

Gliederung

Gliederung	1
1. Einleitung	3
1.1. Erläuterung der Thematik	3
1.2. Arbeitshypothese und Fragestellung	7
2. Material und Methoden	8
2.1 Die kardiale Magnetresonanztomographie – Technik.....	8
2.1.1 Spin-Echo-Sequenz.....	11
2.1.2 Gradienten-Echo-Sequenzen.....	11
2.1.3 Inversion-Recovery-Sequenzen.....	13
2.2 Die kardiale Magnetresonanztomographie- Besonderheiten.....	13
2.3 Die kardiale Magnetresonanztomographie – Paramagnetische Kontrastmittel	14
2.4 Die kardiale Magnetresonanztomographie – Infarktvisualisierung mittels Kontrastmittel-MRT	14
2.4.1 First-Pass-Perfusion-MRT (FPP-MRT)	14
2.4.2 Delayed-Enhancement-MRT (DE-MRT).....	15
2.5. Patienten und Studienprotokoll	17
2.6 MRT-Bildgebung und Protokoll	19
2.6.1 Der Localizer	20
2.6.2 Der Zweikammerblick.....	20
2.6.3 Der Vierkammerblick.....	21
2.6.4 Die kurze Achse.....	22
2.6.5 Bildprotokoll	23
2.7 MRT – Datenanalyse	24
2.8 Statistische Analyse	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Häufigkeit von Patienten mit und ohne Mikrovasculäre Obstruktion (MO)	26
3.2 Charakterisierung der Patienten mit und ohne MO	26
3.2.1 Klinische Befunde bei Patienten mit und ohne MO	26

3.2.2	Größe des Myokardinfarktes bei Patienten mit und ohne MO	27
3.3	Bildgebungsmerkmale von Patienten mit und ohne MO	28
4	Diskussion	31
4.1	Variabilität der Häufigkeit von MO	32
4.1.1	Limitierung der Studie bei der Bestimmung der Häufigkeit von MO	33
4.2	Zusammenhang von MO und der Infarktausdehnung	33
4.2.1	Infarktausdehnung und Linksventrikuläres (LV)-Remodeling	33
4.2.2	Therapieansätze	35
4.3	Verhältnis zwischen MO und dem persistierenden Hypoenhancement umgeben von einem Hyperenhancement	35
4.4	Andere Techniken zur Darstellung von MO: Myokardiale Kontrast Echokardiografie (MKE) versus Kontrastmittel-MRT (KM-MRT)	36
4.4.1	Die Myokardiale Kontrast Echokardiografie	36
4.4.2	Vor- und Nachteile der MKE gegenüber der MRT	37
4.4.3	Vorteile der KM-MRT gegenüber der MKE	38
4.5	Prognose bei Patienten mit MO	39
5	Zusammenfassung	40
6	Ausblick	41
7	Literaturverzeichnis	42
8	Danksagung	47
9	Lebenslauf	48
10	Erklärung	53

1. Einleitung

1.1. Erläuterung der Thematik

Der Myokardinfarkt weist eine hohe Sterblichkeitsrate auf und ist heute die führende Todesursache in den Industrienationen. Über 11% aller Männer fallen ihm zum Opfer und trotz aller Interventionen versterben daran im Akutstadium ungefähr 40% der Betroffenen.

Der Myokardinfarkt ist als eine ischämische Myokardnekrose meist auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung mit hochgradiger Stenose beziehungsweise Verschluss einer Koronararterie definiert.

Das klinische Leitsymptom ist der Thoraxschmerz, der retrosternal oder epigastrisch lokalisiert ist und von den Patienten als „vernichtend“ charakterisiert wird. Im Gegensatz zum Angina pectoris-Anfall ist er länger andauernd, intensiver und durch körperliche Ruhe sowie die Gabe von Nitropräparaten nicht zu beeinflussen.

Die Diagnostik des akuten Myokardinfarktes stützt sich zum einen auf die oben genannte Klinik, also die Beschwerden des Patienten, und zum anderen auf die physiologisch messbaren Parameter. Hier sind zunächst die typischen Elektrokardiogramm (EKG)-Veränderungen zu nennen: Der transmurale Infarkt (Q-Wellen-Infarkt) weist im EKG zumeist einen phasenhaften Verlauf auf (Initialstadium, frisches Stadium, Zwischenstadium, Folgestadium, Endstadium), der durch typische EKG-Veränderung determiniert wird. Betroffen sind von den Veränderungen die T-Wellen mit dem so genannten Erstickungs-T als Ausdruck der akuten Ischämie, die ST-Strecken mit monophasischen ST-Hebungen und die QRS-Komplexe mit R-Verlust und der Ausbildung eines tiefen Q als Hinweis auf eine Herzmuskelnekrose oder -narbe.

Richtungweisend bei der Herzinfarkt Diagnostik ist außerdem die Labordiagnostik, wobei infarkttypische Enzyme ab circa 2 Stunden nach dem In-

farkt ereignis im Serum nachweisbar sind. Diagnostische und therapeutische Bedeutung fallen hierbei Troponin, Myoglobin, der herzmuskelspezifischen Kreatinkinase (CK-MB) sowie der Gesamt-CK zu.

Die Schwere beziehungsweise die damit zusammenhängende Größe des Infarktes korreliert mit den oben genannten messbaren EKG- und den laborchemischen Veränderungen. Bei Vorliegen von ST-Strecken-Hebungen und/oder Q-Wellen im EKG und einer niedrigeren linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie eines höheren enddiastolischen Volumens und einer hohen CK-MB liegt eher eine große Infarktausdehnung vor^{1,2,3}.

Die Größe des Infarktes beeinflusst die Prognose des Patienten: Je größer die Infarktausdehnung, desto ausgeprägter sind unerwünschte Umbauvorgänge des Herzmuskels, die mit einer Zunahme des Herzvolumens und einer progredienten Herzinsuffizienz einhergehen (so genanntes Remodeling)².

Mit Hilfe weiterführender apparativer und invasiver Diagnostik können weitere Informationen über den Infarkt gewonnen werden:

➤ Herzkatheteruntersuchung (Koronarangiographie)

Mit Hilfe dieser Untersuchung lassen sich direkt Koronarstenosen oder –verschlüsse darstellen. Die Applikation von Kontrastmittel direkt in die Koronararterie erlaubt Rückschlüsse auf die Hämodynamik und damit auf das Ausmaß der myokardialen Perfusionsstörung. Weiterhin können Wandbewegungsstörungen und die linksventrikuläre Funktion bestimmt werden. Die Nachteile der Methode sind die Invasivität mit einer arteriellen Punktion, die Verwendung von ionisierenden Strahlen und die Applikation von iodhaltigem Kontrastmittel.

➤ Echokardiographie

Es können infarktbedingte Wandbewegungsstörungen, die linksventrikuläre Funktion und assoziierte Pathologien wie zum Beispiel Klappendefekte und Papillarmuskelabrisse diagnostiziert werden. Mit der Applikati-

on von intravenösem Kontrastmittel können auch Perfusionsdefekte nachgewiesen werden. Die Methode ist nicht invasiv, verwendet keine Röntgenstrahlen und ist kostengünstig. Nachteile sind die schlechte Standardisierbarkeit und Untersucherabhängigkeit. Bei schlechten Schallbedingungen sind unter Umständen nicht alle Myokardbereiche einsehbar.

➤ Myokardszintigraphie (SPECT, single photon emission computed tomography)

Hierbei wird nach intravenöser Applikation eines nuklidmarkierten Tracers (zum Beispiel Thallium 201) die Aufnahme dieser Substanz in das Myokard gemessen und so die Infarktausdehnung visualisiert; Nekrotisches Myokard zeigt hierbei keine Aufnahme. Nachteile sind die Strahlenbelastung und die relativ geringe räumliche Auflösung.

➤ Magnetresonanztomographie (MRT)

Mit Cine-Sequenzen gelingt die objektivierbare Darstellung regionaler Wandbewegungsstörungen sowie die Beurteilung der linksventrikulären Funktion. Nach intravenöser Kontrastmittelgabe kann die Myokardperfusion in der so genannten First-Pass-Perfusionssequenz (FPP-MRT) beurteilt werden. 10 bis 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe kann direkt die Myokardnekrose mit der so genannten Delayed-Enhancement Technik (DE-MRT) nachgewiesen werden. Die MRT ist nicht-invasiv und benötigt keine ionisierenden Strahlen.

Von den genannten Methoden sind nur die SPECT und die DE-MRT zur direkten Infarktgrößenquantifizierung geeignet. Die DE-MRT zur Infarktgrößenbestimmung korreliert gut mit der SPECT⁴, wobei sich die MRT gegenüber der SPECT hauptsächlich aufgrund ihrer besseren räumlichen Auflösung als überlegen gezeigt hat. Daher kann sie als der Referenzstandard zur Infarktgrößenquantifizierung angesehen werden⁵. Die DE-MRT zur Charakterisierung akuter Infarkte hat weite Verbreitung gefunden^{6,7,8,9} und kann einen

Beitrag zur Prognose einer funktionellen Erholung nach akutem Myokardinfarkt leisten⁶.

Ein weiterer Parameter, der zur Infarktbeurteilung herangezogen wird, ist die sogenannte mikrovaskuläre Obstruktion (MO), die auch als „no-reflow“ Phänomen bezeichnet wird.

Das „no reflow“-Phänomen beschreibt, dass nach längerer Koronarokklusion von mindestens 90 Minuten die Wiederherstellung des arteriellen Blutflusses in ischämisch geschädigtem Gewebe entweder ganz fehlt oder nur unvollständig gegeben ist^{10,11}. Es basiert auf folgenden Veränderungen^{4,12} und konnte auch zum Beispiel für die Niere^{5,13,14}, das Gehirn^{15,16,17} und die Haut¹⁸ nachgewiesen werden:

- *endotheliale Veränderungen*: Die Kapillaren in den Bereichen mit „no reflow“ zeigen weniger Pinozyten-Vesikel, außerdem enthalten sie verklumptes Chromatin und weisen große Vorwölbungen von endotheliale Zytoplasma in das Kapillarlumen auf. Diese Vorwölbungen verlegen das Lumen und führen so zur Stenose der Kapillaren; der Blutfluss ist somit nahezu aufgehoben.
- *Thromben*: Die Kapillaren enthalten über lange Strecken verbackene rote Blutkörperchen, die zusammen mit Fibrin und Blutplättchen zu einem Thrombus führen, der ebenfalls den Blutfluss verhindert.
- *Erhöhte Blutviskosität*: Das Blut fließt langsamer und die Viskosität steigt mit der Folge von Thrombenbildung.
- *Gewebeödem*: Die Schwellung der Myozyten komprimiert die Kapillaren

Die MO kann auch mit der FPP- und der DE-MRT dargestellt werden^{1,6,19}.

Über die MO beim Menschen ist bekannt, dass sie in den ersten Tagen nach dem Infarktereignis auftritt. Innerhalb von 48 Stunden nach dem Infarktereignis konnten zum Beispiel Gerber et al.²⁰ eine deutliche Größenzunahme der MO feststellen. Das Hauptareal des Infarktes wurde durch

nekrotische Myozyten und Kapillaren mit Zelldetritus so nachhaltig geschädigt, dass auch eine erfolgreiche Reperfusion diesen Bereich nicht vollständig und sofort wieder reperfundieren konnte. Das Vorhandensein von MO in diesen Bereichen korreliert mit einer großen Infarktausdehnung, die sowohl durch EKG-Veränderungen als auch durch eine Echokardiografie belegt werden können¹. Kann eine MO im Rahmen eines Infarktereignisses nachgewiesen werden, so ist dies für die Patienten prognostisch ungünstig^{1,2,21} (siehe 4.2).

1.2. Arbeitshypothese und Fragestellung:

Ziel der Studie war:

- Die Bestimmung der *Häufigkeit* von MO.
- die *Charakterisierung von Patienten* mit und ohne MO anhand klinischer Parameter wie CK-Werte, Q-Zacken, Thrombolysis in Myocardial Infarction – Fluss (TIMI-Fluss).
- Die Beschreibung der *Bildgebungsmerkmale* bei Patienten mit und ohne MO, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten haben und vor der Untersuchung erfolgreich revaskularisiert wurden.

Zu diesem Zweck wurden in der Diagnostischen Radiologie der Universitätsklinik Eppendorf in Zusammenarbeit mit der Kardiologie der Universitätsklinik Eppendorf 63 Patienten mit akutem Herzinfarkt im Rahmen einer klinischen Studie mit Hilfe der Kontrastmittel-Magnetresonanztomografie des Herzens untersucht.

2. Material und Methoden

2.1 Die kardiale Magnetresonanztomographie – Technik

Grundlage der Magnetresonanztomographie ist die Eigenschaft der Protonen und Neutronen in Atomkernen, sich um ihre eigene Achse zu drehen. Dies nennt man Spin. Durch diesen Eigendrehimpuls erhalten Protonen einen magnetischen Moment, jedes der Protonen kann als kleiner magnetischer Kreisel betrachtet werden. In Atomkernen mit ungerader Protonen- und Neutronenzahl resultiert hieraus ein magnetisches Feld. Aufgrund der hohen Konzentration werden für die klinische Bildgebung Wasserstoffprotonen (^1H) verwendet.

Normalerweise sind die Achsen der einzelnen Spins ungeordnet im Raum ausgerichtet. Durch Anlegen eines äußeren Magnetfeldes (B_0) richten sich die Spinachsen zu dem angelegten Magnetfeld aus und rotieren wie ein Kreisel um die Achse des äußeren Magneten (entspricht üblicherweise der Richtung der Längsachse des Patienten bei einem geschlossenen Magnetresonanztomographen, definitionsgemäß z - Achse genannt). Diese Kreisbewegung nennt man Präzessionsbewegung und ihre Frequenz bezeichnet man als Larmorfrequenz (ω). Sie ist proportional zu der Stärke des angelegten externen Magnetfeldes

$$\omega = \gamma * B_0$$

mit γ = gyromagnetisches Verhältnis, für Wasserstoff- Protonen 42,5 MHz/T.

Die Feldstärke des angelegten Magnetfeldes beträgt üblicherweise zwischen 1 und 1,5 Tesla (1 Tesla entspricht dem 20.000 - fachen des Erdmagnetfeldes).

Die Spins können sich parallel und antiparallel (entgegengesetzt) ausrichten, wobei die antiparallele Ausrichtung die energiereichere ist und von etwas weniger als der Hälfte der Spins eingenommen wird. Hieraus resultiert eine Summenmagnetisierung in Richtung der z-Achse, die so genannte Längsmagnetisierung.

Längsmagnetisierung.

Durch Einstrahlen eines Hochfrequenzmagnetfeldes senkrecht zur z-Achse (90° RF Impuls) können Protonen, die dieselbe Larmorfrequenz wie der RF-Impuls (Hochfrequenzimpuls) haben, vom parallelen in den energetisch höheren antiparallelen Zustand überführt werden. Hierdurch wird der magnetische Summenmoment der Kerne um 90° in die Transversalebene (x,y-Ebene) gekippt und alle Kerne in dieselbe Phase gebracht. Der Summenvektor aller Spins in Projektion auf die Transversalebene bezeichnet die transversale Magnetisierung. Nach Abschalten des RF-Impulses kehren die Protonen mit unterschiedlicher Geschwindigkeit, abhängig von ihrer chemischen Bindung, in den Ausgangszustand zurück. Hierbei wächst der magnetische Vektor in Richtung der z-Achse wieder an. Dies bezeichnet man als T_1 -Relaxationszeit (Längsrelaxation, Spin-Gitter-Relaxation). Sie ist ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der sich die ursprüngliche Längsausrichtung der Spins zum äußeren Magnetfeld wieder einstellt und ist gewebespezifisch.

Zeitgleich zur T_1 -Relaxation schwächt sich das Signal in der Transversalebene (x,y-Ebene) ebenfalls ab, da die Spins einerseits dephasieren und der Gesamtmagnetisierungsvektor andererseits in Richtung z-Achse zurückkippt. Der Beitrag zur Abnahme der transversalen Magnetisierung wird maßgeblich durch den Dephasierungseffekt bestimmt, da dieser wesentlich schneller vonstatten geht als die Wiedererlangung der Längsmagnetisierung. Die Dephasierung der Spins beruht auf Spin-Spin-Interaktionen und kleiner Inhomogenitäten im statischen Magnetfeld. Die Zeit, nach der 63 % der transversalen Magnetisierung zerfallen sind, nennt man definitionsgemäß T_2 -Relaxationszeit (Spin-Spin-Relaxation). Einschließlich des Effektes der Feldinhomogenitäten spricht man von T_2^* -Relaxation, die kürzer ist als die T_2 -Zeit.

Die Spin-Spin-Interaktion hängt von der chemischen Bindung des Wasserstoffs ab, auch sie ist für jede Gewebsart spezifisch.

T_1 -gewichtete Messequenzen erlauben wegen des stärkeren Signals eine bessere Ortsauflösung, aber einen geringeren Gewebekontrast als T_2 -gewichtete Bilder.

Um die empfangenen Signale den einzelnen Volumenelementen (Voxeln) zuordnen zu können, wird mit abgestuften Magnetfeldern (Gradientenfeldern) eine Ortskodierung erzeugt. Ein Gradient liegt bei der Anregung an und stellt sicher, dass nur eine einzelne Schicht des Körpers die passende Larmorfrequenz besitzt, also nur die Spins dieser Schicht ausgelenkt werden (Schichtselektionsgradient). Ein zweiter Gradient quer zum ersten wird nach der Anregung kurz eingeschaltet und bewirkt eine kontrollierte Dephasierung der Spins dergestalt, dass in jeder Bildzeile die Präzession der Spins eine andere Phasenlage hat (Phasenkodiergradient). Der dritte Gradient wird während der Messung des Signals senkrecht zu den beiden anderen geschaltet und bewirkt, dass die Spins jeder Bildspalte eine andere Präzessionsgeschwindigkeit haben, also eine andere Larmorfrequenz senden (Frequenzkodiergradient).

Als weitere wichtige Parameter des MRT müssen noch die Begriffe der Echozeit (Echo delayed Time, TE) und Repetitionszeit (Repetition Time, TR) erläutert werden. Die TE ist der Zeitpunkt der Messung des Signals nach Beginn des RF-Impulses, TR ist die Zeit zwischen den RF-Impulsen.

Das ausgelesene Signal wird sukzessiv in die Matrix des K-Raumes (Bezeichnung für den Datenraum) eingefügt. Anschließend kann aus dieser Datenmatrix durch die so genannte Fourier-Transformation die Bildmatrix errechnet werden.

Die Erstellung eines MRT-Bildes einer beliebigen Schicht im Körper benötigt Zeit. Sie ist abhängig von der Anzahl der Phasenkodierschritte, die vorgenommen werden, da man pro Phasenkodierschritt nur die entsprechende Zeile auslesen kann.

2.1.1 Spin-Echo-Sequenz

Erfolgt bei der Spin-Echo-Sequenz (siehe Abbildung 1) die Anregung mittels eines schichtselektiven (G_s) Hochfrequenzimpulses (RF), der immer 90° beträgt, kommt es zu einem Zerfall der Signale durch Dephasierung der Spins (T_2 und T_2^*). Nachdem die Hälfte der gewünschten Echozeit (TE) verstrichen ist, kommt es durch Einstrahlung eines 180° -Impulses zu einer Rephasierung der zuvor dephasierten Spins und somit zur Zunahme des Signals, welches als Spin-Echo bezeichnet wird. Der T_2 -Zerfall kann mit dem 180° -Impuls allerdings nicht beeinflusst werden. Es lassen sich durch eine geeignete Wahl der Repetitionszeit (TR) sowie der TE T_2 - und T_1 -gewichtete Bilder erzeugen.

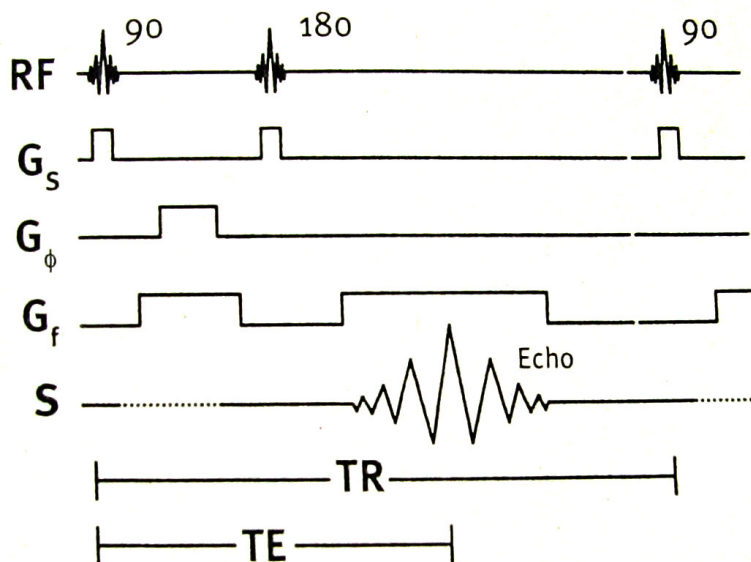


Abbildung 1 : Spin-Echo-Sequenz

RF = Hochfrequenzpulse, G_s = Schichtselektionsgradient,
 G_ϕ = Phasenkodiergradient, G_f = Frequenzkodiergradient,
S = ausgelesenes Signal, TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit

2.1.2 Gradienten-Echo-Sequenzen

Bei der Gradienten-Echo-Sequenz (siehe Abbildung 2) werden anstelle eines Hochfrequenzimpulses die Gradientenspulen zur Erzeugung des Echos verwendet. Des Weiteren fällt im Gegensatz zur Spin-Echo-Sequenz der

180°-Impuls weg, so dass sehr kurze TR erreicht werden können und somit eine vergleichsweise schnellere Bildaufnahme möglich ist. Durch einen RF-Impuls ($\alpha < 90^\circ$) werden die Spins in die Transversalebene ausgelenkt. Dann bewirkt ein Frequenzkodiergradient zunächst mit negativer Polarität eine Dephasierung der Spins. Danach erfolgt eine Rephasierung durch Umschaltung auf eine positive Polarität und es entsteht schließlich durch die bipolare Gradientenstruktur ein Gradientenecho. Da der 180°-Impuls fehlt, werden anstelle von T_2 -gewichteten Bildern T_2^* -gewichtete Bilder erzeugt. Neben der TR und der TE ist bei Gradienten-Echo-Sequenzen die Wahl des Flip-Winkels auch für den Bildkontrast entscheidend.

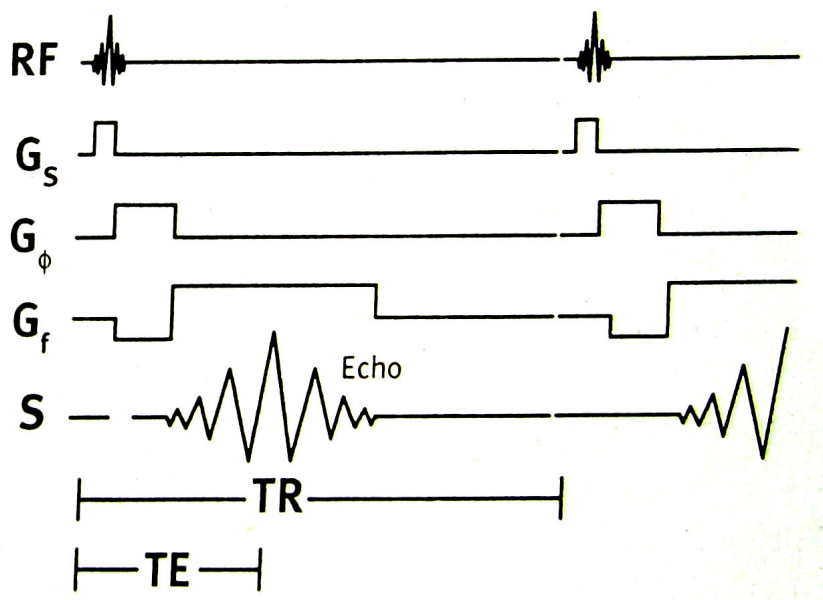


Abbildung 2: Gradienten-Echo-Sequenz

RF = Hochfrequenzpuls, G_s = Schichtselektionsgradient,
 G_ϕ = Phasenkodiergradient, G_f = Frequenzkodiergradient,
 S = ausgelesenes Signal, TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit

2.1.3 Inversion-Recovery-Sequenzen

Bei geeigneter Wahl der Parameter kann mit der Inversion-Recovery Technik das Signal bestimmter Gewebe unterdrückt werden. Ein 180°-Impuls

kehrt zu Anfang die Längsmagnetisierung um. Nach der Inversionszeit (TI) beginnt dann die eigentliche Sequenz als SE oder GE-Sequenz. Gewebe, die zum Zeitpunkt der Messung (TI) gerade keine Längsmagnetisierung haben, tragen dann nicht zum Bildkontrast bei.

2.2 Die kardiale Magnetresonanztomographie- Besonderheiten

Die kardiale Magnetresonanztomographie erfordert die Minimierung von Bewegungsartefakten; etwa der Herzaktion und der Atemexkursion.

Für ersteres verwendet man eine EKG-getriggerte k-Raum Segmentierung, wobei einige Phasenkodierschritte immer mit gleich bleibender Verzögerung auf die R-Zacke getriggert werden. Es werden somit repräsentativ für mehrere Herzaktionen Daten eines Funktionszustandes, der durch die Verzögerung definiert wird, akquiriert. Mit dieser Auffüllung des k-Raumes erreicht man ein kleines Akquisitionsfenster im RR-Intervall bei gleichzeitig guter räumlicher Auflösung und akzeptablem Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Signal-to-noise-ratio; SNR). EKG-getriggerte k-Raum Segmentierung wird zur Erstellung räumlich hoch aufgelöster statischer Bilder verwendet, unter anderem für die in dieser Studie genutzte „Delayed-Enhancement MRT“ (siehe unten). Bei bestimmten Applikationen wie der „First-Pass-Perfusions-MRT“ kommt es auf eine hohe zeitliche Auflösung an, um zum Beispiel das einfließende Kontrastmittel zu verfolgen. Hier kommen „snap-shot“-Sequenzen zur Anwendung. Sie erlauben es, mehrere räumlich niedrig aufgelöste Schichten mit jeweils einem Akquisitionsfenster (also nicht segmentiert) innerhalb eines RR-Intervalls zu generieren. Über mehrere RR-Intervalle gelingt so die Darstellung der Kontrastmitteldynamik.

Die zweite Bewegungsquelle, die Atemexkursion, lässt sich am besten durch die Datenakquisition in der so genannten „Atem-Anhalte-Technik“ des Patienten erreichen. Dies erfordert neben der Verwendung von schnellen Sequenzen eine ausreichende Kooperationsfähigkeit des Patienten.

2.3 Die kardiale Magnetresonanztomographie – Paramagnetische Kontrastmittel

Paramagnetische Substanzen bestehen zum Beispiel aus Metallionen, die potentiell magnetisch sind, da sie in den äußeren Elektronenhüllen ungepaarte Elektronenorbitale besitzen. Wirkt nun ein Magnetfeld von außen auf die Substanz ein, erfolgt eine Magnetisierung.

Es kommt zu einer Verkürzung der T_1 -Zeit (in bestimmten Fällen auch der T_2 -Zeit), indem den durch ein Magnetfeld angeregten Spins rasch Energie entzogen wird. Gleichzeitig verkürzt sich die Relaxationszeit, so dass ein Anstieg der Signalintensität in T_1 -gewichteten Bildern resultiert. Diese Signalintensitätszunahme wird im Rahmen der Auswertung der MRT-Bilder als Enhancement bezeichnet.

Ein gängiges Kontrastmittel ist Gadolinium mit sieben unpaaren Elektronenorbitalen auf den Elektronenhüllen, welches als toxische Substanz nur gebunden an Chelatkomplexe in den Körper gelangen darf. Ein solcher Chelatkomplex ist das extrazelluläre niedermolekulare und wasserlösliche Kontrastmittel Gadolinium-Dimeglumin-Gadopentetat (Gd-DTPA) mit dem Handelsnamen Magnevist®. Dieses Gd-DTPA wurde auch in der vorliegenden Studie verwendet.

2.4 Die kardiale Magnetresonanztomographie – Infarktvisualisierung mittels Kontrastmittel-MRT

2.4.1 First-Pass-Perfusion-MRT (FPP-MRT)

Bei der FPP-MRT wird unter Verwendung einer schnellen Gradienten-Echo-Sequenz die myokardiale Verteilung des intravenös applizierten Kontrastmittel-Bolus beobachtet. Als Korrelat einer Minderperfusion beziehungsweise

se einer MO¹ resultiert ein lokales Hypoenhancement, also eine verminderte Kontrastmittelanreicherung.

2.4.2 *Delayed-Enhancement-MRT (DE-MRT)*

Mit Hilfe der extrazellulären Kontrastmittel ist es möglich, eine Differenzierung zwischen vitalem und infarziertem Gewebe zu erreichen. Extrazelluläre Kontrastmittel wie zum Beispiel Gd-DTPA werden in vitalem Myokard nach kurzer Zeit ausgewaschen und es resultiert ein Hypoenhancement. In akut infarziertem Myokard verbleibt das Kontrastmittel für einen längeren Zeitraum bis circa 30 Minuten in erhöhter Konzentration. Diese späte Kontrastmittelanreicherung („Delayed Enhancement“) ist dann in den MRT-Bildern als hyperintense Zone sichtbar. Verantwortlich hierfür sind offenbar veränderte Ein- und Auswaschkriterien sowie ein größeres Verteilungsvolumen des Kontrastmittels durch zerstörte Myozytenmembranen und ein höheres Bindungsvermögen des Kontrastmittels an Proteine, die in geschädigtem Myokard freigesetzt werden^{22,23}. Für die Darstellung des Delayed Enhancement wird üblicherweise eine segmentierte Inversion-Recovery turbo Fast Low Angle Shot-Sequenz (turbo FLASH-Sequenz) mit einem nicht-selektiven 180°-Inversionsimpuls verwendet (siehe Abbildung 3)²⁴.

Dabei wird ein auf die R-Zacke getriggertes 180° Inversionspuls verwendet, der die Längsmagnetisierung umkehrt. Anschließend werden nach der Zeit TI mehrere Gradientenechos (a_n) mit möglichst kurzer TR und TE generiert.

Die TI Zeit wird so gewählt, dass das gesunde Myokard zum Messzeitpunkt den Nulldurchlauf hat, also keine Längsmagnetisierung hat (zwischen 200 und 300 ms bei 1,5 Tesla, 0,1 bis 0,2 mmol GdDTPA/kg Körpergewicht und 10 bis 30 min nach KM-Gabe). Das infarzierte Myokard mit erhöhter KM-Konzentration hat eine kürzere T₁-Zeit und nach der Zeit TI bereits wieder Längsmagnetisierung, die zur Signalgebung beitragen kann. Der resultierende Bildkontrast zeigt vitales Myokard hypo- und infarziertes Myokard hyperintens. Innerhalb des DE zeichnet sich die MO als persistierende hypoin-

tense Zone ab, die von einem größeren hyperintenseren Areal umgeben wird. (siehe Abbildung 4).

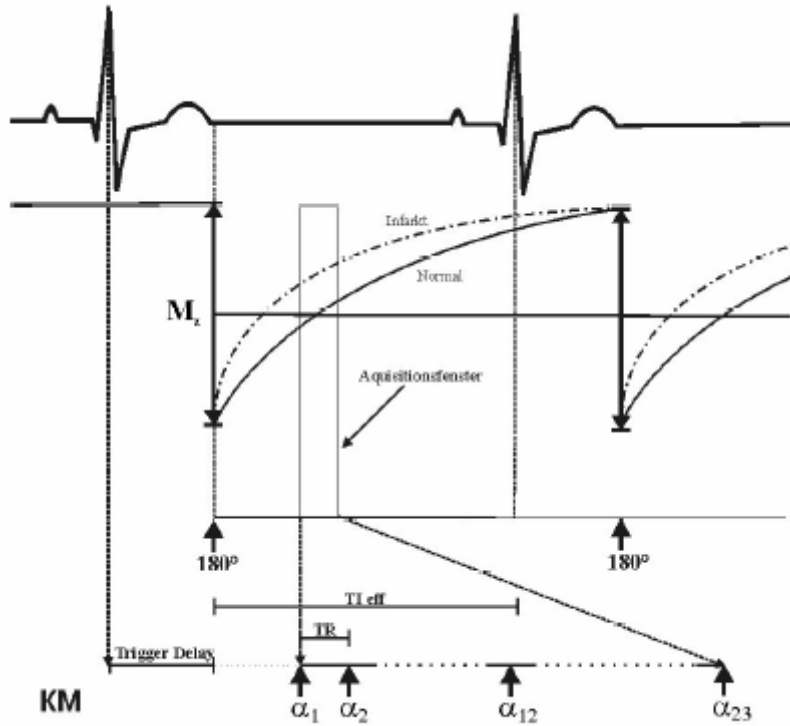


Abbildung 3 : Turbo FLASH-Sequenz

M_z = longitudinale Magnetisierung, α_n = Kleinwinkelpulse,

TI_{eff} = effektive Inversionszeit, TR = Repetitionszeit

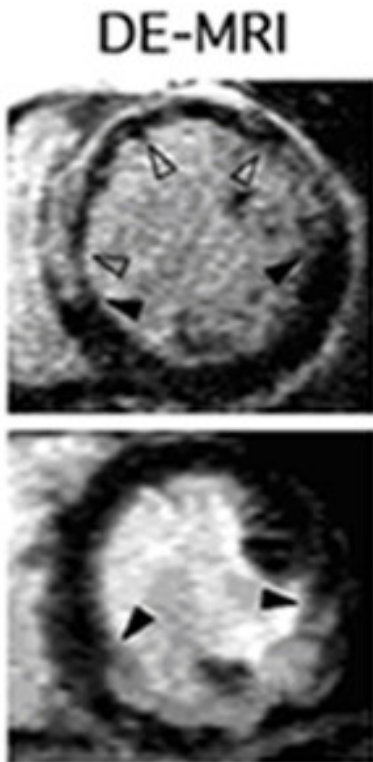


Abbildung 4: Bilder von einem Patient mit MO (obere Reihe) und einem Patient ohne MO (untere Reihe)

Bei dem Patient mit MO (obere Reihe) zeigt die DE-MRT einen Bereich mit persistierendem Hypoenhancement (offene schwarze Pfeile) umgeben von einer größeren Zone mit Hyperenhancement (ausgefüllte schwarze Pfeile).

2.5. Patienten und Studienprotokoll

Diese Arbeit ist eine prospektive Studie, die durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt worden ist. Alle Patienten haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben, nachdem ihnen die Modalitäten der Untersuchungen vollständig erklärt wurden. Außerdem bestanden keinerlei Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung.

Insgesamt wurden 63 Patienten mit erstmalig gesichert aufgetretenem akutem MI in die Studie aufgenommen. Als Kennzeichen des akuten MI wurden folgende Befunde definiert:

- anhaltender Brustschmerz länger als 30 Minuten
- CK-MB-Anstieg auf mehr als das Zweifache des Normwertes von 5U/L und
- ST-Strecken-Hebung auf größer/gleich 1,0 mm in zwei oder mehr Ableitungen des initialen EKG.

Alle beteiligten Patienten wurden schnellstmöglich nach dem Infarkt entweder einer Herzkatheteruntersuchung zur Ermittlung der infarktverursachenden Arterie mit anschließender perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) oder einer Thrombolyse unterzogen.

Die Perfusion der infarktverursachenden Arterie wurde von zwei Auswertern beurteilt. Hierfür wurden die TIMI Kriterien angewandt²⁵: Die TIMI Kriterien definieren die Perfusion der infarktverursachenden Arterie, die distal der Okklusion des Gefäßes vorliegt. Der Fluss des Kontrastmittels in der Koronarangiografie wird dabei der Perfusion folgendermaßen gleichgesetzt und als Grad 0 bis 3 ausgedrückt:

Grad 0 (keine Perfusion), distal der verschlossenen Arterie ist kein KM-Fluss gegeben; Grad 1 (Durchdringung ohne vollständige Perfusion), das KM dringt zwar in Regionen distal des Verschlusses ein, kann aber nicht das gesamte zugehörige Areal ausfüllen; Grad 2 (partielle Perfusion), das KM überwindet den Gefäßverschluss und füllt langsam das zugehörige Areal aus; Grad 3 (vollständige Perfusion), ein sofortiger KM-Fluss mit Ausfüllung des gesamten zugehörigen Areals ist vorhanden. TIMI-Fluss Grad 2 und 3 stellen eine erfolgreiche Reperfusion dar.

Vor der MRT-Untersuchung, die 6 ± 3 Tage (Spannbereite 3 bis 14 Tage) nach dem Infarkt ereignis lag, erfolgte bei allen Patienten eine medikamentöse oder interventionelle (durch PTCA) revaskularisierende Therapie. Drei Patienten konnten aufgrund von Klaustrophobie nicht an der MRT-Untersuchung teilnehmen, so dass letztlich an 60 Patienten die MRT-Untersuchung vollständig durchgeführt wurde, wobei 53 Männer und 7 Frauen mit einem mittleren Alter von 56 ± 13 Jahren untersucht wurden. Die Altersspannbreite betrug minimal 30 bis maximal 78 Jahre. Das durch-

schnittliche Alter bei Männern (57 Jahre \pm 12) sowie die Spannbreite des Lebensalters (30 bis 78 Jahre) unterschied sich nicht signifikant von denen bei Frauen (Durchschnittsalter 53 \pm 15, Spannbreite des Alters 32 bis 75 Jahre). Q-Wellen im Infarkt-EKG waren bei 38 (63%) Patienten. Die maximale CK war 1038 \pm 840 U/L mit einer maximalen CK-MB von 112 \pm 71 U/L.

Als infarktverursachende Arterie war bei 30 Patienten (50%) der Ramus interventrikularis anterior (RIVA), bei 17 Patienten (28%) die rechte Koronararterie (RCA) und bei 13 Patienten (22%) die Arteria circumflexa (CFX) betroffen.

Bei 47 Patienten (78%) konnte der Myokardinfarkt sofort mit direkter Angioplastie erfolgreich behandelt werden. Bei einem Patienten wurde eine spontane Thrombolysse mit einem TIMI-Fluss Grad 3 ohne Restenose beobachtet, so dass eine Revaskularisierung nicht durchgeführt wurde. Die übrigen 12 Patienten erhielten thrombolytische Medikamente sowie sich daran anschließende Revaskularisierungsmaßnahmen in Form einer Angioplastie, die bei 11 Patienten angewandt wurden oder Bypass-Chirurgie, der ein Patient unterzogen wurde.

2.6 MRT-Bildgebung und Protokoll

Die MRT-Bildgebung erfolgte mit einem 1,5 Tesla Tomographen (Vision; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) sowie einer 4 Elemente Phased-Array Oberflächenspule und EKG-Triggerung. Zur Datenakquisition wurden Sequenzen in der Atem-Anhalte-Technik verwendet, wobei eine doppelt schräge Ebene durch die kurze Achse des linken Ventrikels gelegt wurde.

In der MRT können Schnittbilder in jeder beliebigen Ebene erzeugt werden. Neben Schnitten in den Hauptebenen – transversal (axial), frontal (koronal) und sagittal – können auch auf diesen Standardebenen einfach oder mehrfach gewinkelte schräge Schnitte angefertigt werden. Dadurch erhält

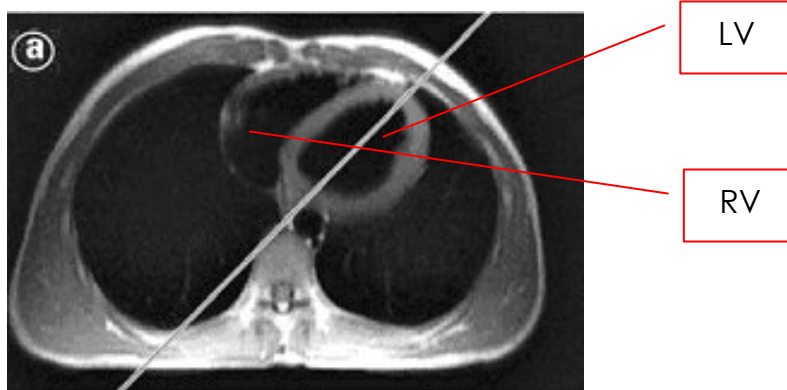
man zum Beispiel Schnitte entlang der langen beziehungsweise kurzen Achse des Herzens.

2.6.1 Der Localizer

Mittels Übersichtssequenzen wurde das Herz zunächst in den drei Hauptebenen des Körpers dargestellt.

2.6.2 Der Zweikammerblick

Auf den Übersichtssequenzen der transversalen Bilder wurde der Zweikammerblick des linken Ventrikels geplant (siehe Abbildung 5). Diese einfach angulierte Schnittebene zeigt den linken Vorhof, die Mitralklappe und den linken Ventrikel in seiner Längsachse und die Ebene verläuft durch die Herzspitze und die Mitte der Mitralklappe.



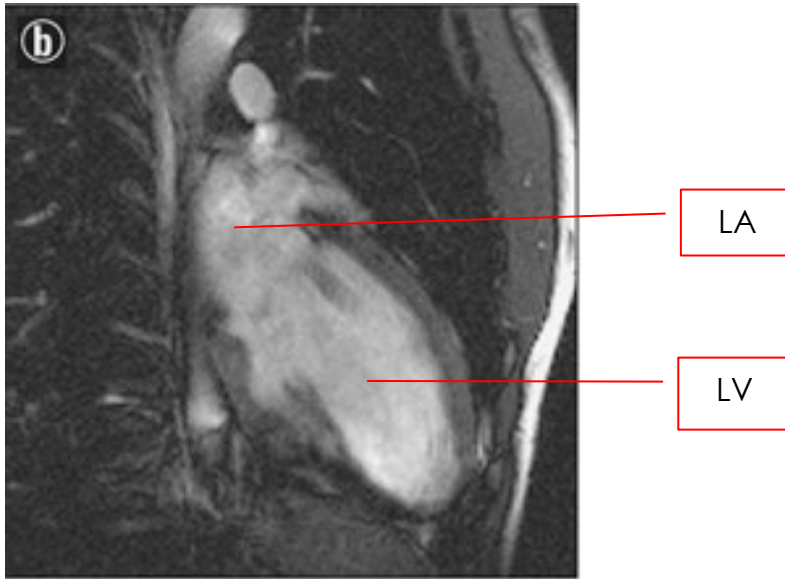
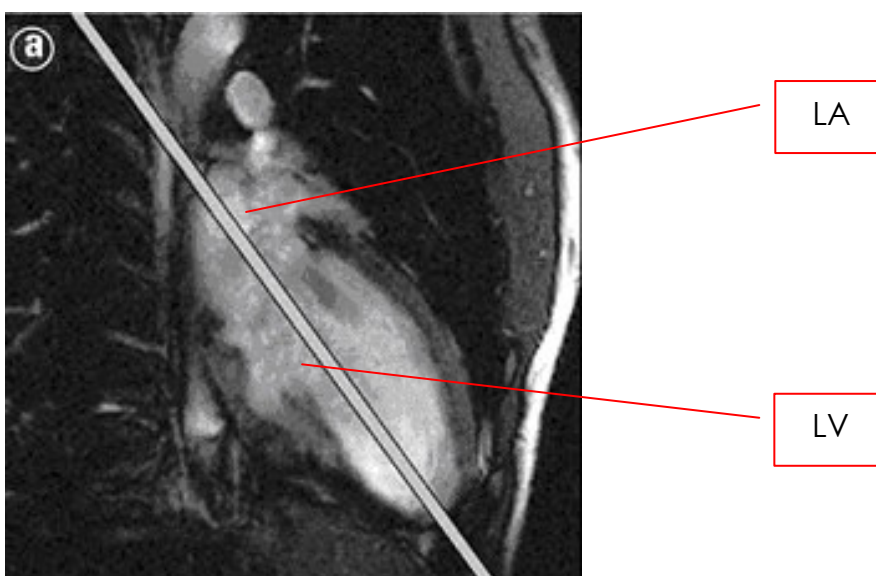


Abbildung 5: Planung (a) und Zweikammerblick des linken Ventrikels (b); LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel, LA = linkes Atrium

2.6.3 Der Vierkammerblick

Auf dem bereits einfach angulierten Zweikammerblick erfolgte die Planung des Vierkammerblickes (siehe Abbildung 6). Hierbei entsteht eine doppelt angulierte Schnittebene.



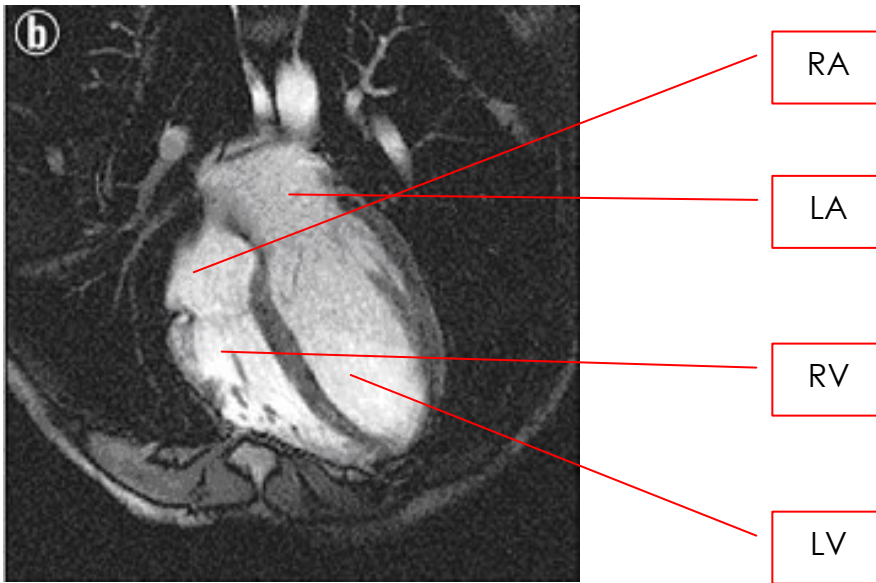
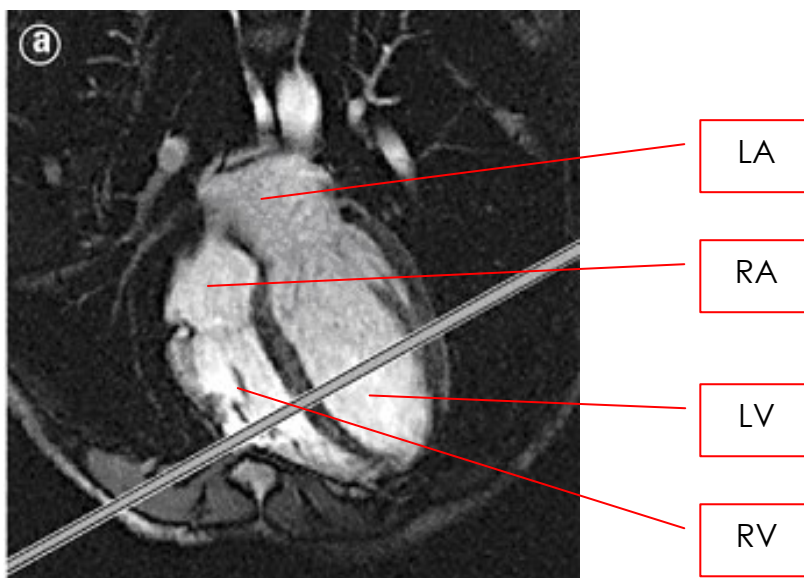


Abbildung 6: Planung auf den Zweikammerblick (a) und Vierkammerblick (b); LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel, LA = linkes Atrium, RA = rechtes Atrium

2.6.4 Die kurze Achse

Unter Zuhilfenahme des Vierkammer- oder linksventrikulären Zweikammerblicks wurde die kurze Achse senkrecht auf das Ventrikel- oder Vorhofseptum geplant (siehe Abbildung 7). Man erhielt somit eine doppelt gewinkelte Ebene und die Schnitte wurden in mehreren Ebenen (apikales, mittleres und basales Drittel) durch Ventrikel und Vorhöfe gelegt.



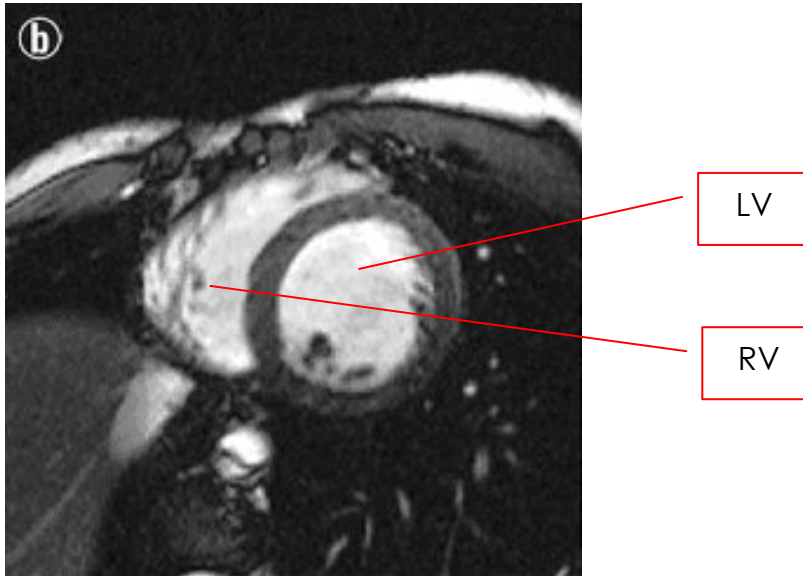


Abbildung 7: Planung (a) und Kurze Achse (b), mittleres Drittel; LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel, LA = linkes Atrium, RA = rechtes Atrium

2.6.5 Bildprotokoll

Die FPP-MRT (siehe 2.4.1) wurde verwendet, um die regionale MO zu visualisieren, während die DE-MRT (siehe 2.4.2) dazu genutzt wurde, die Infarktgröße zu bestimmen. Für die FPP-MRT wurden mittels einer automatischen Injektionspumpe (Spectris; Medrad, Indianola, Pa) ein Bolus von 0,1 mmol/Kg Körpergewicht Gd-DTPA (Magnevist; Schering, Berlin, Deutschland) gefolgt von NaCl mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 3 mL/sec injiziert.

Unmittelbar nach der Kontrastmittelgabe erfolgte historisiert auf die mittlere Schicht der kurzen Achse für die nächsten 60 Herzaktionen die Akquisition von einem Bild pro R-R-Intervall mittels einer T₁-gewichteten turbo-FLASH-Sequenz mit einem 90° saturation-recovery-Impuls. Die Bildparameter finden sich in Tabelle 1.

10 Minuten nach der Kontrastmittelgabe erfolgte die DE-MRT mit einer T₁-gewichteten turbo-FLASH-Sequenz mit einem segmentierten 180° Inversions-Impuls. Hierfür wurden in der kurzen Achse (vgl. Abbildung 7) 3 Schichten in verschiedenen Ebenen gewählt (Apex, Mitte und Basis). Ebenfalls in Tabel-

le 1 finden sich die hierfür charakteristischen Bildparameter. Die apikale und basale Schicht waren mit ihrem Schichtzentrum jeweils 2 cm von der mittleren Schicht entfernt.

Parameter	Sequenz	FPP-MRT (Turbo-FLASH)	DE-MRT (Inversion-recovery turbo-FLASH)
TR (ms)		2,4	7,6
TE (ms)		1,2	3,4
TI (ms)		118	220-300
Schichtdicke (mm)		10	6
Messfeld (mm)		350 x 306	350 x 262
Matrix		128 x 90	256 x 132
Pixelgröße (mm)		2,7 x 3,4	1,37 x 2,0

Tabelle 1: Charakteristische Bildparameter

TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit, TI = Inversionszeit

2.7 MRT – Datenanalyse

Die MRT-Bilder wurden auf einen Macintosh Computer (Apple Computer, Cupertino, CA) übertragen, auf dem zur Datenanalyse ein Programm (NIH Image 1,62 U.S. National Institutes of Health) installiert war. Die Datenanalyse wurde getrennt und geblindet von zwei Auswertern vorgenommen, wobei die MRT-Daten als Mittelwert der jeweiligen Analyse angegeben wurden.

MO wurde anhand der FPP-MRT-Bilder wie folgt definiert:

MO liegt hiernach in einem Bereich mit persistierender subendokardial verminderter Kontrastmittelaufnahme während der First-Pass-Perfusion vor, welches eine um 2,0 Standardabweichungen (SD) niedrigere Signalintensität aufweist, als die des umgebenden Myokards mit normaler Perfusion. Zur

Auswertung wurde das Bild mit der höchsten Signalintensität im normalen Myokard gewählt^{26,27,28}.

In den Bildern der DE-MRT-Sequenz wurde ein „Delayed Hyperenhancement“ in einem Areal des Myokards festgelegt, sofern die Signalintensität dieses Areals größer als 2,0 SD als die Signalintensität des umgebenden vitalen Myokards war (Schwellenwertmethode)²⁰. Mit Hilfe eines Segmentmodells, wobei jede der drei Schichten (Apex, Mitte, Basis) in 6 radiäre Segmente unterteilt wurde, ließen sich die hyper- und hypointensen Areale manuell quantifizieren und prozentual in Beziehung zur Gesamtfläche des linken Ventrikels setzen.

Ebenfalls in den DE-MRT-Bildern wurde die Ausdehnung der Zone mit persistierendem subendokardialen Hypoenhancement innerhalb eines umgebenden Gebietes mit Hyperenhancement in den Bildern der DE-MRT-Sequenz bestimmt und in die Messungen der Infarktgröße miteinbezogen²¹.

2.8 Statistische Analyse

Die Daten wurden als Mittelwert und SD beschrieben, wobei die Unterschiede der Daten zwischen oder innerhalb einer Gruppe mit Hilfe des T-Tests für gepaarte Daten analysiert wurden. Kategorische Variablen wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests analysiert. Für die Korrelation und die Übereinstimmung der Messungen der Infarktgröße mit der maximalen CK-MB-Konzentration wurden die lineare Regressionsanalyse und die Bland-Altman-Analyse angewandt. Die Übereinstimmung zwischen MO in den FPP-MRT-Bildern und dem persistierenden Hypoenhancement in den DE-MRT-Bildern wurde mittels des Kappa-Tests für gepaarte Daten ausgewertet. Die statistische Signifikanz wurde bei einem P-Wert < 0,05 angenommen. Für die Spezifität und Sensitivität wurden die FPP-MRT-Bilder als Referenzstandard benutzt (siehe 3.3).

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie umfassen nicht nur die *Häufigkeit* der Patienten mit MO sondern auch die *Charakterisierung* der Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten haben hinsichtlich der klinischen Daten wie Herzensymparater, EKG-Befunde und Befunde der Koronarangiografie. Darüber hinaus erfolgt eine *Datenanalyse der Bildgebungsmerkmale*, die mit den klinischen Daten bezüglich der Größe und Schwere des Infarktes korreliert werden.

3.1 Häufigkeit von Patienten mit und ohne MO

Aus der Datenanalyse der FPP-MRT-Bilder ergibt sich eine Zahl für die Häufigkeit der MO:

- bei 24 der insgesamt 60 Patienten (38%) konnte das Vorliegen von MO beobachtet werden,
- bei den restlichen 37 Patienten ergab sich kein Anhalt für eine MO unter dem Herzinfarkt ereignis.

3.2 Charakterisierung der Patienten mit und ohne MO

3.2.1 Klinische Befunde bei Patienten mit und ohne MO

Von den Patienten, bei denen MO vorlag, hatten 20 (87%) einen reduzierten TIMI-Fluss von 0 bis 1 der infarktverursachenden Arterie während lediglich 3 (13%) einen TIMI-Fluss 2 bis 3 aufwiesen. Demgegenüber hatten lediglich 23 (62%) der Patienten ohne MO einen TIMI-Fluss 0 bis 1 aber 14 (38%) einen TIMI-Fluss 2 bis 3 (siehe Tabelle 2).

Außerdem war der CK- und CK-MB-Anstieg bei den Patienten mit MO signifikant höher (1585 ± 955 ; 165 ± 73) als bei Patienten ohne MO (698 ± 537 ; 79 ± 48 , $P < 0,001$).

Bezüglich Alter und Geschlecht der Patienten, infarktverursachender Arterie, Vorhandensein von Q-Wellen im EKG und Behandlung des Myokardinfarktes mittels direkter Angioplastie oder Thrombolyse konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Patienten	mit MO (n = 24)	ohne MO (n = 37)	P
Alter (Jahre)	55 ±13	57 ±12	0.63
Geschlecht:			
Männlich / Weiblich	20 / 4	33 / 4	0.79
EKG-Typ:			
Q-Wellen / Keine Q-Wellen	15 / 8	23 / 14	0.81
Infarktversurs. Arterie:			
RIVA / CFX / RCA	13 / 6 / 5	17 / 7 / 13	0.33
Reperfusionmethode:			
Direkte Angioplastie/Thrombolyse	20 / 3	28 / 9	0.29
TIMI-Fluss			
Grad 0-1 / 2-3	20 / 3	23 / 14	<0.05
CK (U/L)	1585 ±955	698 ±537	<0.001
CK-MB (U/L)	165 ±73	79 ±48	<0.001

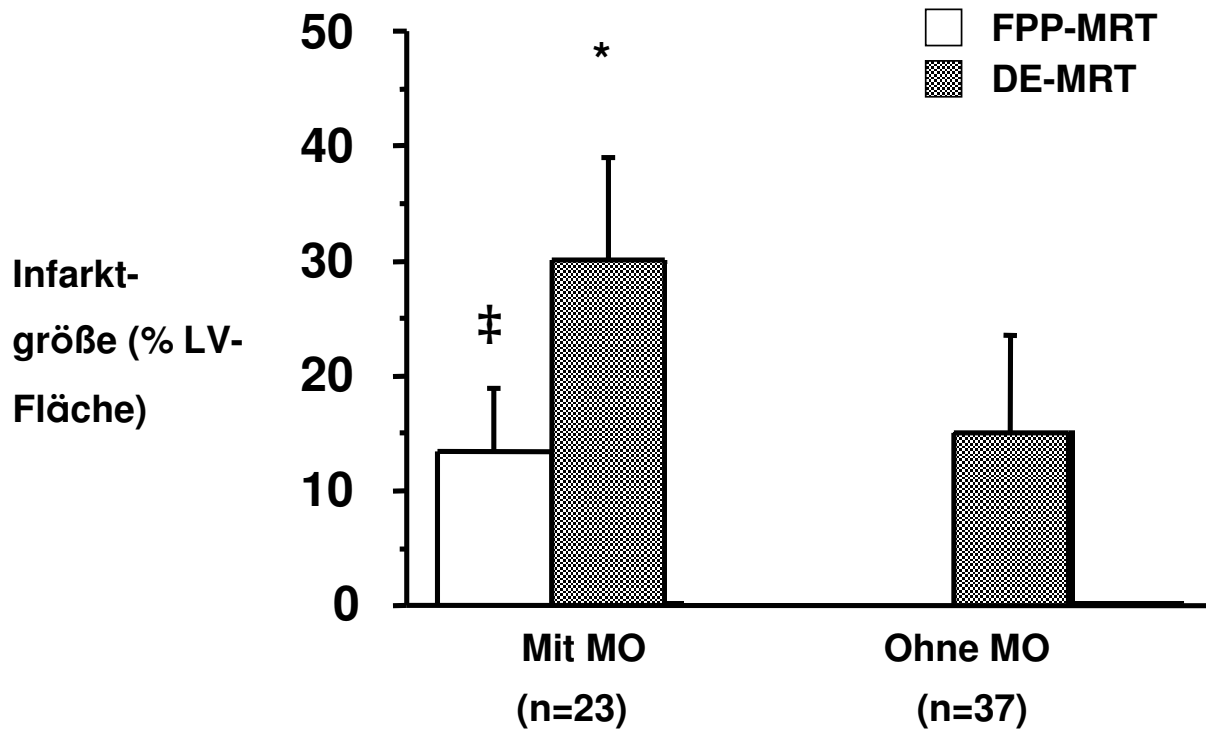
Tabelle 2: Klinische Befunde bei Patienten mit und ohne MO

RIVA= Ramus interventricularis anterior; CFX= Arteria circumflexa; RCA=rechte Koronararterie; TIMI= Thrombolysis in Myocardial Infarction; CK= Kreatinkinase.

3.2.2 Größe des Myokardinfarktes bei Patienten mit und ohne MO

Der Vergleich des Infarktareals bestimmt durch DE-MRT zeigt, dass die Infarkte bei Patienten mit MO verglichen mit denen ohne MO größer sind

($30,4 \pm 9,0\%$ gegenüber $15,1 \pm 8,4\%$ LV-Fläche, $P < 0,0001$; siehe Abbildung 8).



* $P < 0,0001$ bei der DE-MRT.

‡ $P < 0,0001$ für die Größe von MO gegenüber der Infarktgröße in der DE-MRT bei Patienten mit MO.

Abbildung 8: Die Infarktgröße bei Patienten mit MO ist größer als bei Patienten ohne MO

20 von 23 Patienten mit MO (87%) hatten dabei eine Infarktgröße von $> 20\%$ LV-Fläche, hingegen wiesen nur 11 von 37 Patienten ohne MO (30%) eine Infarktgröße $> 20\%$ LV-Fläche auf ($P < 0,0001$).

3.3 Bildgebungsmerkmale von Patienten mit und ohne MO

Bei 17 von 23 Patienten, die in den FPP-MRT-Bildern eine MO aufwiesen, konnte in den DE-MRT-Bildern die bereits beschriebene subendokardiale

Zone mit persistierendem Hypoenhancement umgeben von einer Zone mit Hyperenhancement (Siehe Abbildung 9 obere Reihe; Tabelle 3) beobachtet werden. Im Gegensatz dazu wurde bei einem Großteil der Patienten (35 von 37), bei denen in den Bildern der FPP-MRT keine MO ausgemacht wurde, kein persistierendes Hypoenhancement in dem ischämisch geschädigten Myokard bei der DE-MRT-Untersuchung gesehen (siehe Abbildung 9 untere Reihe).

Es wurde folglich eine hohe Übereinstimmung zwischen dem Vorkommen von MO in den FPP-MRT-Bildern und dem persistierenden Hypoenhancement in den DE-MRT-Bildern (Kappa-Wert: 0,71) gefunden. Allerdings waren bei 8 Patienten abweichenden Ergebnisse vorhanden: 6 Patienten (26%), bei denen in der FPP-MRT eine MO gesehen wurde, zeigten in den Bildern der DE-MRT kein persistierendes Hypoenhancement. Die verbleibenden 2 Patienten wiesen in der FPP-MRT keine MO auf, zeigten aber in der DE-MRT ein persistierendes Hypoenhancement. Einer dieser beiden Patienten erlitt einen Vorderwandinfarkt und die DE-MRT-Bilder wiesen lediglich in der apikalen Schicht ein persistierendes Hypoenhancement auf. Der zweite Patient hatte einen Hinterwandinfarkt und das persistierende Hypoenhancement wurde nur in der basalen Schicht in den DE-MRT-Bildern deutlich.

Bezüglich der Sensitivität, der Spezifität und der Genauigkeit der DE-MRT zur Bestimmung von MO (die FPP-MRT-Bilder wurden als Referenz-Standard verwendet) ergaben sich folgende Werte:

Sensitivität: 74% (95% Konfidenzintervall (KI): 52%, 90%), Spezifität: 95% (95% KI: 82%, 99%), Diagnostische Treffsicherheit der Bestimmung von MO: 87% (95% KI: 75%, 94%).

Die quantitative Ausmessung zeigte, dass das Ausmaß der MO größer als die subendokardiale Zone mit persistierendem Hypoenhancement in der DE-MRT ist ($13,5\% \pm 5,7\%$ gegenüber $4,4\% \pm 5,1\%$ LV-Fläche, $P < 0,001$).

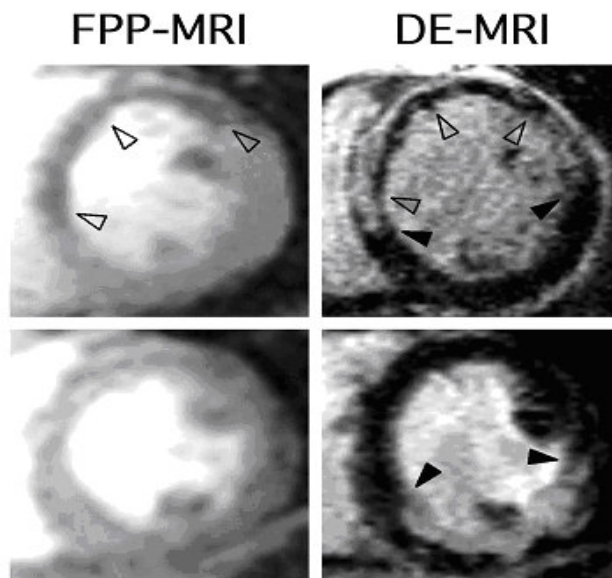


Abbildung 9: Bilder von einem *Patient mit MO* (obere Reihe) und einem *Patient ohne MO* (untere Reihe)

Bei dem Patient mit MO (obere Reihe) wird die MO im Sinne eines Perfusionsdefektes durch eine Region mit subendokardialem Hypoenhancement in der FPP-MRT (offene schwarze Pfeile) deutlich. Die DE-MRT zeigt bei dem gleichen Patient einen Bereich mit persistierendem Hypoenhancement (offene schwarze Pfeile) umgeben von einer größeren Zone mit Hyperenhancement (ausgefüllte schwarze Pfeile).

Der Patient ohne MO (untere Reihe) hat in der FPP-MRT ein homogenes Enhancement in dem Infarktgebiet in der Hinterwand, welches deutlich in der DE-MRT abgebildet wird (ausgefüllte schwarze Pfeile).

FPP-MRT-Bilder	DE-MRT-Bilder	
	Persistierendes Hypoenhancement (n = 19)	Kein persistierendes Hypoenhancement (n = 41)
MO (n = 23)	17	6
Keine MO (n = 37)	2	35

Tabelle 3: Verhältnis zwischen MO und persistierendem Hypoenhancement in der DE-MRT verglichen mit der FPP-MRT (Die Daten repräsentieren die Anzahl der Patienten).

Kappa = 0,71

4 Diskussion

Die Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten haben, können durch die FPP-MRT zum einen in eine Gruppe mit *Mikrovaskulärer Obstruktion* im Rahmen des Infarktes und zum anderen in eine Gruppe *ohne Mikrovaskuläre Obstruktion* eingeteilt werden. Zudem haben Patienten mit MO erstens größere Infarkte und zweitens eine schlechtere Koronarperfusion gemessen durch den TIMI-Fluss.

Es soll im Folgenden auf die Häufigkeit der MO bei den entsprechenden Patienten (festgestellt mittels KM-MRT) eingegangen und mit anderen Zahlen der Häufigkeit von MO, die durch andere Techniken bestimmt wurden (Koronarangiografie, Myokardiale Kontrastmittel-Echokardiographie (MKE)), verglichen werden. Ferner wird der Zusammenhang von MO und der Größe des Infarktes in Bezug auf anatomische und funktionelle Veränderungen des Herzens betrachtet. Und es werden die DE-MRT und die FPP-MRT vor dem Hintergrund diskutiert, dass sie charakteristische Bildmerkmale (Core-

Phänomen, subendokardiales Hypoenhancement) liefern, die dem behandelnden Arzt Aufschluss darüber geben, wie schwer der Herzinfarkt ist und welche Konsequenzen sich daraus für die weitere Therapie und Prognose des Patienten ergeben.

4.1 Variabilität der Häufigkeit von MO

Die Häufigkeit der MO variiert abhängig von der Technik, die verwendet wird, um einen Perfusionsdefekt nachzuweisen. Mit Hilfe der Koronarangiografie werden zum Beispiel Inzidenzzahlen von 15% bis 25% für die MO erreicht. Durch Untersuchungen mittels der MKE werden 25% bis 35% und mit der KM-MRT 25% bis 40% als Zahlen für die Häufigkeit von MO nachgewiesen. Die in dieser Arbeit genannte Zahl von 38% ist verglichen mit den Angaben in der Literatur für die KM-MRT durchaus repräsentativ²⁹. Auffällig ist, dass mit Hilfe der MKE und der KM-MRT deutlich höhere Häufigkeiten erreicht werden, als mit der Koronarangiografie. Ein Grund dafür ist sicherlich, dass die Koronarangiografie „lediglich“ einen inkompletten oder kompletten Verschluss einer infarktverursachenden Arterie visualisieren und gemäß TIMI-Grad interpretieren kann. Die Perfusionsbedingungen im Myokard können somit nicht direkt visualisiert werden, so wie dies bei der MKE und der KM-MRT der Fall ist. Hier lassen sich verschiedene Perfusionsmuster, wie das genannte persistierende Hypoenhancement umgeben von einer Zone mit Hyperenhancement oder dem „no-reflow“-Phänomen nachweisen, die den Hinweis auf eine MO geben.

Ein weiterer Grund ist die Tatsache, dass auch nach erfolgreicher Reperfusion im Rahmen einer Koronarangiografie eine Beeinträchtigung der mikrovaskulären Perfusion vorherrscht, die durch eine KM-MRT nachgewiesen werden kann³⁰. Auch die hier vorliegenden Daten bestätigen dies, denn allen KM-MRT-Untersuchungen ging eine erfolgreiche Koronarangiografie mit Wiederherstellung des koronaren Blutflusses voraus.

4.1.1 *Limitierung der Studie bei der Bestimmung der Häufigkeit von MO*

Im Rahmen dieser Studie erfolgte die Messung der infarzierten Fläche anhand drei repräsentativer Schichten. Die Bestimmung der linksventrikulären Infarktgröße bei Infarkten mit sehr großer oder sehr kleiner Ausdehnung kann somit fehlerhaft sein, da die tatsächliche Ausdehnung möglicherweise unberücksichtigt bleibt. Darüber berichten auch Choi et al.³¹, so dass sie sogar auf die Messung der linksventrikulären Infarktgröße ganz verzichten.

4.2 Zusammenhang von MO und der Infarktausdehnung

4.2.1 *Infarktausdehnung und Linksventrikuläres (LV)-Remodeling*

Schon in vorherigen Studien wurde der Zusammenhang zwischen MO und ausgedehnter myokardialer Schädigung nach EKG- und Echokardiografie-kriterien³² sowie durch quantitative Messung der Infarktgröße in MRT-Bildern erkannt^{2,6}.

Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Daten bestätigen zum einen den durch vorhergehende Studien belegten Kenntnisstand, zum anderen werden weitergehende Erkenntnisse erzielt.

Anhand quantitativer Messung der Infarktzone konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit MO eine größere Ausdehnung der Schädigung des Myokardgewebes vorliegt als bei denen ohne MO. Die Messung der Infarktgröße in den DE-MRT-Bildern ergab bei nahezu sämtlichen Patienten mit MO ein durch den Infarkt geschädigtes Areal von > 20% der LV-Fläche (siehe Abbildung 8).

Mittels der in dieser Arbeit vorgestellten Techniken der Kontrastmittel-MRT-Untersuchung bei Patienten nach einem akuten Herzinfarkt gelingt es, MO und die Größenausdehnung der myokardialen Infarzierung zu bestimmen.

Es finden bestimmte Umbauvorgänge am linken Ventrikel statt, sofern dieser durch einen Herzinfarkt in ausreichender Weise geschädigt wurde. Diese Umbauvorgänge oder auch „LV Remodeling“, sind Vorgänge innerhalb

des Herzmuskelgewebes dergestalt, dass sich die normale Architektur der einzelnen Myozyten ändert.

Durch den Verschluss einer oder mehrerer Koronararterien infolge eines Infarktes werden die nekrotisch veränderten Myozyten zunächst durch eine Art fibrinöses Gewebe ersetzt. Außerdem kommt es zu einer lokal begrenzten Entzündungsreaktion der nekrotischen Myozyten wodurch der Zelluntergang noch beschleunigt wird. Folglich resultiert aus der Proliferation von Fibroblasten eine Narbenbildung an dieser Stelle. Während dieser Umbauvorgänge ist das betroffene Areal in seiner Kontraktilität deutlich eingeschränkt und dadurch anfällig für frühzeitige grundlegende Strukturveränderungen im Sinne einer Längenzunahme der entsprechenden Segmente. Pfeffer et al. bezeichnen diese Einschränkung in der Gewebedehnbarkeit auch als Infarkt-Expansion³³.

Darüber hinaus ist bekannt, dass Infarkte, die ein großes Areal umfassen auch zu einer stärkeren Minderkontraktilität und somit zu einer allgemeinen ventrikulären Größenzunahme führen¹³. Verstärkt wird dieses Erscheinungsbild durch Infarkte, die die Herzspitze betreffen. Betrachtet man die annähernd ellipsoide Form des Ventrikels, so liegt an der Herzspitze die größte Krümmung bei der geringsten Wanddicke sowie der niedrigsten Wandspannung vor. Ein Verlust an Kontraktilität und somit eine Herzmuskeldilatation führt an dieser Stelle zu einer besonders gravierenden Änderung der Herzmuskelarchitektur im negativen Sinn²⁶. Gerber et al.¹³ zeigen zum einen, dass je nach Größe der Ausdehnung von MO das enddiastolische Volumen ebenfalls zunimmt. Zum anderen belegen sie wie zuvor Ito et al.¹⁴ und Wu et al.², dass die Größenausdehnung der MO einen direkten Effekt auf die Ausdehnung des LV-Remodeling hat. So sahen sie bei einem Infarkt mit einem Anteil der MO von 50% der infarzierten Fläche eine deutliche Reduzierung der Wandspannung im Gegensatz zu einem Infarkt, bei dem 13% der Fläche von MO betroffen waren. Auch eine Tierstudie belegt diesen Zusammenhang, dass Umbauvorgänge am linken Ventrikel im Sinne eines Remodeling stattfinden, wenn > 20% des Myokard infarktbedingt geschädigt sind¹⁴.

4.2.2 Therapieansätze

Vor dem Hintergrund der eben dargestellten Erkenntnisse ist neben der frühzeitigen Wiederherstellung des epikardialen Blutflusses eine medikamentöse Therapie notwendig, um das LV-Remodeling zu verhindern oder zumindest zu verzögern; die Sicherung der mikrovaskulären Perfusion und die Reduktion der Infarktgröße können dadurch erreicht werden³⁴.

Als mögliche Medikamente sind hier die Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten, welche die Plättchen-Aggregation hemmen sowie der ATP-sensitive Kalium-Kanal-Öffner Nicorandil, das das Vorkommen von MO mindert²⁷ und die Infarktgröße reduziert³⁵, zu nennen.

4.3 Verhältnis zwischen MO und dem persistierenden Hypoenhancement umgeben von einem Hyperenhancement

Das Vorliegen des persistierenden Hypoenhancements umgeben von einer Zone mit Hyperenhancement in der DE-MRT war bereits Gegenstand diverser Studien^{1,21}. Allgemein wird angenommen, dass es einer verschlossenen infarktverursachenden Arterie zugeordnet werden kann²¹. In unserer Datenauswertung kommen wir hingegen zu dem Ergebnis, dass ein persistierendes Hypoenhancement umgeben von einem Hyperenhancement auch bei einem geöffneten Koronargefäß vorkommt, denn alle Patienten wurden vor der Untersuchung erfolgreich revaskularisiert; die Durchblutung des vormals infarzierten Gewebes war also sichergestellt.

Die hohe Übereinstimmung zwischen MO in der FPP-MRT und dem persistierenden Hypoenhancement umgeben von einem Hyperenhancement in der DE-MRT kann darauf hindeuten, dass DE-MRT-Bilder dazu geeignet sind, die MO darzustellen. Allerdings betrug die Sensitivität der DE-MRT-Bilder lediglich 74% zum Nachweis der MO, wobei die FPP-MRT als Bezugsstandard verwendet wurde, denn bei 6 von 23 Patienten (26%) mit MO war kein persistierendes Hypoenhancement in den DE-MRT-Bildern sichtbar.

Der sichtbare Perfusionsdefekt in den FPP-MRT-Bildern im Vergleich mit dem persistierenden Hypoenhancement umgeben von einem Hyperenhancement in den DE-MRT-Bildern nimmt innerhalb von 10 Minuten nach Kontrastmittelgabe bereits ab. Die Abnahme der Ausdehnung der Zone mit persistierendem Hypoenhancement in den DE-MRT-Bildern ist ein Hinweis darauf, dass die Ränder des Perfusionsdefektes mit Kontrastmittel zunehmend ausgefüllt werden. Hierbei wirken Vorgänge wie Diffusion oder ein Restmaß an Perfusion mit.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die FPP-MRT zusätzlich zur DE-MRT durchgeführt werden sollte, um die Patienten mit MO zuverlässig zu erkennen, denn die Betrachtung der DE-MRT-Bilder bietet keine 100%-ige Sensivität zum Nachweis der MO.

4.4 Andere Techniken zur Darstellung von MO: Myokardiale Kontrast Echokardiografie (MKE) versus Kontrastmittel-MRT (KM-MRT)

4.4.1 Die Myokardiale Kontrast Echokardiografie

Neben der KM-MRT ist als weitere Darstellungstechnik des Herzens beziehungsweise des Myokards nach Herzinfarkt die MKE weit verbreitet anerkannt. Sie ist in der Lage, die koronare Mikrozirkulation und somit Perfusionsmuster innerhalb des Myokards darzustellen³⁶. Somit kann anhand der Bestimmung der myokardialen Perfusion die Infarktgröße sowie die daraus resultierenden Risiken für den Patienten abgelesen werden.

Die MKE wird zumeist im Rahmen der interventionellen Herzkatheteruntersuchung während eines akuten Infarktes, also eines Verschlusses eines oder mehrerer Koronargefäße durchgeführt. Hier werden als Kontrastmittel kleine Kügelchen, so genannte „Microbubbles“ mit einer Größe von 12µm direkt in eine Koronararterie des Patienten injiziert. Die Echokardiografiemessung erfolgt unter kontinuierlicher Injektion dieser Kontrastmittelkügelchen, so dass man auf diese Weise die MO-Größe bestimmen kann^{37,38}.

4.4.2 Vor- und Nachteile der MKE gegenüber der MRT

Bei der Auswertung der Ergebnisse zur Ermittlung der Infarktgröße ist jedoch unabhängig von der Wahl der Technik – MKE oder MRT – zu berücksichtigen, dass sich regelmäßig folgende pathophysiologischen Abläufe innerhalb der Infarktzone unabhängig von den revaskularisierenden Maßnahmen (intrakoronare medikamentöse Thrombolysen, PTCA oder Einlage eines Stents) ereignen:

Distal der Stenose beispielsweise liegen Gewebeabschnitte mit hyperämischen Regionen neben Bereichen mit „low-reflow“, „no-reflow“ oder beeinträchtigter Flussreserve vor. Der Blutfluss weist demzufolge unmittelbar nach der Reperfusion nach akutem Myokardinfarkt eine die Aussagekraft erschwerende Heterogenität auf: Zum einen ist ein so genanntes „stunned“ Myokard erkennbar – eine Region, die sowohl nekrotische als auch vitale Bereiche enthält. Daneben sind nicht nur Infarktareale mit intakter Mikrovaskulatur, aber „low-reflow“, Hyperämie und verminderter Flussreserve, sondern auch Infarktareale mit zerstörter Mikrovaskulatur und „no-reflow“ feststellbar. Diese genannten Areale variieren darüber hinaus noch zeitabhängig und größenmäßig in ihrer Ausdehnung³⁹.

Die MKE ist in der Lage, diese soeben dargestellten unterschiedlichen Perfusionen in Abhängigkeit von der Zeit darzustellen, um so die Areale mit MO (wird als Perfusionsdefekt abgebildet) von Randzonen zu diskriminieren. Allerdings unterliegt die MKE in ihrer Anwendung nicht unerheblichen Limitierungen: Für eine adäquate Darstellung der Infarktzone ist die intrakoronare Injektion von Kontrastmittelkügelchen bei dem Patienten notwendig. Eine solche Injektion kann nur im Rahmen einer invasiven Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden.

Neben diesen technischen Anforderungen ist der Zeitpunkt der MKE nicht beliebig wählbar; Dabei belegen diverse Studien^{29,30,40,41}, dass die Durchführung der MKE direkt nach der Reperfusion dazu führt, dass die Ausdehnung der MO als zu klein eingeschätzt werden kann. Der Grund dafür ist die oben genannte Hyperämie, die einen Kontrastdefekt sofort nach der Re-

perfusion nicht sichtbar werden lässt. Es wird daher empfohlen, die MKE 48 Stunden nach der Reperfusionstherapie durchzuführen^{29,42,43}.

Darüber hinaus ist die Aussagekraft der Herzechokardiografie besonders von der Qualität der Bilder und somit letztlich von der Kontrastintensität abhängig. Die Kontrastintensität wiederum wird beeinflusst von der Größe und Anzahl der sogenannten „microbubbles“. Nicht zuletzt sind auch die Erfahrung und die Geschicklichkeit des Untersuchers ausschlaggebend, der die Wahl des optimalen Settings, des richtigen Schallwinkels oder der Eindringtiefe adäquat festlegt³⁰.

4.4.3 Vorteile der KM-MRT gegenüber der MKE

Die KM-MRT hat demgegenüber kaum Einschränkungen. Sie wird im Rahmen einer gesonderten Untersuchung durchgeführt, indem das Kontrastmittel über einen peripheren venösen Zugang injiziert wird. Somit kann die KM-MRT unabhängig von einer Herzkatheteruntersuchung vorgenommen werden. Im Gegensatz zur MKE ist die MRT zudem nicht-invasiv und wird daher gut toleriert.

Ein großer Vorteil der MRT im Verhältnis zur MKE ist die Automatisierung und Standardisierung des Untersuchungsablaufes. Aufgrund der hieraus resultierenden guten Reproduzierbarkeit sind auch Untersuchungen möglich, die von weniger erfahrenen Untersuchern durchgeführt werden können. Außerdem wird zumeist eine vergleichsweise aussagekräftige Bildqualität erreicht.

Ferner ergeben sich aufgrund der vielfältigeren Wahl der Schichtebene ganz andere Möglichkeiten der Infarktbeurteilung, als dies bei der MKE der Fall ist. Regionale Wandbewegungsstörungen sowie die linksventrikuläre Funktion können mit Hilfe von Cine-Sequenzen beurteilt werden. Die Myokardperfusion kann mit der FPP-Sequenz und die Myokardnekrose mit der Delayed-Enhancement-Technik jeweils nach Kontrastmittelapplikation nachgewiesen werden. Es gelingt somit im Gegensatz zur MKE eine Visuali-

sierung und Größenbestimmung der MO als in einem nekrotischen Myokardareal.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Nichtinvasivität, die Reproduzierbarkeit der Untersuchung sowie die hohe Bildqualität mit den damit einhergehenden mannigfaltigen Aussagemöglichkeiten über die Infarktausdehnung und –beschaffenheit für den Einsatz der MRT sprechen. Diese Vorteile lassen sich mit der MKE nicht erzielen. In der Untersuchungspraxis ist daher auch die Tendenz zur Anwendung der MRT zu erkennen, die in dieser Arbeit ebenfalls favorisiert wird.

4.5 Prognose bei Patienten mit MO

Die vorliegende Arbeit liefert zwar keine Daten zur Prognose der Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt, aber mit Hilfe von Daten aus der Literatur lassen sich doch diverse prognostische Aussagen treffen. So hängt die Krankheitsentwicklung nach einem akuten MI direkt mit dem flächenhaften Ausmaß der myokardialen Schädigung während des Gefäßverschlusses zusammen². Es ist ebenfalls bekannt, dass das Vorliegen von MO unmittelbar während oder kurz nach dem eigentlichen Infarktereignis einen größeren myokardialen Schaden verursacht und somit die ventrikuläre Funktion nachhaltig schädigt¹³. Das so entstandene myokardiale Narbengewebe sowie der allgemeine Umbau der Ventrikelstruktur im Sinne des angesprochenen LV-Remodelings führen zu einer Verschlechterung der Prognose beim Patienten².

Mit der Verschlechterung der Prognose ist das Auftreten von andauernden Komplikationen nach dem Infarktereignis gemeint, die den plötzlichen Herztod, einen Re-Infarkt, einen Schlaganfall und/oder die anhaltende Herzinsuffizienz zur Folge haben können. Diese Postinfarkt-Komplikationen wurden bereits in einer Studie von Wu et al. ² festgestellt. Hiernach traten bei 5 von 11 Patienten mit MO, das heißt bei 45%, die oben genannten

Postinfarktkomplikationen auf, während sie bei Patienten ohne MO lediglich in 3 von 33 Fällen vorlagen, also eine Häufigkeit von nur 9% aufwiesen. Diese Studie von Wu et al.² zeigen auf, dass das Vorhandensein von MO mit einem signifikant höheren Risiko für den Patienten einhergeht, in den ersten 2 Jahren nach Infarkt ereignis mindestens eine der oben genannten Komplikationen zu erleiden.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Häufigkeit der MO bei Patienten mit akutem Herzinfarkt festzustellen. Aus der vorliegenden Studie, in der 60 Patienten mit akutem Myokardinfarkt einer KM-MRT-Untersuchung unterzogen wurden, können folgende Schlüsse gezogen werden:

- Patienten, die einen akuten Herzinfarkt erlitten haben, können hinsichtlich der Pathophysiologie des Infarktes mit Hilfe der FPP-MRT und der DE-MRT unterschieden werden in Herzinfarktpatienten *mit begleitender MO* und *Patienten ohne MO*. Die Häufigkeit für Patienten mit MO beträgt demnach 38%, die der Patienten ohne MO 62%.
- Neben der Interpretation von klinischen Parametern (Herzenzyme, EKG) zeigen differenzierte KM-MRT-Untersuchungen, wie etwa die DE-MRT (als T₁-gewichtete turbo FLASH-Sequenz mit einem 180°-Inversionsimpuls) oder die FPP-MRT (als T₁-gewichteten turbo-FLASH-Sequenz mit einem 90° saturation-recovery-Impuls), einige Tage nach dem Infarkt ereignis die Größenausdehnung sowie – wenn vorhanden – die MO.

Liegen alle diagnostisch relevanten Informationen vor (Enzymparameter, EKG, Koronarangiografie, KM-MRT) und ergeben sich bei der Interpretation dieser Informationen Hinweise für das Vorliegen von MO, so

kann basierend auf Angaben in der Literatur eine erweiterte aussagekräftige Prognose geäußert werden: Der Patient unterliegt in den ersten Jahren nach dem Infarkt einem erhöhten Risiko bestimmte Postinfarkt-Komplikationen zu erhalten².

6 Ausblick

Die derzeitige Herzinfarkt Diagnostik sieht die hier beschriebene KM-MRT-Untersuchung nicht routinemäßig vor. Das Vorliegen einer MO kann also lediglich vermutet werden, es kann aber nicht anhand von MRT-Bildern verifiziert und visualisiert werden.

Auch ohne diesen bildlichen Nachweis einer MO hat die derzeitige Therapie des Herzinfarktes die schnelle Lyse und die Verhinderung von Früh-/Spätkomplikationen zum Ziel. Dennoch bietet eine Erweiterung der jetzigen routinemäßigen Herzinfarkt Diagnostik um die beschriebene KM-MRT-Untersuchung neben einer verbesserten Risiko-Abschätzung eine maximale diagnostische Charakterisierung des Infarktes und davon ausgehend die Möglichkeit einer optimierten Therapie für jeden Herzinfarktpatienten.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation* 1995; 92:1117-1125
- 2 Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:765-772
- 3 Holmann ER, Van Jonbergen HPW, Van Dijkman PRM, et al. Comparison of magnetic resonance imaging studies with enzymatic indexes of myocardial necrosis for quantification of myocardial infarct size. *Am J Cardiol* 1993;71:1036-1040
- 4 Lund GK, Stork A, Saeed M et al. Acute myocardial infarction: evaluation with first-pass enhancement and delayed enhancement MR imaging compared with 201TI SPECT imaging. *Radiology* 2004; 232: 49-57
- 5 Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004; 25: 1940-1965
- 6 Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G et al. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation* 2001; 104: 1101-1107
- 7 Haase J, Bayar R, Hackenbroch M et al. Relationship between size of myocardial infarctions assessed by delayed contrast-enhanced MRI after primary PCI, biochemical markers, and time to intervention. *J Interv Cardiol* 2004; 17: 367-373
- 8 Ingkanisorn WP, Rhoads KL, Aletras AH et al. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2253-2259
- 9 Selvanayagam JB, Kardos A, Nicolson D et al. Anteroseptal or apical myocardial infarction: a controversy addressed using delayed enhancement

cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004; 6: 653-661

10 Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54:1496-1508

11 Alfayoumi F, Srinivasan V, Geller M, Gradmann A. The no-reflow phenomenon: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic approach. *Rev Cardiovasc Med* 2005 Spring; 6(2):72-83. Review

12 Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98:1006-1014

13 Summers WK, Jamiso RL. The no reflow phenomenon in renal ischemia. *Lab Invest*; 25:635-643

14 Flores J, DiBona DR, Beck CH, Leaf A. The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. *J Clin Invest* 1972; 5:118-126

15 Chaing J, Kowada M, Ames A, III, Wright RL, Majno G. Cerebral ischemia. III. Vascular changes. *Am J Pathol* 1968; 52:455-476

16 Majno G, Ames A, III, Chaing J, Wright RL. No reflow after cerebral ischemia. *Lancet* 1967; 2:569-570

17 Kowada M, Ames A, III, Majno G, Wright RL. An improved experimental method for study; cardiovascular effects and demonstration of an early vascular lesion in the rabbit. *J Neurosurg* 1968; 20:150-157

18 Wilms-Kretschmer K, Majno G. Ischemia of the skin. Electron microscopic study of vascular injury. *Am J Pathol* 1969; 54:327-343

19 Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, et al. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation* 1995; 92:1902-1910

20 Gerber BL, Rochitte CE, Melin JA, et al. Microvascular Obstruction and Left Ventricular Remodeling Early After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2000; 101:2734-2741

-
- 21 Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of the “no-reflow” phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93:223-228
- 22 Kim JK, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation* 1996; 94:3318-3326
- 23 Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* 2002; 105:224-229
- 24 Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001; 218:215-223
- 25 The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1984; 33:253-530
- 26 Kim RJ, Fieno BS, Todd B. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999; 100:1992-2002
- 27 Gerber BL, Garot, J, Bluemke DA, Wu KC. Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting improvement of regional myocardial function in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106:1083-1089
- 28 Fieno DS, Kim RJ, Chen EL, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1985-1991
- 29 Hombach V, Grebe O, Merkle N, et al. Sequele of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2005; 26:549-557

-
- 30 Taylor AJ, Al-Saadi N, Abdel-Aty H. Detection of acutely impaired microvascular reperfusion after infarct angioplasty with magnetic resonance imaging. *Circulation* 2004; 109:2080-2085
- 31 Choi CJ, Haji-Momenian S, DiMaria JM, et al. Infarct involution and improved function during healing of acute myocardial infarction: the role of microvascular obstruction. *J of Cardiovasc Magn Resonance* 2004; 6:917-925
- 32 Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation* 1995; 92:1117-1125
- 33 Pfeffer MA. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1995; 46:455-466
- 34 Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:654-660
- 35 Lund GK, Higgins CB, Wendland MF, Watzinger N, Weinmann HJ, Saeed M. Assessment of nicorandil therapy in ischemic myocardial injury by using contrast-enhanced and functional MR imaging. *Radiology* 2001; 221:676-682
- 36 Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: Part II, involving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2003; 109:310-315
- 37 Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93:1993-1999
- 38 Kaul S, Ito H. Microvasculature in Acute Myocardial Ischemia: Part I, involving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004; 109:146-149
- 39 Villanueva FS. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 90:38J-47J

-
- 40 Villanueva, Glasheen WP, Sklenar J, et al. Characterization of spatial patterns of flow within the reperfused myocardium using myocardial contrast echocardiography: implications in determining the extent of myocardial salvage. *Circulation* 1993; 88:2596-2606
- 41 Villanueva FS, Camarano GP, Ismail S, Goodman EC, Sklenar J, Kauls S. Coronary reserve abnormalities during post-infarct reperfusion: implications for the timing of myocardial contrast echocardiography to assess myocardial viability. *Circulation* 1996; 94:748-754
- 42 Ragosta M, Camarano GP, Kaul S, Powers ER, Sarembock IJ, Gimple LW. Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction. New insights using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1994; 89:2562-2569
- 43 Sakuma T, Hayashi Y, Sumii K, Imazu M, Yamakido M. Prediction of short- and intermediate-term prognoses of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:890-897

8 Danksagung

Ich danke Herrn Dr. A. Stork, Herrn PD Dr. G. Lund und Herrn Dr. P.M. Bansmann für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas. Insbesondere danke ich Herrn Dr. A. Stork für die Anregungen und konstruktive Kritik.

Herrn Prof. Dr. G. Adam danke ich für die Überlassung des Themas und die Begutachtung der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich ganz besonders bei meiner Frau, die mir mit besonderer Geduld und Ausdauer immer zur Seite gestanden hat sowie meinen Eltern, meiner Schwester und Herrn Karsten Wenke für die Unterstützung bei dieser Arbeit bedanken.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Jann Henry Gerken
Geb. datum und Ort	27.08.1976 in Zeven
Adresse	Fritschestrasse 78 10585 Berlin
Telefon	030 – 34 35 61 23
Mobil	0179 – 546 36 85
E-mail	jannhenry@web.de
Familienstand	verheiratet, keine Kinder
Nationalität	deutsch

Beruflicher Werdegang:

01.10.2005 bis heute	Assistenzarzt in der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie des Chirurgischen Zentrums des Klinikums Ernst von Bergmann in Potsdam (Dr. Rudolf Schulz)
01.12.2003 – 30.09.2005	Arzt im Praktikum bzw. Assistenzarzt

	in der Chirurgischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Harburg (PD Dr. Debus)
	➤ Tätigkeit in der Unfall- und Wiederherstellungschirurgie sowie in der Allgemein- und Gefäßchirurgie
16.06.2003 – 15.10.2003	3. Tertial des Praktischen Jahres in der Chirurgischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Altona
	➤ Tätigkeit in der Unfall- und Wiederherstellungschirurgie sowie in der Allgemein- und Gefäßchirurgie
24.02.2003 – 15.06.2003	2. Tertial des Praktischen Jahres in der Medizinischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Altona
	➤ Tätigkeit in der Kardiologie sowie in der Gastroenterologie
04.11.2002 – 21.02.2003	1. Tertial des Praktischen Jahres als Unterassistent in der Klinik und Poliklinik für orthopädische Chirurgie am Inselspital in Bern, Schweiz (Prof. Dr. Ganz)
Studienbegleitende Famulaturen:	
12.02.2001 – 13.03.2001	Famulatur in der Orthopädischen-Rheumatologischen Tagesklinik der Deutschen Fachärzte Gemeinschaft in Denia, Spanien (Dr. Wackerhagen)
18.09.2000 – 17.10.2000	Famulatur in der Chirurgischen

	Klinik und Chirurgischen Poliklinik der Ludwig-Maximilian-Universitätsklinik-Innenstadt in München (Prof. Dr. Mutschler)
07.02.2000 – 07.03.2000	Famulatur in der Chirurgie/ Unfallchirurgie des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg Barmbek (Dr. Hempel)
20.07.1999 – 27.08.1999	Famulatur auf der Orthopädie-Station des Bundeswehrkrankenhauses Hamburg (Dr. J. Niehaus)
Ausbildung und Schule:	
Oktober 2004	Erteilung der Approbation als Arzt
November 2003	Abschluss des Studiums mit der Ärztlichen Prüfung und der Erlaubnis für die Tätigkeit als Arzt im Praktikum
April 1997 – November 2003	Studium der Humanmedizin an der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf
Juli 1996 – April 1997	Grundausbildung in Hildesheim, anschließend Grundwehrdienst im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
Juni 1996	Abitur, Eichenschule Scheeßel
1987 bis 1996	Besuch des Gymnasiums Eichenschule Scheeßel

Dissertation, Veröffentlichungen, Fortbildungen:

Dissertation	„Die Mikrovaskuläre Obstruktion nach akutem Myokardinfarkt – Häufigkeit, Korrelation mit klinischen Parametern und Bildgebungsmerkmale in der Kontrastmittel-MRT“
Veröffentlichung	„Acute Myocardial Infarction: Evaluation with First-Pass Enhancement And delayed Enhancement MR Imaging compared with ²⁰¹ Tl SPECT Imaging“, in: Radiology 2004; 232:49-57
Vorträge	„Primäre Rekonstruktion der lateralen Femurkondyle mittels autologer Patella bei komplexer destruierender Knieverletzung“; 15. Sommertagung der Berliner Chirurgischen Gesellschaft, Vereinigung der Chirurgen Berlin und Brandenburgs; September 2006
April 2005	Erwerb der „Fachkunde Rettungsdienst“
März 2004	Fortbildungsveranstaltung für Ärzte im Praktikum ➤ Inhalte: 16 Std. Röntgenkurs Ethik- und Berufsrecht Notfallmedizin Krebsregister Gesundheitswesen

Zusatzqualifikationen:

EDV-Kenntnisse	Gute Kenntnisse in MS Word, Excel und Powerpoint sowie in SAP und der Internet-Nutzung Grundkenntnisse in der Kodierung von Diagnosen und Prozeduren im DRG-System
Sprachen	Englisch (fließend in Wort und Schrift) Französisch (Basis → 6 Jahre Schulfranzösisch)
Führerschein	Klasse 3

Hobbys:

Sport, Reisen, Lesen

Berlin, 11. Mai 2007

Jann Henry Gerken

10. Erklärung

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.

Jann Henry Gerken