 1: ENDDIASTOLE, BILD 2: FRÜHE SYSTOLE, BILD 3: SYSTOLE, BILD 4: FRÜHE DIASTOLE, BILD 5: ENDDIASTOLE, PFEILE: ANTEROSEPTALE AKINESIE IM INFARKTAREAL

Geplant auf die Cine-Kurzachsen-Schichten erfolgte die Akquisition der T_2 -gewichteten enddiastolischen Bilder mit der in Abschnitt 2.1.6 vorgestellten single-shot HASTE-TIRM Sequenz (Abb. 12), typische Messparameter finden sich in Tabelle 1. Um für eine bessere SNR bei jeder Anregung die volle longitudinale Magnetisierung zur Verfügung zu haben, wurde nur jede zweite R-Zacke getriggert. Für eine optimale Fettunterdrückung wurde eine Inversionszeit von 170 ms verwendet. Für eine optimale Abstimmung der Bildparameter wurden maximal 3 Messungen von jeweils etwa 15s benötigt.

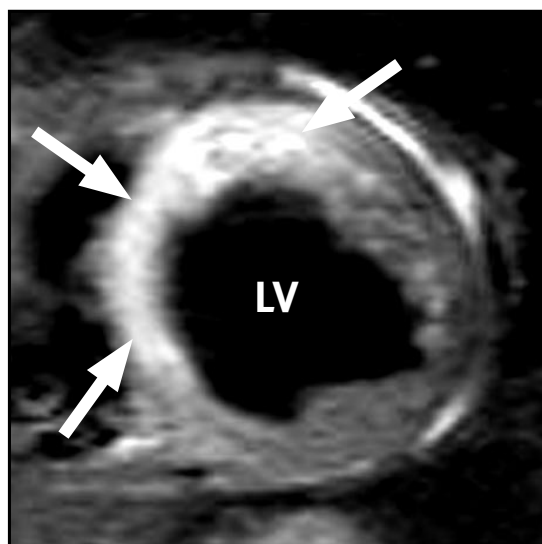


ABBILDUNG 12: T_2 -HASTE-TIRM KURZE HERZACHSE ANTERO-SEPTALER INFARKT PFEILE: HYPERINTESES ÖDEM, LV = LINKER VENTRIKEL

Für die Perfusions-MRT wurden mittels einer automatischen Injektionspumpe (Spectris; Medrad, Indianola, USA) 0,1 mmol/kg KG Gadolinium-DTPA (Magnevist; Schering, Berlin, Deutschland) injiziert. Historisiert auf die zentrale Schicht erfolgte nun über 60 Herzaktionen die Akquisition von jeweils drei Schichten pro Herzaktion mittels einer modifizierten trueFISP-Sequenz (Abb. 13), typische Messparameter finden sich in Tabelle 1. Die zentrale Schicht wurde definiert durch ihre Lage auf der Hälfte zwischen Mitralklappenebene und Apex. Um die zentrale Schicht wurden jeweils im Abstand von 2 cm eine apikale und eine basale Schicht gemessen.

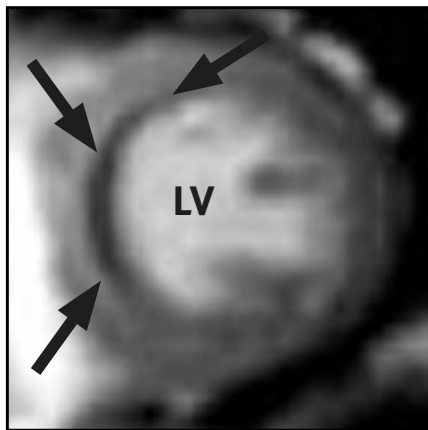


ABBILDUNG 13: FIRST-PASS-PERFUSION MRT KURZE HERZACHSE SEPTALER INFARKT
PFEILE: HYPOINTENSER PERFUSIONSDEFEKT, LV = LINKER VENTRIKEL

10 Minuten nach Kontrastmittelgabe erfolgte historisiert auf die 3 Perfusionsschichten die DE-MRT mittels einer EKG getriggerten und atemangehaltenen, segmentierten inversion-recovery-T₁-turboFLASH Sequenz (Abb. 14), typische Messparameter finden sich in Tabelle 1.



ABBILDUNG 14: DELAYED-ENHANCEMENT-MRT KURZE HERZACHSE SEPTALER INFARKT
PFEILE: SIGNALREICHE INFARKTZONE, LV = LINKER VENTRIKEL

Sequenz \ Parameter	trueFISP	HASTE-TIRM	Saturation-recovery trueFISP	Inversion-recovery turboFLASH
TR (ms)	3,6	-	2,2	7,6
TE (ms)	1,8	43	1,1	3,4
TI (ms)	-	170	140	220-300
Auslenkungswinkel	60°	90°	50°	30°
Meßfeld (mm ²)	350 x 306	262,5 x 350	262,5 x 350	262,5 x 350
Matrix	256 x 139	256 x 128	128 x 88	132 x 256
Schichtdicke (mm)	8	8	8	8
Pixelgröße (mm ²)	1,4 x 2,2	2,1 x 1,4	2,7 x 3,0	2,0 x 1,4

TABELLE 1: TYPISCHE SEQUENZPARAMETER.

TR = REPETITIONSZEIT, TE = ECHOZEIT, TI = INVERSIONSZEIT

2.4 Auswertung

In die Auswertung wurden bei jedem Patienten jeweils eine basale, zentrale und apikale Schicht korrespondierend mit den drei durch die Perfusions- und DE-MRT festgelegten Schichten einbezogen.

2.4.1 Infarktgrößenbestimmung

Die DE-MRT- und T₂w-MRT-Bilder der 65 Patienten wurden über eine kommerzielle Bildbearbeitungssoftware (efilm, Version 1.8.3) auf einen Macintosh Computer (Apple Computers, Cupertino, USA) exportiert. Dort erfolgte die Datenanalyse mittels einer Public Domain Software (NIH Image, Version 1.62) getrennt und geblindet durch zwei Auswerter. Als hyperintens in der DE- und T₂w-MRT wurde mittels einer Schwellenwertmethode [93] eine um > 2 SD höhere Signalintensität definiert. Die Quantifizierung der hyperintensiven Areale erfolgte segmental, wobei jede der drei Schichten in jeweils 6 radiäre Segmente unterteilt wird (Abb. 15). Die hyperintensiven Areale wurden manuell umfahren, durch die Software quantifiziert und in Beziehung zur gesamten Fläche gesetzt.

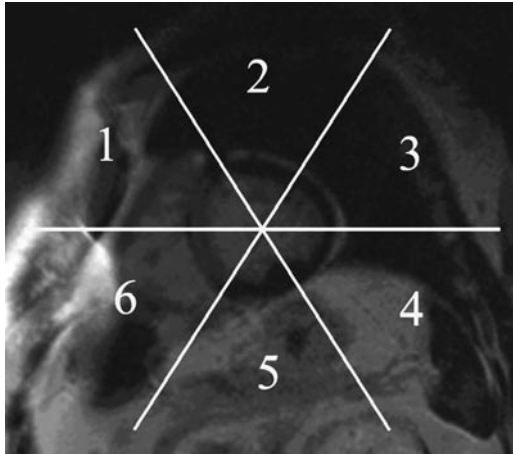


ABBILDUNG 15: 6 SEGMENTMODELL EINER ZENTRALEN SCHICHT, 1 = ANTEROSEPTAL, 2 = ANTERIOR, 3 = ANTEROLATERAL, 4 = POSTEROLATERAL, 5 = POSTERIOR, 6 = POSTEROSEPTAL

2.4.2 Mikrovaskuläre Obstruktion

Zur Detektion von Arealen mikrovaskulärer Obstruktion wurden bei 65 Patienten in DE-MRT und T_2w -MRT qualitativ die An- oder Abwesenheit von Zonen zentraler Hypointensität innerhalb der hyperintensiven Infarktzone erfasst.

2.4.3 Differenzierung zwischen akuten und chronischen Myokardinfarkten

Die für diese Fragestellung zur Verfügung stehenden 100 Datensätze der 50 nachuntersuchten Patienten wurden zwei erfahrenen Untersuchern in einem randomisierten Verfahren durch eine dritte Person präsentiert. Die Untersucher waren hierbei geblendet gegenüber der Patientenidentität, den klinischen Daten und dem Untersuchungszeitpunkt. Die Beurteilung erfolgte im Konsensusverfahren.

Zunächst wurden die Cine-MRT Bilder qualitativ hinsichtlich des Vorhandenseins einer enddiastolischen Wandausdünnung beurteilt. Anschließend wurde in der FPP-MRT das Vorhandensein eines persistierenden Perfusionsdefektes als Hinweis auf einen akuten Infarkt dokumentiert. In der DE-MRT wurden nun die Infarkte als „scharf-begrenzt“ entsprechend einem chronischen Infarkt oder „unscharf-begrenzt“ entsprechend einem akuten Infarkt kategorisiert. Des weiteren wurde die Anwesenheit einer zentralen Hypointensität dokumentiert. Zuletzt erfolgte die qualitative Erfassung der Anwesenheit regionaler Signalintensitätsanstiege im Sinne eines myokardialen Ödems auf den T_2 -gewichteten Bildern.

Anschließend wurde auf den DE-MRT-Bildern manuell das Infarktareal, definiert durch einen Signalintensitätsanstieg von mindestens zwei Standardabweichungen gegenüber normalem Myokard, umfahren und die Umrisse in die korrespondierenden T_2w -MRT-Bilder kopiert. Nun wurde die mittlere Signalintensität dieses Areal in den T_2w -MRT-Bildern ins Verhältnis zur mittleren Signalintensität des nicht infarzierten Myokards gesetzt.

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Infarktgrößenbestimmung

Es wurden die Mittelwerte beider Auswerter verwendet. Die hyperintensiven Flächen wurden mit dem gepaarten zweiseitigen t-Test verglichen. Statistische Signifikanz wurde bei einem P-Wert kleiner 0,05 angenommen. Mit einer linearen Regressionsanalyse wurde die Korrelation von DE-MRT und T_2w -MRT sowie die Korrelation beider Methoden mit der maximalen CK-MB Konzentration bestimmt. Zur Darstellung der Größenüber- oder -unterschätzung wurde die Bland-Altman-Methode benutzt.

2.5.2 Mikrovaskuläre Obstruktion

Mittels eines gepaarten Kappateses wurde die Übereinstimmung für die Anwesenheit von Arealen mikrovaskulärer Obstruktion zwischen T_2w -MRT und DE-MRT bestimmt.

2.5.3 Differenzierung zwischen akuten und chronischen Myokardinfarkten

Die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit zur Detektion akuter Myokardinfarkte wurde für den Nachweis eines Ödems in der T_2w -MRT und den Nachweis zentraler Hypointensitäten in DE-MRT und FPP-MRT berechnet. Für die Kriterien Wandausdünnung in Cine-MRT und „scharf-begrenzt“ in der DE-MRT wurden Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit zur Detektion chronischer Myokardinfarkte berechnet. Unterschiede im Verhältnis der Signalintensität Infarkt/Nicht-Infarkt in der T_2w -MRT bei akuten und chronischen Infarkten wurden durch einen zweiseitigen gepaarten t-Test untersucht. Statistische Signifikanz wurde bei einem P-Wert kleiner 0,05 angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Infarktgrößenbestimmung

Bei 97% (64/65) der Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigte sich in der T_2w -MRT ein hyperintensives Areal in der Infarktregion. Lediglich bei einem Patienten mit einem kleinen Vorderwandinfarkt (4% der linksventrikulären Fläche, CKmax: 896 U/l, CK-MB 78 U/l) ließ sich kein Signalintensitätsanstieg von mindestens 2 SD nachweisen. Die mittlere Größe der hyperintensiven Zone in der T_2w -MRT war größer als die in der DE-MRT ($31,3 \pm 13,4\%$ vs. $20,3 \pm 10,4\%$ der linksventrikulären Fläche, $p < 0,0001$; Abb. 16 und 17).

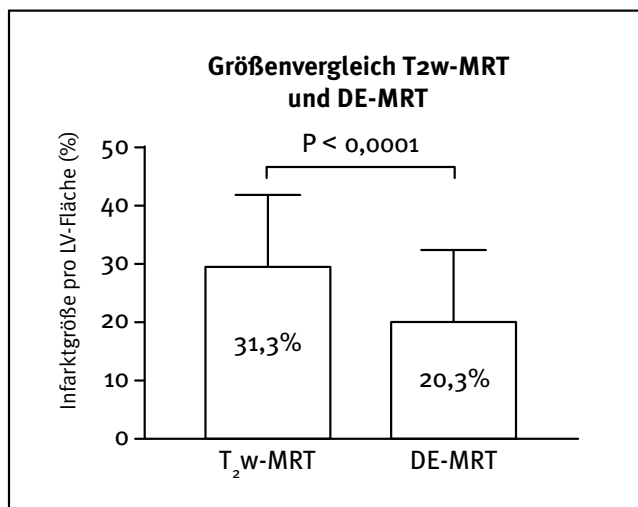


ABBILDUNG 16: GRÖSSENVERGLEICH T_2w -MRT UND DE-MRT

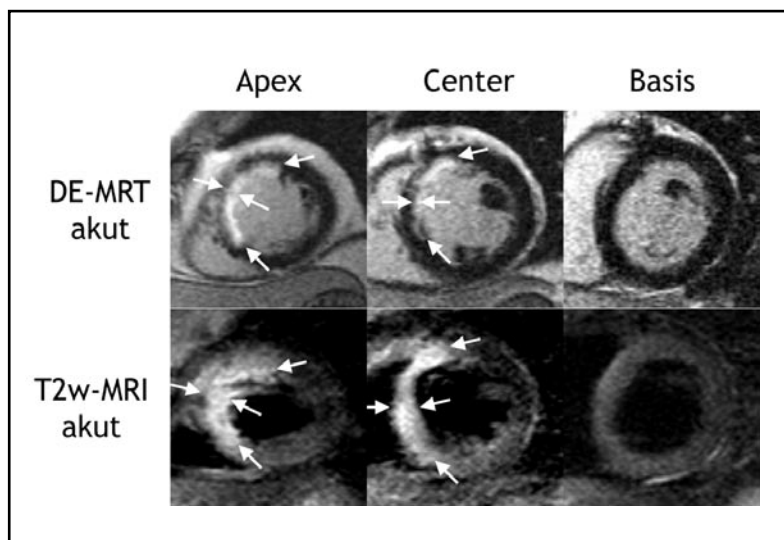


ABBILDUNG 17: BEISPIEL AKUTER VORDERWANDINFARKT IN T_2w -MRT UND DE-MRT
INFARKTZONE = SIGNALREICH (PFEILE)

In der Bland-Altman-Analyse zeigt sich eine mittlere Überschätzung der Infarktzone in der T₂w-MRT gegenüber der DE-MRT um 11,1±10,0% (p<0,0001, Abb. 18).

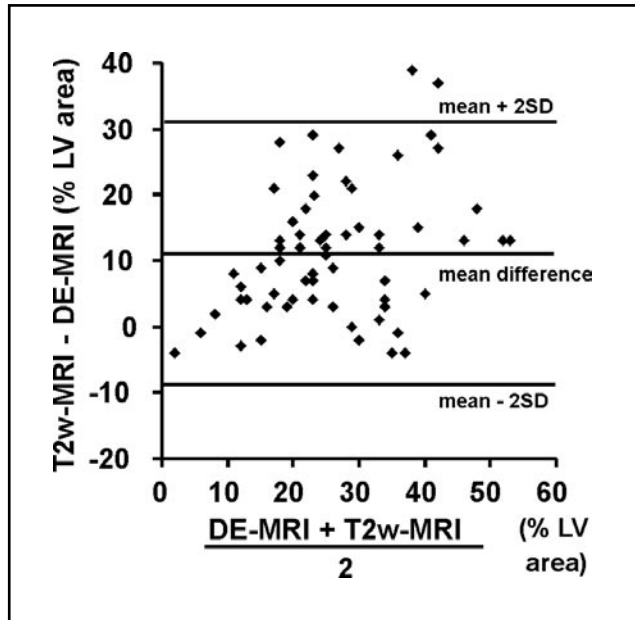


ABBILDUNG 18: MITTLERE ÜBERSCHÄTZUNG DER INFARKTGRÖSSE DURCH DIE T₂w-MRT IN DER BLAND-ALTMAN-ANALYSE

Im weiteren zeigte sich eine gute Korrelation zwischen der Infarktgröße in T₂w-MRT und DE-MRT (r=0,68, p<0,0001; Abb. 19).

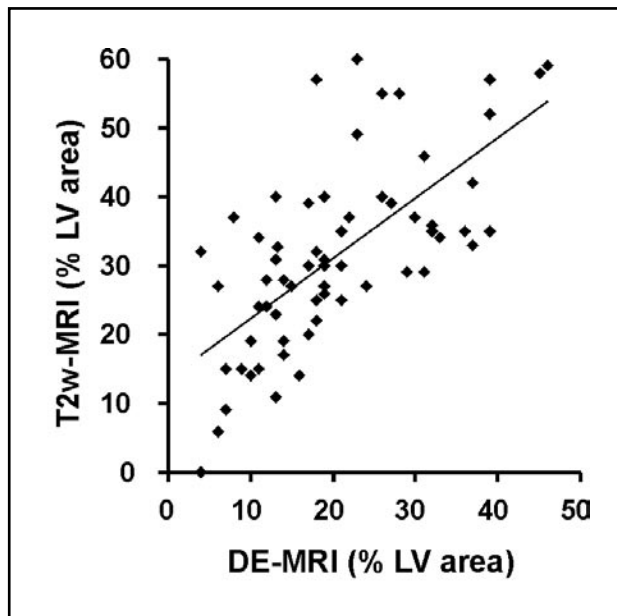


ABBILDUNG 19: KORRELATION ZWISCHEN DER INFARKTGRÖSSE IN DE-MRT UND T₂w-MRT

Die Korrelation zwischen der Infarktgröße in T_2w -MRT und der maximalen CK-MB war mäßig ($r=0.46$, $p=0.0001$; Abb. 20), die Korrelation zwischen der Infarktgröße in DE-MRT und der CK-MB gut ($r=0.65$, $p<0.0001$; Abb. 21).

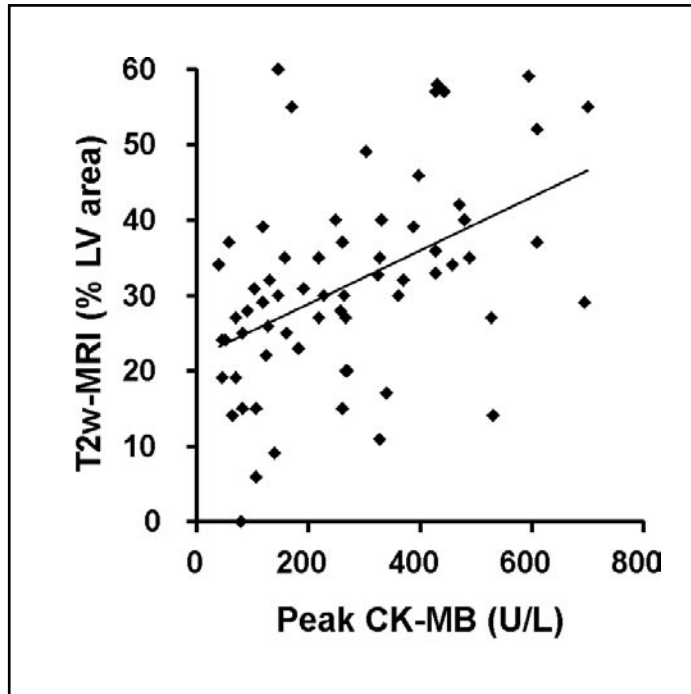


ABBILDUNG 20: KORRELATION ZWISCHEN DER INFARKTGRÖSSE IN T_2w -MRT UND MAXIMALEN CK-MB

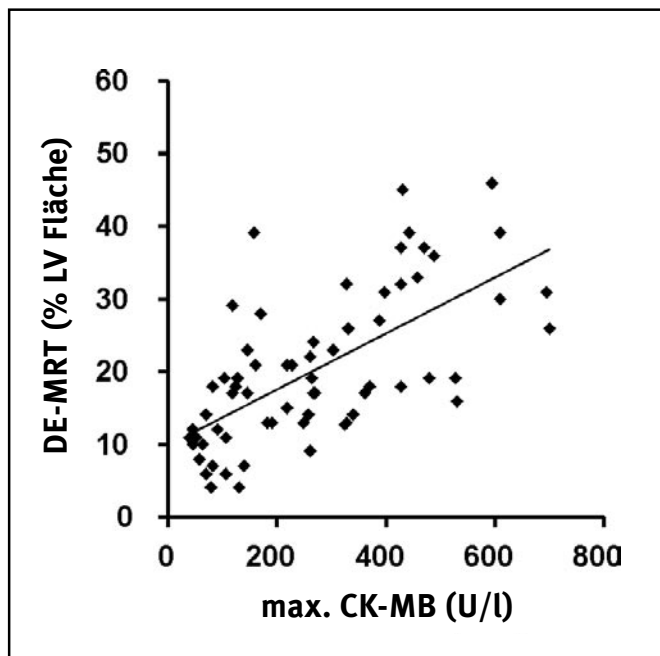


ABBILDUNG 21: KORRELATION ZWISCHEN DER INFARKTGRÖSSE IN DE-MRT UND CK-MB

3.2 Mikrovaskuläre Obstruktion

Es zeigte sich eine fast vollständige Übereinstimmung zwischen der DE-MRT und T_2w -MRT für den Nachweis von Arealen mikrovaskulärer Obstruktion (Kappa=0,85, Tabelle 2 und Abb. 22).

		MO DE-MRT	
		Ja	Nein
MO T_2w -MRT	n = 65		
	Ja	31	2
	Nein	3	29

TABELLE 2: KONKORDANZ MIKROVASKULÄRE OBSTRUKTION (MO) IN T_2w -MRT UND DE-MRT

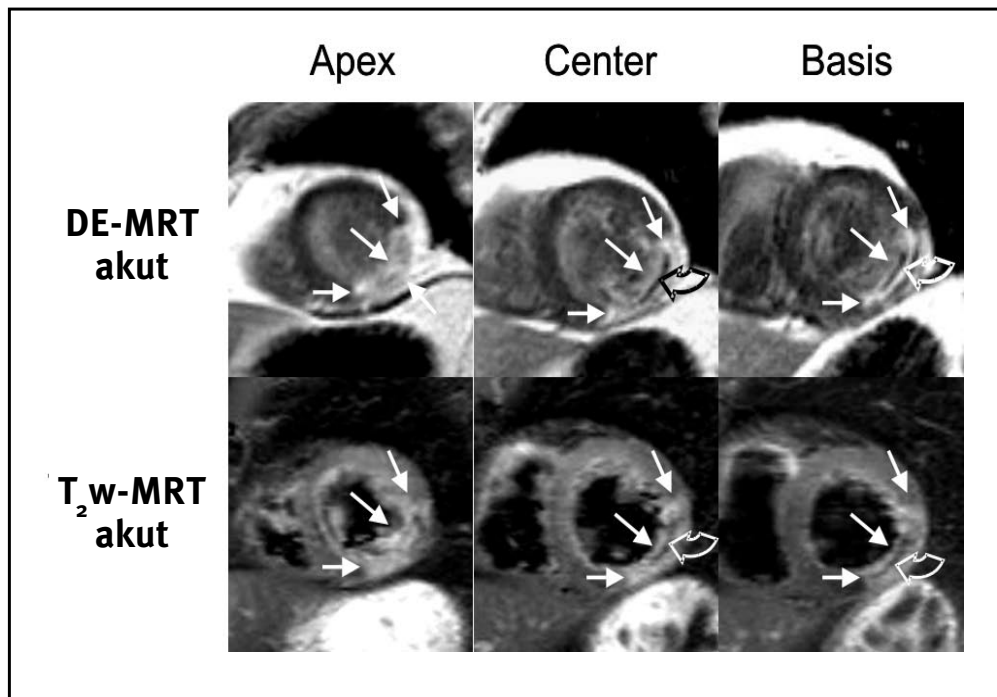


ABBILDUNG 22: BEISPIEL MIKROVASKULÄRE OBSTRUKTION IN T_2w -MRT UND DE-MRT
 INFARKTZONE = SIGNALREICH (GESCHLOSSENE PFEILE), MIKROVASKULÄRE
 OBSTRUKTION = HYPOINTENSITÄT (OFFENE PFEILE)

3.3 Differenzierung zwischen akuten und chronischen Myokardinfarkten

In Tabelle 3 ist die numerische Verteilung der Bildcharakteristika im akuten und im chronischen Stadium aufgeführt. In Tabelle 4 finden sich die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der Bildcharakteristika für die Detektion von akuten bzw. chronischen Myokardinfarkten.

	Ödem T ₂ w-MRT		MO FPP-MRT		MO DE-MRT		SB DE-MRT		WD Cine-MRT	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
AMI	48	2	29	21	24	26	10	40	4	46
CMI	1	49	10	40	2	48	28	22	20	30

TABELLE 3: NUMERISCHE VERTEILUNG DER BILDCHARAKTERISTIKA IM AKUTEN (AMI) UND CHRONISCHEN STADIUM (CMI): ÖDEM IN DER T₂w-MRT, MIKROVASKULÄRE OBSTRUKTION (MO) IN FPP-MRT UND DE-MRT, SCHARF-BEGRENZTE (SB) INFARKTE IN DER DE-MRT SOWIE WANDAUSDÜNNUNG (WD) IN DER CINE-MRT.

I Akute Myokardinfarkte (AMI)			
	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Genauigkeit (%)
Ödem T ₂ w-MRT	96	98	97
MO FPP-MRT	58	80	69
MO DE-MRT	48	96	72
II Chronische Myokardinfarkte (CMI)			
	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Genauigkeit (%)
SB DE-MRT	56	80	68
WD Cine-MRT	40	92	65

TABELLE 4: I SENSITIVITÄT, SPEZIFITÄT UND GENAUIGKEIT FÜR DEN NACHWEIS EINES ÖDEMS IN DER T₂w-MRT UND MIKROVASKULÄRE OBSTRUKTION (MO) IN FPP-MRT UND DE-MRT ZUR DETEKTION AKUTER MYOKARDINFARKTE (AMI).

II SENSITIVITÄT, SPEZIFITÄT UND GENAUIGKEIT FÜR DEN NACHWEIS EINES SCHARF-BEGRENZTEN (SB) INFARKTES IN DER DE-MRT UND EINER WANDAUSDÜNNUNG (WD) IN DER CINE-MRT ZUR DETEKTION CHRONISCHER MYOKARDINFARKTE (CMI).

Der Nachweis eines Ödems in der T₂w-MRT besaß eine Sensitivität von 96%, Spezifität von 98% und eine Genauigkeit von 97% für die Detektion eines akuten Myokardinfarktes (Beispiel Abb. 23). Ein Patient mit chronischem Vorderwandinfarkt zeigte mit einer hohen Signalintensität in der Vorderwand ein falsch-positives Resultat. Zwei Patienten im Akutstadium zeigten in der qualitativen Auswertung falsch-negative Resultate. Bei dem ersten handelte es sich um einen Patienten mit einem kleinen Vorderwandinfarkt (4% der linksventrikulären Fläche, CKmax: 896 U/l, CK-MB 78 U/l) ohne entsprechenden Signalanstieg im Infarktareal. Bei dem zweiten Patienten mit einem Hinterwandinfarkt überstieg die Signalintensität der Hinterwand nicht die der anteroseptalen Region.

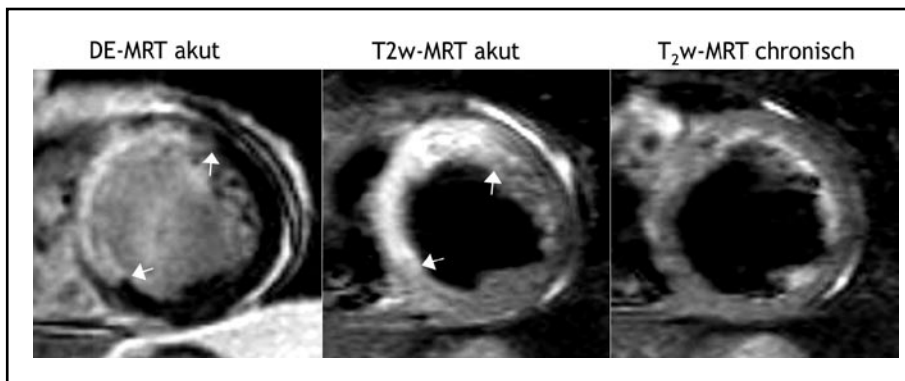


ABBILDUNG 23: KORRESPONDIERENDE KURZACHSENSCHICHTEN IN T_2w -MRT UND DE-MRT. ES FINDET SICH IM AKUTEN STADIUM EIN HYPERINTENSES AREAL IN DER DE-MRT IM ANTEROSEPTALEN BEREICH (PFEILE). DIE T_2w -MRT ZEIGT IM AKUTEN, NICHT ABER IM CHRONISCHEN STADIUM EINEN SIGNALINTENSITÄTSANSTIEG IM ANTEROSEPTALEN BEREICH.

Abbildung 24 verdeutlicht die Unterschiede im Verhältnis der Signalintensitäten in infarziertem/normalem Myokard in der T_2w -MRT bei akuten und chronischen Infarkten. Die mittlere Signalintensitäts-Ratio im akuten Stadium war $1,48 \pm 0,21$, im chronischen Stadium $1,08 \pm 0,11$ ($p < 0,0001$).

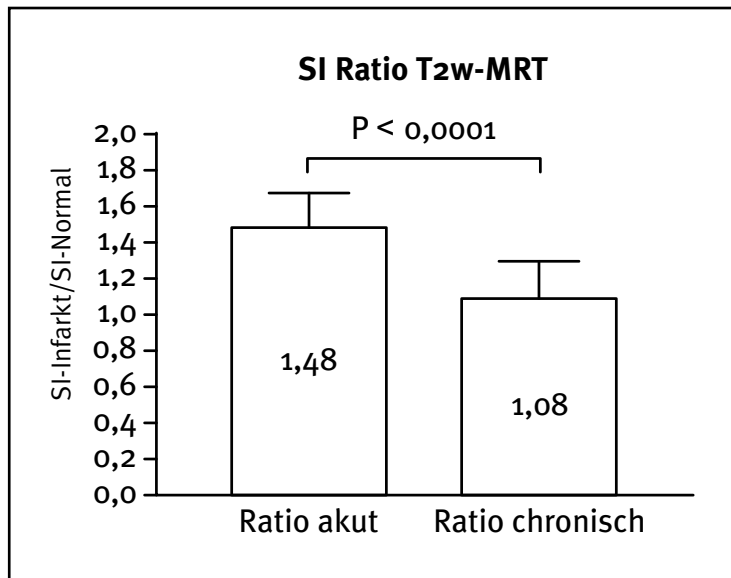


ABBILDUNG 24: UNTERSCHIEDE IN DER RATIO DER SIGNALINTENSITÄTEN IN INFARZIERTEM/NORMALEM MYOKARD BEI AKUTEN UND CHRONISCHEN INFARKTEN.

Der Nachweis einer mikrovaskulären Obstruktion mittels FPP-MRT und DE-MRT besitzt jeweils eine höhere Spezifität als Sensitivität für die Detektion akuter Myokardinfarkte, wobei die Spezifität der FPP-MRT geringer als die der DE-MRT war (80% vs. 96%, Beispiel Abb. 25).

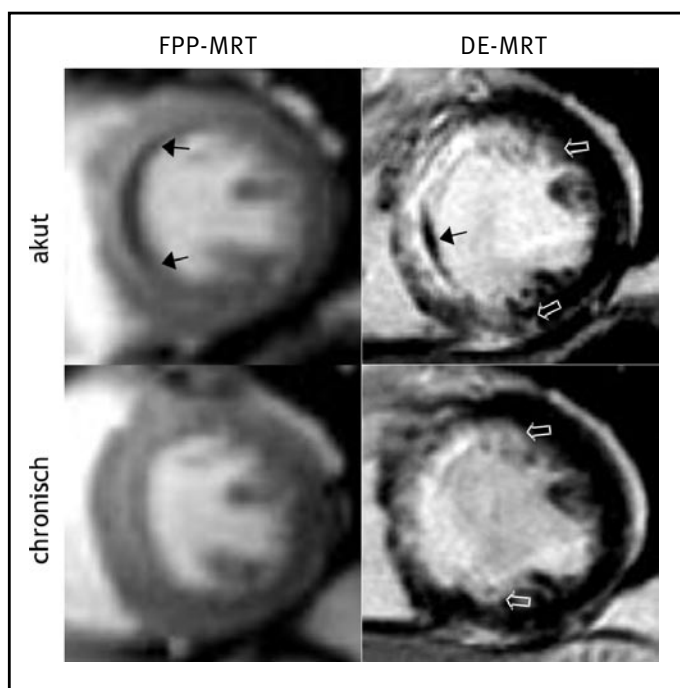


ABBILDUNG 25: KURZACHSENSCHICHTEN DER FPP-MRT UND DE-MRT IM AKUTEN STADIUM BEI EINEM PATIENTEN MIT EINEM SEPTALEN INFARKT. ES FINDET SICH EIN AUSGEDEHNTER PERFUSIONSDEFEKT (PFEILE) IN DER FPP-MRT UND EINE ENTSPRECHENDE ZENTRALE HYPOINTENSITÄT IM SINNE EINER MIKROVASKULÄREN OBSTRUKTION (GESCHLOSSENE PFEILE) IM INFARKTAREAL (OFFENE PFEILE) DER DE-MRT. IM CHRONISCHEN STADIUM WAR DER PERFUSIONSDEFEKT IN DER FPP-MRT UND DIE MO IN DER DE-MRT NICHT MEHR NACHWEISBAR.

Bei 24 (83%) der 29 Patienten mit Perfusionsdefekt im akuten Stadium zeigte sich auch eine MO in der DE-MRT. Tabelle 5 zeigt die starke Übereinstimmung zwischen der DE-MRT und FPP-MRT für den Nachweis von Arealen mikrovaskulärer Obstruktion im akuten Stadium (Kappa=0,80).

		MO DE-MRT	
		Ja	Nein
MO FPP-MRT	n = 50		
	Ja	24	5
Nein		0	21

TABELLE 5: KONKORDANZ MIKROVASKULÄRE OBSTRUKTION (MO) IN DE-MRT UND FPP-MRT IM AKUTEN STADIUM (KAPPA = 0,80)

Bei 10 Patienten mit Perfusionsdefekt im akuten Stadium ließ sich dieser auch im chronischen Stadium noch nachweisen (Beispiel Abb.26).

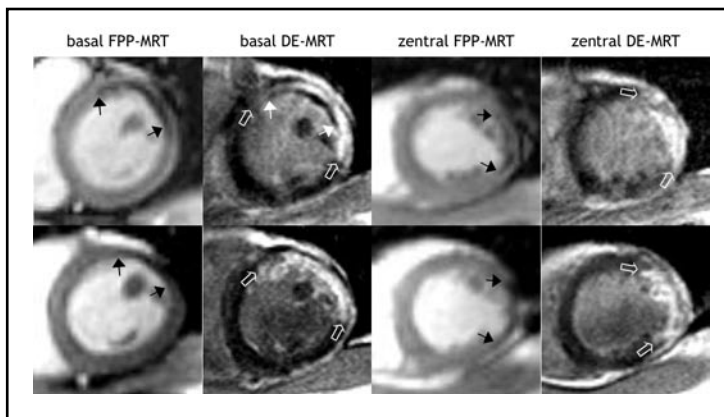


ABBILDUNG 26: KURZACHSENSCHICHTEN FPP-MRT UND DE-MRT BASAL SOWIE ZENTRAL IM AKUTEN UND CHRONISCHEN STADIUM BEI EINEM PATIENTEN MIT HINTERSEITENWANDINFARKT. IM AKUTEN STADIUM ZEIGT SICH IN BEIDEN SCHICHTEN DER FPP-MRT EIN PERFUSIONSDEFEKT (PFEILE). IN DEN ENTSPRECHENDEN DE-MRT SCHICHTEN FINDET SICH EINE MO IN DER BASALEN SCHICHT (PFEILE) INNERHALB DES DELAYED ENHANCEMENT (OFFENE PFEILE). IM CHRONISCHEN STADIUM LÄSST SICH WEITERHIN EIN PERFUSIONSDEFEKT IN DER FPP-MRT(PFEILE), JEDOCH KEINE MO IN DER DE-MRT MEHR NACHWEISEN.

Eine enddiastolische Wandausdünnung in der Cine-MRT besaß eine Spezifität von 92%, allerdings bei einer Sensitivität von nur 40% für die Detektion chronischer Myokardinfarkte. Die vier Patienten mit einer Wandausdünnung im akuten Stadium zeigten im chronischen Stadium ebenfalls eine Wandausdünnung. Ein in der DE-MRT scharf-begrenzt erscheinender Myokardinfarkt hatte eine Spezifität von 80% bei einer Sensitivität von 56% für die Detektion chronischer Myokardinfarkte (Beispiel Abb. 27).

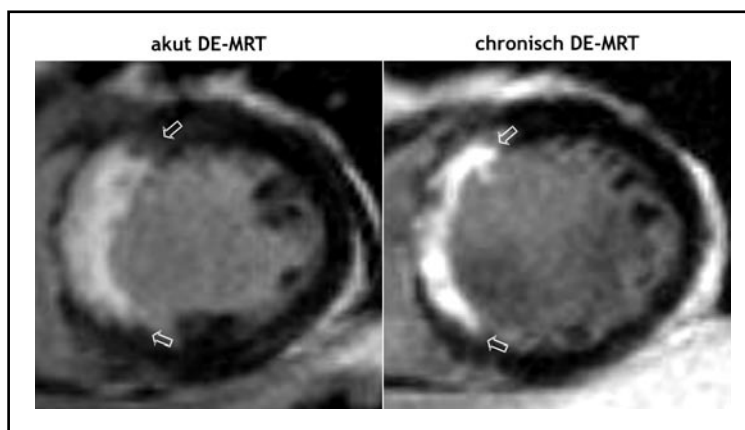


ABBILDUNG 27: DE-MRT BEI EINEM PATIENTEN MIT HINTERWANDINFARKT IM AKUTEN UND CHRONISCHEN STADIUM. DER INFARKT STELLT SICH IM AKUTEN STADIUM UNSCHARF BEGRENZT UND FLECKIG DAR, IM CHRONISCHEN STADIUM ERSCHEINT ER HOMOGENER UND EHER SUBENDOKARDIAL SCHARF BEGRENZT.

4 Diskussion

4.1 Infarktgrößenbestimmung

Das Auftreten eines myokardialen Ödems bei reperfundierten akuten Myokardinfarkten ist bekannt [1-7]. In tierexperimentellen und humanen Untersuchungen ließ sich ein myokardiales Ödem mittels T_2 w-MRT darstellen [22-31]. Für die kardiale T_2 w-MRT eignen sich mehrere Varianten von TSE-Sequenzen wie die von Simonetti et al verwendete „Black-blood“-STIR Sequenz [30]. Mit der T_2 -gewichteten HASTE-TIRM Sequenz konnten wir bei 96% (65/68) der untersuchten Patienten eine ausreichende Bildqualität erzielen. Bei den drei ausgeschlossenen Patienten kam es zu einem starken Signalabfall im spulenabgewandten Bildabschnitt, also der posterolateralen Herzwand, der eine Auswertung unmöglich machte. Bei 64 von 65 ausgewerteten Patienten (97%) konnten wir in der Infarktregion einen Signalintensitätsanstieg von mindestens 2 SD und somit gemäß unserer Definition ein Ödem nachweisen. Insgesamt erlaubte die T_2 -gewichtete HASTE-TIRM Sequenz also bei 64 von 68 untersuchten Patienten (94%) die Visualisierung und Quantifizierung eines infarktbedingten Ödems im linken Ventrikel innerhalb von maximal 3 Atemanhalteperioden. Die HASTE-TIRM Sequenz stellt daher ein schnelles und verlässliches Instrument in der T_2 -gewichteten MRT bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt dar.

Der Vergleich der Infarktgrößenbestimmung im akuten Stadium durch die T_2 w-MRT mit der DE-MRT zeigte eine Überschätzung der Infarktgröße durch die T_2 w-MRT um $11,1 \pm 10,0\%$. Es fand sich eine gute Korrelation beider Methoden miteinander und der DE-MRT mit der CK-MB bei einer mäßigen Korrelation der T_2 w-MRT mit der CK-MB. In der Literatur findet sich keine eindeutige Aussage, welchen genauen Anteil der ischämiebetroffenen Zone die T_2 w-MRT demarkiert. Bei tierexperimentell erzeugten Infarkten wird in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen eine Überschätzung der Infarktzone durch die T_2 w-MRT gegenüber der DE-MRT um 8-11 % berichtet [32-34]. Andererseits scheint die Existenz eines Ödems einer der beteiligten Mechanismen für die Entstehung des „Delayed-Enhancement“ Phänomens im akuten Stadium zu sein, möglicherweise wird also mit beiden Methoden der gleiche Vorgang betrachtet [14,15,46]. Lim et al fanden eine bessere Korrelation der Infarktgröße in der T_2 w-MRT mit der SPECT unter Ruhe- als unter Stressbedingungen und folgerten, die T_2 w-MRT würde avitale Areale demarkieren [28]. Im Gegensatz hierzu fanden andere Studien Merkmale vitalen Myokards innerhalb ödematöser Areale und stellten das Potential der T_2 w-MRT zur Detektion und Quantifizierung der sogenannten „Area at risk“ also potentiell rettbarer Myokards zur Diskussion [25,29,34]. Die bessere Korrelation der DE-MRT als der T_2 w-MRT mit der CK-MB in

unserer Studie unterstützt diese These. Für eine Freisetzung der CK-MB als intrazelluläres Enzym ist die Ruptur von Zellmembranen, also Zelluntergang notwendig. Dementsprechend ließe sich also durch den „Mismatch“ zwischen DE-MRT und T_2w -MRT der Anteil des potentiell zu rettenden Myokards bestimmen. In unserer Studie wären somit nur etwa 2/3 der ödematösen Zone irreversibel geschädigt ($20,3 \pm 10,4\%$ DE innerhalb $31,3 \pm 13,4\%$ Ödem der linksventrikulären Fläche) und 1/3 vital wie z.B. „Stunned“. Hierbei ist allerdings auch die berichtete Überschätzung der Infarktgröße durch die DE-MRT noch zu berücksichtigen. Die DE-MRT überschätzte die avitale Zone in mehreren Studien um 9 -12 %, daher könnte der Anteil vitalen Myokards noch größer sein [15,17-19,78].

4.2 Mikrovaskuläre Obstruktion

In der DE-MRT lassen sich neben der Quantifizierung des Infarktareals auch Zonen mikrovaskulärer Obstruktion darstellen. Sowohl in tierexperimentellen Modellen mit temporärer Okklusion von Koronararterien als auch in klinischen Studien finden sich nach einer Reperfusion zentral im Infarktgebiet Areale mit einer durch Endothelschwellung, ein intrazelluläres Ödem und Verlegung der Kapillarlumina durch Neutrophile und Zelltrümmer lokal verschlechterter Perfusion [8,35]. Der Nachweis einer Zone mikrovaskulärer Obstruktion innerhalb eines Infarktes ist mit einer größeren Infarktausdehnung, einer höheren Rate an Komplikationen, einer schlechteren LV-Funktion und somit insgesamt einer schlechteren Prognose assoziiert [21,37-39]. Die pharmakologische Beeinflussung dieses reperfusionsassoziierten Schadens ist daher Gegenstand zahlreicher Studien [94]. Typisches Korrelat der mikrovaskulären Obstruktion in der DE-MRT ist eine hypointense Zone innerhalb eines hyperintensiven Infarktes („Doughnut Muster“) [21,37-40]. Simonetti et al berichteten über ein ähnliches Bild in der T_2w -MRT bei einem Patienten mit reperfundiertem Myokardinfarkt und interpretierten es als reperfusionsassoziierte Einblutung [30]. Einblutungen in ein Infarktareal können in Abhängigkeit vom Alter der Einblutung zentrale Hypointensitäten in der T_2w -MRT verursachen, dies ist allerdings in histologischen Untersuchungen kein regelhaft beobachtetes Phänomen [8,25]. Eine mögliche Erklärung für eine zentrale Hypointensität ist die Verstärkung eines Ödems in peripheren und periinfarziellen Arealen durch die Reperfusion [3,8]. Eine solches peripher betontes Ödem könnte zu einer relativen zentralen Hypointensität führen. In tierexperimentellen Studien fand sich ein ähnliches Muster mit reperfusionsabhängiger zentraler Hypointensität [25]. Die fast vollständige Übereinstimmung von zentralen hypointensen Arealen in DE-MRT und T_2w -MRT in unserer Studie ($\text{Kappa} = 0,85$) legt nahe, dass beide Muster durch mikrovaskuläre Obstruktion bedingt sind. Die T_2w -MRT hätte demnach trotz eines bisher ungeklärten Mechanismus ebenso wie die DE-MRT das

Potential zur Detektion von Arealen mikrovaskulärer Obstruktion mit den entsprechenden prognostischen Implikationen.

4.3 Differenzierung zwischen akuten und chronischen Myokardinfarkten

In der DE-MRT stellen sich Myokardinfarkte sowohl im akuten als auch im chronischen Stadium signalreich dar [19,40,41]. In der Diagnostik akuter Koronarsyndrome ergeben sich dadurch falsch positive Befunde für die Diagnose „Akuter Myokardinfarkt“ [45]. Der zeitliche Ablauf des infarktassoziierten Ödems wird dagegen in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Krauss et al fanden bei Patienten nach akutem Vorderwandinfarkt über einen Zeitraum von bis zu 7 Monaten ein Ödem [45]. Nilsson et al berichteten über eine Persistenz des Ödems bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt zwischen einer Woche und einem Jahr. Auffällig war hier die längere Ödempersistenz bei Vorder- als bei Hinterwandinfarkten von minimal 6 Monaten [46]. Eine mögliche Erklärung wäre hierfür allerdings die inherent höhere Signalintensität im spulennahen Vorderwandbereich. Schulz-Menger et al untersuchten Patienten mit Hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie über 180 Tage nach Embolisation septaler LAD-Äste mittels T_2 w-MRT und fanden ein Ödem bis zu Tag 28, bei 90 Tagen ließ sich kein Ödem mehr nachweisen [43]. McNamara et al fanden bei Patienten mit zwischen 9 Monaten und 16 Jahren alten chronischen Myokardinfarkten im Infarktareal verkürzte T_2 -Zeiten, entsprechend einem geringeren Wassergehalt und geringer Signalintensität in T_2 -gewichteten Bildern [43]. In unserer Studie zeigte sich von der Erstuntersuchung nach 7 ± 4 Tage zur Follow-Up Untersuchung nach 8 ± 3 Monaten ein Abfall des mittleren Verhältnisses der Signalintensität Infarktareal/normal von $1,48 \pm 0,21$ auf $1,08 \pm 0,11$ ($p < 0,0001$) auf T_2 -gewichteten Bildern. Der genaue zeitliche Ablauf des Ödems lässt sich aber durch unser Studienprotokoll mit lediglich zwei Untersuchungszeitpunkten ebenso wenig klären wie den Einfluss von Reperforationsmaßnahmen auf Ausmaß und zeitlichen Ablauf.

Abdel-Aty et al konnten mit einer Sensitivität von 91-94% und einer Spezifität von 92-100% mittels T_2 w-MRT akute von chronischen Infarkten differenzieren [47]. In unserer Studie konnten wir in 48 von 50 Patienten im akutem und nur bei einem Patienten im chronischen Stadium ein Ödem nachweisen. Somit ergab sich im Einklang mit Abdel-Aty et al eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 98% für die Differenzierung beider Stadien durch die T_2 -gewichtete HASTE-TIRM Sequenz. Die T_2 -gewichtete HASTE-TIRM Sequenz bietet somit innerhalb weniger Messungen und damit für den Patienten verbundenen Atemanhalteperioden einen wertvollen Informationsgewinn über das Alter eines Infarktes in der DE-MRT.

Die Identifikation von Arealen mikrovaskulärer Obstruktion mittels DE-MRT und FPP-MRT weisen bedingt durch die geringe Prävalenz beide eine wesentlich bessere Spezifität als Sensitivität (96/48% und 80/58%) auf. Die DE-MRT ist hierbei der FPP-MRT überlegen, da 10 der 29 Perfusionsdefekte in der FPP-MRT im akuten Stadium auch im chronischen Stadium noch nachweisbar waren. Für das akute Stadium zeigte sich dennoch eine starke Übereinstimmung der beiden Methoden ($\kappa = 0,80$). Die Perfusionsdefekte bei chronischen Myokardinfarkten könnten entweder Residuen der mikrovaskulären Obstruktion oder einen hypoperfundierten Kern des Narbengewebes darstellen. Welches pathophysiologische Korrelat für dieses Muster verantwortlich ist, lässt sich aus unserer Studie jedoch nicht schließen.

Auch die Erfassung einer Wandausdünnung in der Cine-MRT und des Musters des Delayed Enhancement brachte jeweils deutlich bessere Spezifitäten als Sensitivitäten (92/40% und 80/56%) für die Detektion chronischer Myokardinfarkte. Auch hier gilt, daß durch die geringe Prävalenz die Aussagekraft limitiert erscheint.

4.4 Limitationen

In unserer Studie wurden ausschließlich Patienten mit reperfundierten Myokardinfarkten untersucht, die Ergebnisse lassen sich nicht ohne weiteres auf nicht reperfundierte Myokardinfarkte übertragen obwohl beim Menschen bisher keine Verstärkung des Ödems durch eine Reperfusion nachgewiesen wurde [7,46,47]. Auch der Pathomechanismus der Entstehung der zentralen Hypointensitäten und der Zusammenhang mit einer Reperfusion läßt sich daher nicht sicher klären. Ebenfalls nicht eingeschlossen wurden intermediäre Formen des Myokardinfarkts wie subakute Myokardinfarkte.

Der genaue zeitliche Ablauf des Ödems bei akutem Myokardinfarkt ist aus unserer Studie mit nur zwei Untersuchungszeitpunkten nicht ablesbar. Zu einer früheren Nachuntersuchungszeitpunkt könnte die Aussagekraft erheblich geringer sein als nach 8 ± 3 Monaten. Um den zeitlichen Ablauf zu klären wäre eine engmaschige longitudinale Untersuchung bis zum Verschwinden des Ödems notwendig gewesen.

In unserer Studie wurde die Infarktgrößenbestimmung lediglich in drei Schichten durchgeführt. Hieraus resultiert eine Ungenauigkeit bei der Infarktgrößenbestimmung insbesondere bezüglich der Ausdehnung des Infarktes entlang der langen Herzachse. Zusätzlich fallen Meßungenauigkeiten bei drei ausgewerteten Schichten stärker ins Gewicht als bei einer lückenlosen Abdeckung des linken Ventrikels. Denkbar wäre auch ein Übersehen einer kleinen Zone mikrovaskulärer Obstruktion, die sich außerhalb der drei Schichten befindet.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In unserer Untersuchung konnte mit der T_2 -gewichteten HASTE-TIRM Sequenz zuverlässig und schnell ein mit akuten Myokardinfarkten assoziiertes Ödem nachgewiesen werden. Durch einen Vergleich mit der durch die DE-MRT bestimmten Infarktgröße könnte auf das Ausmaß ischämiebetreffenen aber vitalen Myokards geschlossen werden. Die T_2 w-MRT könnte so bei der Einschätzung der Masse von rettbarem Myokard und somit des möglichen Nutzens für den Patienten von einer Revaskularisationsmaßnahme helfen. Die T_2 w-MRT kann mit einer Überschätzung um etwa 10% gegenüber der DE-MRT die Infarktzone akuter Myokardinfarkte quantifizieren und Areale mikrovaskulärer Obstruktion nachweisen. Somit erlaubt sie ohne die Verwendung eines Kontrastmittels die Möglichkeit zur Erfassung und Quantifizierung von akuten Myokardinfarkten. Die T_2 w-MRT bietet letztlich aber vor allem einen wertvollen Informationsgewinn im Rahmen einer MRT-Vitalitätsdiagnostik mittels DE-MRT. Bei Patienten mit multiplen Infarkten in der DE-MRT erlaubt sie die Identifikation einer akuten Läsion und somit MR-tomographisch die Sicherung der Diagnose „Akuter Myokardinfarkt“. Im Rahmen eines Protokolls zur MRT-Diagnostik akuter Koronarsyndrome bei Patienten mit Infarktanamnese oder klinisch stummen Infarkten ließe sich dadurch die Spezifität für die Identifikation einer akuten Myokardischämie erhöhen. Dieser Informationsgewinn könnte bei der Indikationsstellung zu invasiver Koronardiagnostik in klinisch unklaren Fällen hilfreich sein.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Trantum 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
2. 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.
3. 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.
4. Tomita M, Gotoh F (1992) Cascade of cell swelling: thermodynamic potential discharge of brain cells after membrane injury. *Am J Physiol* 262: H603-610.
5. Garcia D, Oliveras J (1993) Myocardial oedema: A preventable cause of reperfusion injury? *Cardiovasc Res* 27: 1555-1563
6. 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.
7. Wisenberg G, Prato FS, Carroll SE, Turner KL, Marshall T (1988) Serial nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction with and without reperfusion. *Am Heart J* 115: 510-518.
8. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB (1974) The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 54: 1496-1508.
9. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC (1989) Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation* 80: 1846-1861.
10. Braunwald E, Kloner RA (1982) The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66: 1146-1149.
11. Braunwald E, Kloner RA (1985) Myocardial reperfusion: a double-edged sword? The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *J Clin Invest* 76: 1713-1719.
12. Bolli R (1990) Mechanism of myocardial «stunning». *Circulation* 82: 723-738.
13. Marban E (1991) Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the colloquialisms. *Circulation* 83: 681-688.
14. Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA (1995) Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by

- contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation* 92: 1117-1125.
15. Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, et al. (1995) Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation* 92: 1902-1910.
 16. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM (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.
 17. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. (1999) Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 100: 1992-2002.
 18. 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: 2838-2842.
 19. Saeed M, Lund G, Wendland MF, Bremerich J, Weinmann H, Higgins CB (2001) Magnetic resonance characterization of the peri-infarction zone of reperfused myocardial infarction with necrosis-specific and extracellular nonspecific contrast media. *Circulation* 103: 871-876.
 20. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM (2002) Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* 105: 224-229.
 21. Lund GK, Stork A, Saeed M, et al. (2004) Acute myocardial infarction: evaluation with first-pass enhancement and delayed enhancement MR imaging compared with ²⁰¹Tl SPECT imaging. *Radiology* 232: 49-57.
 22. 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
 23. Brown JJ, Peterson TM, Slutsky RA (1985) Regional myocardial blood flow, edema formation, and magnetic relaxation times during acute myocardial ischemia in the canine. *Invest Radiol* 20: 465-471
 24. Slutsky RA, Brown JJ, Peck WW, Strich G, Andre MP (1984) Effects of transient coronary ischemia and reperfusion on myocardial edema formation and in vitro magnetic relaxation times. *J Am Coll Cardiol* 3: 1454-1460
 25. Garcia-Dorado D, Oliveras J, Gili J, et al. (1993) Analysis of myocardial oedema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion. *Cardiovasc Res* 27: 1462-1469
 26. Higgins CB, Herfkens R, Lipton MJ, et al. (1983) Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. *Am J Cardiol* 52: 184-188
 27. 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
28. Lim TH, Hong MK, Lee JS, et al. (1997) Novel application of breath-hold turbo spin-echo T2 MRI for detection of acute myocardial infarction. *J Magn Reson Imaging* 7: 996-1001
 29. 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
 30. Simonetti OP, Finn JP, White RD, Laub G, Henry DA (1996) «Black blood» T2-weighted inversion-recovery MR imaging of the heart. *Radiology* 199: 49-57
 31. Stork A, Lund GK, Bansmann M, et al. (2003) Vergleich der ödemsensitiven HASTE-TIRM-Sequenz mit der späten Kontrastmittelanreicherung bei akutem Myokardinfarkt. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 175: 194-198.
 32. Bouchard A, Reeves RC, Cranney G, Bishop SP, Pohost GM (1989) Assessment of myocardial infarct size by means of T2-weighted 1H nuclear magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 117: 281-289.
 33. 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.
 34. Dymarkowski S, Ni Y, Miao Y, et al. (2002) Value of t2-weighted magnetic resonance imaging early after myocardial infarction in dogs: comparison with bis-gadolinium-mesoporphyrin enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging and functional data from Cine magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 37: 77-85.
 35. Sandstede JJ, Lipke C, Beer M, et al. (2000) Analysis of first-pass and delayed contrast-enhancement patterns of dysfunctional myocardium on MR imaging: use in the prediction of myocardial viability. *AJR Am J Roentgenol* 174: 1737-1740.
 36. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, et al. (1998) Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 98: 1006-1014
 37. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. (1996) Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 93: 223-228.
 38. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. (1998) Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 97: 765-772.
 39. Wu KC, Kim RJ, Bluemke DA, et al. (1998) Quantification and time course of microvascular obstruction by contrast-enhanced echocardiography and magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction and reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 32: 1756-1764.

40. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ (2001) Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 357: 21-28.
41. Ramani K, Judd RM, Holly TA, et al. (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.
42. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, et al. (2003) Detecting Acute Coronary Syndrome in the Emergency department with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* 107: 531-537
43. Schulz-Menger J, Gross M, Messroghli D, Uhlich F, Dietz R, Friedrich MG (2003) Cardiovascular magnetic resonance of acute myocardial infarction at a very early stage. *J Am Coll Cardiol* 42: 513-518
44. McNamara MT, Higgins CB (1986) Magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarcts in man. *AJR Am J Roentgenol* 146: 315-320
45. Krauss XH, van der Wall EE, van der Laarse A, et al. (1990) Follow-up of regional myocardial T2 relaxation times in patients with myocardial infarction evaluated with magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 11: 110-119.
46. Nilsson JC, Nielsen G, Groenning BA, et al. (2001) Sustained postinfarction myocardial oedema in humans visualised by magnetic resonance imaging. *Heart* 85: 639-642.
47. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, et al. (2004) Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation* 109: 2411-2416. Epub 2004 May 2413.
48. Higgins CB (1992) Which standard has the gold? *J Am Coll Cardiol* 19: 1608-1609.
49. Rumberger JA, Behrenbeck T, Bell MR, et al. (1997) Determination of ventricular ejection fraction: a comparison of available imaging methods. The Cardiovascular Imaging Working Group. *Mayo Clin Proc* 72: 860-870.
50. 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.
51. Oppelt A, Graumann R, Barfuss A, et al. (1986) FISP: a new fast MRI sequence. *Electromedica* 54: 15-18
52. Zur Y, Wood ML, Neuringer LJ (1990) Motion-insensitive, steady-state free precession imaging. *Magn Reson Med* 16: 444-459.
53. Duerk JL, Lewin JS, Wendt M, Petersilge C (1998) Remember true FISP? A high SNR, near 1-second imaging method for T2-like contrast in interventional MRI at .2 T. *J Magn Reson Imaging* 8: 203-208.

54. Fuchs F, Laub G, Othomo K (2003) TrueFISP--technical considerations and cardiovascular applications. *Eur J Radiol* 46: 28-32.
55. Barkhausen J, Ruehm SG, Goyen M, Buck T, Laub G, Debatin JF (2001) MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot Cine MR imaging: feasibility study. *Radiology* 219: 264-269.
56. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP (2001) Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology* 219: 828-834.
57. Lee VS, Resnick D, Bundy JM, Simonetti OP, Lee P, Weinreb JC (2002) Cardiac function: MR evaluation in one breath hold with real-time true fast imaging with steady-state precession. *Radiology* 222: 835-842.
58. van Dijkman PR, Kuijpers DA, Blom BM, van Herpen G (2002) Dobutamine stress magnetic resonance imaging: a valuable method in the noninvasive diagnosis of ischemic heart disease. *J Electrocardiol* 35: 57-59.
59. Schalla S, Klein C, Paetsch I, et al. (2002) Real-time MR image acquisition during high-dose dobutamine hydrochloride stress for detecting left ventricular wall-motion abnormalities in patients with coronary arterial disease. *Radiology* 224: 845-851.
60. Raman ST (2002) Dobutamine stress magnetic resonance imaging. *Emerg Radiol* 9: 289-291. Epub 2002 Nov 2005.
61. Motoyasu M, Sakuma H, Ichikawa Y, et al. (2003) Prediction of regional functional recovery after acute myocardial infarction with low dose dobutamine stress Cine MR imaging and contrast enhanced MR imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 5: 563-574.
62. Lu M, Zhao S, Wei Y, et al. (2003) Detection of viable myocardium by low dose of dobutamine Cine MR imaging in miniswine. *Chin Med J (Engl)* 116: 893-896.
63. Moustakidis P, Cupps BP, Pomerantz BJ, et al. (2004) Noninvasive, quantitative assessment of left ventricular function in ischemic cardiomyopathy. *J Surg Res* 116: 187-196.
64. Kuijpers D, Janssen CH, Van Dijkman PR, Oudkerk M (2004) Dobutamine stress MRI. Part I. Safety and feasibility of dobutamine cardiovascular magnetic resonance in patients suspected of myocardial ischemia. *Eur Radiol* 24: 24
65. Kuijpers D, Van Dijkman PR, Janssen CH, et al. (2004) Dobutamine stress MRI. Part II. Risk stratification with dobutamine cardiovascular magnetic resonance in patients suspected of myocardial ischemia. *Eur Radiol* 24: 24
66. Dubnow MH, Burchell HB, Titus JL (1965) Postinfarction ventricular aneurysm. A clinicomorphologic and electrocardiographic study of 80 cases. *Am Heart J* 70: 753-760.

67. Lawson MA, Johnson LL, Coghlan L, et al. (1997) Correlation of thallium uptake with left ventricular wall thickness by Cine magnetic resonance imaging in patients with acute and healed myocardial infarcts. *Am J Cardiol* 80: 434-441.
68. Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Dilsizian V, et al. (1992) Metabolic evidence of viable myocardium in regions with reduced wall thickness and absent wall thickening in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 20: 161-168.
69. Faletra F, Crivellaro W, Pirelli S, et al. (1995) Value of transthoracic two-dimensional echocardiography in predicting viability in patients with healed Q-wave anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 76: 1002-1006.
70. Baer FM, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem U (1995) Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. *Circulation* 91: 1006-1015.
71. Baer FM, Theissen P, Schneider CA, et al. (1998) Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol* 31: 1040-1048.
72. Sandstede JJ, Bertsch G, Beer M, et al. (1999) Detection of myocardial viability by low-dose dobutamine Cine MR imaging. *Magn Reson Imaging* 17: 1437-1443.
73. Schreiber WG, Schmitt M, Kalden P, Mohrs OK, Kreitner KF, Thelen M (2002) Dynamic contrast-enhanced myocardial perfusion imaging using saturation-prepared TrueFISP. *J Magn Reson Imaging* 16: 641-652.
74. Hunold P, Maderwald S, Eggebrecht H, Vogt FM, Barkhausen J (2004) Steady-state free precession sequences in myocardial first-pass perfusion MR imaging: comparison with TurboFLASH imaging. *Eur Radiol* 14: 409-416. Epub 2003 Nov 2026.
75. Fenchel M, Helber U, Simonetti OP, et al. (2004) Multislice first-pass myocardial perfusion imaging: Comparison of saturation recovery (SR)-TrueFISP-two-dimensional (2D) and SR-TurboFLASH-2D pulse sequences. *J Magn Reson Imaging* 19: 555-563.
76. van Ruge FP, van der Wall EE, van Dijkman PR, Louwerenburg HW, de Roos A, Bruschke AV (1992) Usefulness of ultrafast magnetic resonance imaging in healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 70: 1233-1237.
77. Lauerma K, Niemi P, Hanninen H, et al. (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.
78. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC (1989) Progressive

- impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation* 80: 1846-1861
79. de Roos A, Doornbos J, van der Wall EE, van Voorthuisen AE (1988) MR imaging of acute myocardial infarction: value of Gd-DTPA. *AJR Am J Roentgenol* 150: 531-534.
 80. Hillenbrand HB, Kim RJ, Parker MA, Fieno DS, Judd RM (2000) Early assessment of myocardial salvage by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 102: 1678-1683
 81. Zamorano J, Delgado J, Almeria C, et al. (2002) Reason for discrepancies in identifying myocardial viability by thallium-201 redistribution, magnetic resonance imaging, and dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 90: 455-459.
 82. Kuhl HP, Beek AM, van der Weerd AP, et al. (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.
 83. Hunold P, Brandt-Mainz K, Freudenberg L, et al. (2002) Evaluation of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging--comparison of the late enhancement technique with positron emission tomography. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 174: 867-873.
 84. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, et al. (2002) Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 105: 162-167.
 85. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. (2003) Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 361: 374-379.
 86. Lee VS, Resnick D, Tiu SS, et al. (2004) MR imaging evaluation of myocardial viability in the setting of equivocal SPECT results with (99m)Tc sestamibi. *Radiology* 230: 191-197. Epub 2003 Nov 2014.
 87. Holman ER, van Jonbergen HP, van Dijkman PR, van der Laarse A, de Roos A, van der Wall EE (1993) Comparison of magnetic resonance imaging studies with enzymatic indexes of myocardial necrosis for quantification of myocardial infarct size. *Am J Cardiol* 71: 1036-1040.
 88. 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.
 89. Edelman RR, Wallner B, Singer A, Atkinson DJ, Saini S (1990) Segmented turboFLASH: method for breath-hold MR imaging of the liver with

- flexible contrast. *Radiology* 177: 515-521.
90. Atkinson DJ, Burstein D, Edelman RR (1990) First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology* 174: 757-762.
 91. Rogers WJ, Jr., Kramer CM, Geskin G, et al. (1999) Early contrast-enhanced MRI predicts late functional recovery after reperfused myocardial infarction. *Circulation* 99: 744-750.
 92. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al. (2001) An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 218: 215-223.
 93. Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Wu KC, Lima JA (2002) Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting improvement of regional myocardial function in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 106: 1083-1089.
 94. Reffelmann T, Kloner A (2004) Microvascular alterations after temporary coronary artery occlusion: the no-reflow phenomenon. *Journal of Cardiovascular Pharmacologic Therapy* 9(3): 163-172.

7 DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. Gerhard Adam danke ich für die Überlassung des Themas, die wohlwollende Begleitung meiner Doktorandentätigkeit und die Begutachtung dieser Arbeit. Herrn Dr. Alexander Stork und Herrn PD Dr. Gunnar Lund danke ich für die freundschaftliche Anleitung und Zusammenarbeit sowie insbesondere für die Freiheiten bei der wissenschaftlichen Arbeit. Ich danke Martin Bansmann, Claudia Tiburtius und Anne Schofer für die gemeinsame Arbeit in unserer Arbeitsgruppe. Ich danke außerdem Herrn Professor Dr. Klaus Nolte-Ernsting, Herrn Dr. Florian Weiss, Herrn Dr. Christian Habermann, Herrn Dr. Achim Barmeyer und Herrn Dr. Andreas Koops für die gute Zusammenarbeit im MRT. Meinem Bruder Nils danke ich für die grafischen Ratschläge und meinen Eltern für die Korrekturlesung.

8 **LEBENS LAUF**

18.01.1978	geboren in Hamburg als Sohn der Diplom-Psychologin und Ärztin Dagmar Kürschner-Müllerleile und des Arztes Ulrich Müllerleile
1984 bis 1988	Besuch der Grundschule am Poßmoorweg
1988 bis 1997	Besuch des Gymnasiums der Heinrich-Hertz-Schule
06-1997	Abitur mit der Note 1,6
1997 bis 1998	Zivildienst im Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf und in der Sozialstation Harvestehude-Rotherbaum
1998 bis 2004	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
09-2000	Ärztliche Vorprüfung mit der Note -gut-
09-2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note -gut-
09-2003	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Gesamtnote -gut-
10-2005	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung mit der Note -sehr gut- Ärztliche Prüfung mit der Gesamtnote -sehr gut-
27.10.2004	Approbation als Arzt
seit 01.12.2004	Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Universitären Herzzentrum Hamburg gGmbH

9 ERKLÄRUNG

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als von mir angegebene 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 bemüht habe.

Kai Niklas Müllerleile, Hamburg, den 14.09.2005