

Aus dem Universitären Herzzentrum Hamburg GmbH  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Klinik und Poliklinik für Kardiologie / Angiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Th. Meinertz

**Vorhersagbarkeit der segmentalen Myokarderholung nach  
akutem Myokardinfarkt durch Dobutamin Stress- MRT des  
Herzens.**

*Promotion*

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von  
Markus Bavastro  
Hamburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am 21.07.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Th. Meinertz

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. H.G. Lund

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. M. Fiege

# INHALTSVERZEICHNIS

---

## INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Arten der Gewebeschädigung bei Myokardinfarkt</b>	<b>4</b>
1.1.1 Stunning	5
1.1.2 Hibernation	5
1.1.3 Short-Term Hibernating Myocardium	6
1.1.4 Chronic Hibernating Myocardium	7
<b>1.2 Klinische Bedeutung</b>	<b>7</b>
1.2.1 Klinische Bedeutung und bisherige Methoden der Diagnostik	7
1.2.2 Magnetresonanztomographie	9
1.2.3 Dobutamin Stress-MRT	10
1.2.4 Delayed Enhancement	12
<b>1.3 Fragestellung</b>	<b>13</b>
<b>1.4 Magnetresonanztomographie</b>	<b>13</b>
<b>1.4.1 Physikalische Grundlagen:</b>	<b>13</b>
1.4.2 Spin-Echo Sequenz:	16
1.4.3 Gradienten-Echo Sequenz	17
1.4.4 Cine-MRT des Herzens	18
1.4.5 True-FISP Sequenz	19
1.4.6 FLASH Sequenz	20
<b>2. Patienten und Methoden</b>	<b>21</b>
<b>2.1 Patienten</b>	<b>21</b>
<b>2.2 Durchführung</b>	<b>22</b>

# INHALTSVERZEICHNIS

---

2.2.1 Koronarangiographie	22
2.2.2 Magnetresonanztomographie	23
<b>2.3 Auswertung</b>	<b>25</b>
2.3.1 Auswertung der Cine-Sequenzen	25
2.3.2 Definition der Wandbewegungsstörung und Myokarderholung	28
<b>2.4 Statistische Methoden</b>	<b>29</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>30</b>
<b>3.1 Patienten</b>	<b>30</b>
3.1.1 Charakteristik	30
3.1.2 Koronarbefunde	31
<b>3.2 Magnetresonanztomographie</b>	<b>32</b>
3.2.1 Segmente	32
3.2.2 Systolische Wandverdickung unter inotroper Stimulation	34
3.2.3 Zusammenhang zwischen Wandverdickung unter Dobutamin und Myokarderholung bei Follow-Up	37
<b>4. Diskussion</b>	<b>40</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>46</b>
<b>6. Literatur</b>	<b>47</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>54</b>
<b>7.1 Tabellenverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>7.2 Abbildungsverzeichnis</b>	<b>55</b>
<b>7.3 Danksagung</b>	<b>56</b>
<b>7.4 Lebenslauf</b>	<b>57</b>
<b>7.5 Erklärung</b>	<b>58</b>

## INHALTSVERZEICHNIS

---

### *Abkürzungsverzeichnis*

---

DE	Delayed Enhancement
DSMR	Dobutamin Stress-MR
MR / MRT	Magnetresonanztomographie
FU	Follow-Up
BL	Baseline
SWT	systolische Wandverdickung (Systolic Wall Thickening)
WBS	Wandbewegungsstörung
TIMI	Thrombolysis in Myocardial infarction
LAD	left anterior descending artery
RCA	right coronary artery
KHK	Koronare Herzkrankheit
CFX	circumflex artery
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
SVES	Supraventrikuläre Extrasystolen
EF	Ejektionsfraktion
LV	Linker Ventrikel oder links-ventrikulär

---

# 1. EINLEITUNG

---

## 1. EINLEITUNG

### *1.1 Arten der Gewebeschädigung bei Myokardinfarkt*

Im Rahmen eines Myokardinfarkts kommt es aufgrund einer akuten Durchblutungsstörung, meist durch den Verschluss einer Koronararterie, in dem minderperfundierten Versorgungsgebiet des verschlossenen Gefäßes zu einer mangelnden Sauerstoffversorgung und infolgedessen im Verlauf zu einem Mangel an energiereichen Substraten. Dies resultiert in einer zunächst reversiblen Funktionseinschränkung im Sinne einer lokalen Wandbewegungsstörung. Bei längerem Bestehen der Minderperfusion bilden sich Nekrosen aus und es kommt zu einer irreversiblen Funktionseinschränkung.

Während der akuten Phase kann die Entstehung einer irreversiblen Funktionstörung aufgrund von Nekrosen durch Reperfusion mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA), Lyse-Therapie oder Bypass-Chirurgie aufgehalten werden. Hier nimmt man ein Zeitfenster von max. 12 h an, um die Entstehung von Nekrosen zu verhindern [38]]. Je früher die Revaskularisierung stattfindet, desto besser ist die Prognose [54].

Eine akute oder chronische Ischämie geht mit der gleichzeitigen Ausbildung von irreversibel infarziertem Myokard und reversibel geschädigtem aber noch vitalem Myokard einher. Das noch vitale Myokard unterteilt man in Stunned und Hibernating Myokard, welche beide im Anschluss erläutert werden. Es ist nicht ganz klar, ob diese beiden Formen ein kontinuierliches Spektrum darstellen, oder zwei verschiedene Entitäten sind [29].

# 1. EINLEITUNG

---

## 1.1.1 *Stunning*

Je nach Ausmaß des Infarktareals, dem Erfolg einer Reperfusionstherapie (mittels PTCA, Lyse-Therapie oder Bypass- Chirurgie) und der Versorgung des Infarktgebietes über Kollateralen kann die Zellschädigung reversibel sein oder persistieren (das Myokard infarziert). Die Erholung der kontraktilen Funktion von reversibel geschädigtem Myokard geschieht seltener direkt nach Reperfusion, sondern häufig erst mit beachtlicher Verspätung, wobei das noch funktionsgestörte aber reperfundierte Myokard als „stunned“ (=betäubt) bezeichnet wird [14] (s. Tabelle 1). Die Pathogenese des myocardial Stunning ist bis heute nicht ganz klar. Es existieren zwei Theorien. Die erste postuliert eine verminderte Kontraktilität aufgrund von oxidativem Stress aus der Regeneration von oxidativen Metaboliten [10;11]. Die zweite Theorie beschreibt eine Entkoppelung von Signal und Kontraktion durch eine gestörte Calcium-Homöostase, speziell durch eine Dysfunktion des endoplasmatischen Retikulums [11]. Die zwei Theorien müssen sich nicht ausschließen und könnten beide an der Pathophysiologie des Stunning beteiligt sein [11;29;64].

## 1.1.2 *Hibernation*

Vom Myocardial Stunning nach Reperfusion ist die Funktionsstörung des Myokards bei chronischer Verminderung des Blutflusses in den versorgenden Koronargefäßen abzugrenzen. Das Myokard ist in seiner Funktion eingeschränkt, jedoch grundsätzlich als vital zu betrachten und kann nach Reperfusion seine Funktion wiederherstellen. Rahimtoola bezeichnete dies als Myokard im Winterschlaf: Hibernation [45]. Tabelle 1 zeigt die Unterschiede der verschiedenen Formen auf.

Die einzige Therapie des Hibernating Myocardiums ist die Reperfusion [54]. Trotz einer erfolgreichen Reperfusionstherapie kann die Erholungszeit dieses Gewebes Monate betragen [17;60].

# 1. EINLEITUNG

---

**Tabelle 1:** Charakteristische Merkmale von akuter Ischämie, Stunning und Hibernation. (nach [28;40])

	Akute Ischämie	Stunning	Hibernation
Ventrikelfunktion	↓	↓	↓
Koronarer Blutfluss	↓↓	→ / ↑	↓
Dauer	Minuten - Stunden	Stunden - Tage	Stunden - Monate
Prognose	Infarkt bei Persistenz	Erholung	Erholung

Man kann zwei Formen der Hibernation unterscheiden:

### 1.1.3 Short-Term Hibernating Myocardium

In den ersten Stunden während einer akuten Ischämie bildet sich proportional zur verminderten Durchblutung eine verminderte Kontraktilität des Myokards aus. Dies nennt man auch Perfusions-Kontraktions-Gleichgewicht als Merkmal des Short-Term Hibernating Myokards. Es kommt zu einer Erholung des initial beeinträchtigten Stoffwechsels im betroffenen Areal, messbar an einem Abfall der Laktatproduktion, des coronarvenösen pCO<sub>2</sub>, einem Wiederanstieg des coronarvenösen PH- Wertes und einem Anstieg des myokardialen Kreatinphosphatgehaltes.

Bleibt die Ischämie länger bestehen, so nimmt nach ca. 12- 24 Stunden die kontraktile Funktion und der myokardiale O<sub>2</sub>- Verbrauch weiter ab bei unveränderten Perfusionsverhältnissen. Es entsteht jetzt ein Perfusions-Kontraktions-Ungleichgewicht, dafür stellt sich ein Metabolismus-Kontraktions-Gleichgewicht ein.

Das Gleichgewicht zwischen Energieangebot und Energiebedarf ist labil: Findet eine weitere Reduktion der Durchblutung oder eine kontinuierliche inotrope Stimulation statt, so wird die Ausbildung des Hibernating Myocardiums verhindert und das Myokard infarziert [45;54;55].



# 1. EINLEITUNG

---

## 1.1.4 *Chronic Hibernating Myocardium*

Dies ist ein klinisch definierter Zustand andauernder Myokard- Dysfunktion bei chronischer Minderdurchblutung, der sich nach Reperfusion bessert. Pathophysiologisch wird eine protektive Funktionseinschränkung mit resultierendem verminderten O<sub>2</sub>- Verbrauch diskutiert. Dies kann auch durch eine Episode kurz andauernder ischämischer Ereignisse hervorgerufen werden („ischemic preconditioning“) [54].

Histologisch finden sich dabei bereits erste Veränderungen im Sinne einer vermehrten Apoptose, einer Zunahme von kollagenem Gewebe und einer Myofibrillen- Reduktion. Hier benötigt die vollständige Erholung Monate [54].

## 1.2 *Klinische Bedeutung*

### 1.2.1 *Klinische Bedeutung und bisherige Methoden der Diagnostik*

Belastbarkeit, Überlebensdauer und Lebensqualität von Infarktpatienten ist abhängig vom Erhalt der linksventrikulären Funktion [59], welcher daher primäres Ziel der Akuttherapie ist. Für die Planung einer adäquaten Langzeittherapie ist es von entscheidender klinischer Bedeutung, vitales Myokard und irreversibel geschädigtes Myokard nichtinvasiv zu differenzieren und zu identifizieren, bevor man die Patienten den Risiken eines invasiven Eingriffs aussetzt [4;12;13;16;21;26]. Auch nach erfolgter Reperfusion ist die verlässliche Identifizierung des Stunned Myocardiums und Unterscheidung von nekrotischem Gewebe zur Prognoseabschätzung, weiteren Therapieplanung und Patientenführung von Bedeutung [64].

Obwohl Daten von randomisierten, klinischen Studien noch ausstehen, konnte in den letzten 2 Jahrzehnten für Patienten mit revaskularisiertem vitalem

# 1. EINLEITUNG

---

Myokard eine deutliche Verbesserung der LVEF und der Symptome einer Herzinsuffizienz sowie der Prognose gezeigt werden. Hingegen zeigte sich bei Patienten ohne vitales Myokard keine Verbesserung der myokardialen Funktion und Prognose nach Revaskularisation [48].

Patienten mit fortgeschrittener KHK und eingeschränkter LV- Funktion (EF < 35%) sowie mittels FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) identifiziertem, vitalem Myokard weisen eine geringere perioperative Ereignisrate und eine höhere 1-Jahres Überlebensrate auf als Patienten ohne vitales Myokard [22]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit zeigte sich für Patienten mit schwerer KHK und eingeschränkter LV- Funktion mit vitalem Myokard nach invasiver Revaskularisation eine geringere Langzeit-Komplikationsrate von 10%, wohingegen Patienten mit rein medikamentös-konservativer Therapie eine Komplikationsrate von 40% aufwiesen. Komplikationen waren unter anderem Herz-Kreislauf-Stillstand und kardiopulmonale Reanimation, Herzinfarkt, Tod, Katecholaminpflichtigkeit, Aufenthalt auf der Intensivstation sowie ein Low-Cardiac-Output Syndrom. Patienten ohne Nachweis von vitalem Myokard profitieren hingegen nicht von einer Revaskularisierung und zeigen eine gleichwertige Komplikationsrate von ca. 17% in den beiden Therapiegruppen [48].

Zur Identifikation von vitalem Myokard werden verschiedene Methoden angewendet. Als Standardverfahren etablierten sich in den 1980er Jahren nuklearmedizinische Verfahren wie die MIBI-Szintigraphie zum Nachweis der erhaltenen Durchblutung und die FDG-PET zur Beurteilung der erhaltenen Stoffwechselaktivität. Für die Vorhersage der Myokarderholung nach Revaskularisierung bei Patienten mit chronischer KHK werden hier eine Sensitivität von 88-93% und Spezifität von 58-73% angegeben [8;9;64].

Die nuklearmedizinischen Methoden sind aufgrund ihrer hohen Ausrüstungs- und Betriebskosten nicht überall verbreitet und mit den Problemen der Gewinnung und Lagerung sowie den Nachteilen der Verabreichung von radioaktiven Markern behaftet. Des Weiteren sind sie

# 1. EINLEITUNG

---

aufgrund der Strahlenbelastung für Verlaufsuntersuchungen nicht gut geeignet [64].

Auch die Dobutamin Stress-Echokardiographie zum Nachweis einer passageren Verbesserung der linksventrikulären Kontraktion ist seit den 90'er Jahren ein gut etabliertes Verfahren zur Vitalitätsdiagnostik [1;5;12;18;43;58;60]. Sie zeichnet sich besonders durch niedrige Kosten und eine hohe Verfügbarkeit aus. In einer gepoolten Analyse konnten eine kumulative Sensitivität und Spezifität von 81% und 80% für die Vorhersage der Erholung der kontraktile Dysfunktion für die Dobutamin Stress-Echokardiographie gezeigt werden [8]. Neben der Dobutamin Stress-MRT ist dieses Verfahren daher heute Mittel der ersten Wahl zur Vitalitätsdiagnostik in den meisten Krankenhäusern [48].

Trotz der weiten Verbreitung und hohen Sensitivität und Spezifität hat auch die Stress-Echokardiographie entscheidende Nachteile und Limitationen:

- 10%-15% der Patienten sind aufgrund schlechter Bildqualität nicht diagnostizierbar [37;48].
- Gute Bildqualität ist nur nach langer Trainingszeit des Untersuchers erzielbar und bleibt abhängig vom Untersucher [37].
- Hohe Interobserver-Variabilität [64].
- Die Reproduzierbarkeit ist niedrig[37].
- Je größer das Ausmaß der regionalen und globalen Dysfunktion des linken Ventrikels, desto schlechter ist die diagnostische Genauigkeit. [64]

## *1.2.2 Magnetresonanztomographie*

In den letzten 20 Jahren kam mit der Verbreitung der MRT die Idee auf, die kardiale Funktion in einem Untersuchungsgang („one-stop-shop“) umfassend und befriedigend mittels der MRT abklären zu können. Neben der fehlenden Strahlenbelastung ist diese Idee mit ein Grund, dass in vielen

# 1. EINLEITUNG

---

Arbeiten intensiv an diesem Ziel gearbeitet wurde und wird. So lassen sich mittels MRT nach einem Infarkt Komplikationen wie Ventrikel- und Septumruptur, Aneurysmata, Thromben und Vitien-Erkrankungen ausschließen. Auch die Koronaranatomie lässt sich darstellen und Blutfluss- und Perfusionsparameter können bestimmt werden. Nicht zuletzt wird das Myokard visuell dargestellt, so dass Fragen zu Morphologie, Myokardmasse und Ventrikelvolumen beantwortet werden können. Mithilfe der Cine-MRT kann der gesamte Kontraktionszyklus des Herzens erfasst werden, so dass Bewegungsanomalien und Wandbewegungsstörungen dargestellt werden können. Unter Zuhilfenahme von Kontrastmittel lässt sich ein Infarkt direkt visualisieren (Delayed Enhancement) und auch kontraktile Reserve lässt sich mittels Dobutamin Stress-MRT zur Darstellung bringen [28;37;41;50].

Die beiden letztgenannten Methoden finden in der vorliegenden Arbeit Anwendung.

## *1.2.3 Dobutamin Stress-MRT*

Aufgrund der sehr guten Abgrenzbarkeit von epi- und endokardialen Grenzen in der MRT ist eine sehr genaue Bestimmung der Wanddicken möglich [23;28;37;64]. Es konnte gezeigt werden, dass die Messung der systolischen Wandverdickung sensitiver als die Bewegungsanalyse des Myokards ist, wenn es um die Detektion von dysfunktionellem Myokard geht [23].

Die kontraktile Funktion des Stunned und Hibernating Myocardiums lässt sich durch kurzfristige inotrope Stimulation mit Dobutamin verbessern und somit von infarziertem Myokard unterscheiden, in welchem eine Funktionserholung nicht mehr möglich ist. Dobutamin gelangt beim hibernierenden Myokard über eine noch ausreichende Restperfusion und beim Stunned Myocardium über die wiederhergestellte Perfusion in die kontraktionsgestörten Areale und stimuliert die noch vitalen Reserven [4;43;51;52;54]. Die hierbei rekrutierbare noch erhaltene Funktion wird als kontraktile Reserve bezeichnet. Sie ist definiert als

# 1. EINLEITUNG

---

die Verbesserung der Kontraktion nach inotroper Stimulation im Vergleich zur Kontraktion in Ruhe.

Die inotrope Stimulation geschieht auf Kosten der Stoffwechsellagerung und legt somit eine anaerobe Energiebereitstellung nahe [54]. Diese ist jedoch limitiert, so dass sich in höheren Dosierungen von Dobutamin nach repetitiver Gabe wieder abnormale Wandbewegungsstörungen fanden [42;64]. Auch perfusionslimitierende Gefäßstenosen führen nach höheren Dobutamin-Dosen zu einer sekundären Abnahme der kontraktilen Reserve. Diese biphasische Kontraktionsantwort ist ein sehr guter Prädiktor der Myokarderholung [48].

Dobutamin wirkt in niedriger Dosierung vor allem über die  $\beta_1$ -Rezeptoren positiv inotrop. In höheren Dosierungen treten auch positiv chronotrope und arrhythmische Effekte in den Vordergrund [25]. Es zeichnet sich durch eine geringe Rate an Nebenwirkungen und eine hohe Sicherheit aus, bedingt durch die gute Steuerbarkeit bei einer Halbwertszeit von ca. 2 min. Mertes et.al. zeigten in einer Übersichtsarbeit [34] an 1118 Patienten mit chronischer Koronarinsuffizienz bis zu einer Dosierung von 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  die Nebenwirkungen auf. In keinem Fall kam es zu schwerwiegenden Komplikationen mit Todesfolge, erneutem Myokardinfarkt, Embolien oder persistierenden Kammertachykardien. Die häufigsten Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

In Anlehnung an die Dobutamin Stress-Echokardiographie wurde das Verfahren auf die MRT übertragen. Baer et. al. [4] zeigten eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 94% für die Vorhersage der funktionellen Erholung in chronisch infarziertem Myokard, gegenüber 84% und 81% bei der Echokardiographie (s. oben). Auch der Vergleich mit der FDG-PET bescheinigte der Stress-MRT eine hohe Genauigkeit für die Identifizierung von vitalem Myokard und der Vorhersage der funktionellen Erholung [53]. Die Interstudien-Reproduzierbarkeit der quantitativen Parameter für die Bestimmung der myokardialen Funktion ist hoch [41] und die Inter-Observer-Variabilität ist sehr gut [57].

# 1. EINLEITUNG

**Tabelle 2:** Häufigste Nebenwirkungen der Dobutamin Stress-Untersuchung bei chronischer Koronarinsuffizienz.

Mertes et.al.[34] 1118 Patienten	Nebenwirkungen		Poldermans et. al.[44] 200 Patienten
Angina Pectoris	19%	Angina Pectoris	9%
VES	15%	Herzrhythmusstörungen	2%
SVES	8%	ST- Senkungen	2%
Übelkeit	8%	Hypotonie	1%
Angst	6%		
Kopfschmerzen	4%		
Zittern	4%		
Temporäre Tachykardie	3,5%		
ST- Senkungen	1%		
Vorhofflimmern	0,6%		
Vorhofflattern	0,1%		

## 1.2.4 Delayed Enhancement

Nach Gabe von Gadolinium DTPA als Kontrastmittel erfolgt in infarziertem Myokard eine verspätete Aufnahme und eine verzögerte Abgabe des Kontrastmittels. Obwohl der Mechanismus dieses Phänomens nicht abschließend geklärt ist, kann man doch davon ausgehen, dass diesem vermutlich ein gestörter Ein- und Auswaschmechanismus im Infarktgebiet, eine veränderte Funktion der Zellmembran sowie ein vergrößerter Extrazellulärraum aufgrund von interstitiellem Ödem oder Narbengewebe aufgrund chronischer Infarzierung zugrunde liegt [50]. Unabhängig von diesem Mechanismus konnte ein enger Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Delayed Enhancement und avitalem Myokard gezeigt werden. Die Bestimmung des Delayed Enhancement führt im histologischen Vergleich postmortem zu einer leichten Überschätzung des Infarktareals um etwa 9-12% [24;27;49].

Ca. 5-10 min nach Kontrastmittelinjektion lässt sich akut und chronisch infarziertes Myokard über eine erhöhte Signalintensität in der MRT lokalisieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Abwesenheit von Delayed Enhancement für die Definition der gesunden Referenzsegmente verwendet.

# 1. EINLEITUNG

---

## 1.3 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluierung der Vorhersagbarkeit der segmentalen Myokarderholung nach erstmaligem akutem Myokardinfarkt. Mittels Dobutamin Stress-MRT des Herzens soll die kontraktile Reserve in Stunned Myocardium mobilisiert werden und ihre Aussagekraft in Bezug auf die Myokarderholung überprüft werden. Es sollen verschiedene Schwellenwerte der Wandverdickung unter inotroper Stimulation für die beste Vorhersagekraft der Myokarderholung bestimmt werden. Hierbei soll auf einer individuellen Basis die anatomische Konfiguration des Myokards berücksichtigt werden.

Es gibt bisher nur 2 Arbeiten mit jeweils 23 Patienten, die die Vorhersagbarkeit der funktionellen Myokarderholung nach Reperfusion in akut infarziertem Myokard mittels der Dobutamin Stress-MRT zum Inhalt haben [30;36]. Im Unterschied zu diesen beiden Arbeiten soll in der vorliegenden Arbeit ein deutlich grösseres Patientengut betrachtet, und die inotrope Stimulation mittels Dobutamin bis in höhere Dosierungsstufen geprüft werden.

## 1.4 Magnetresonanztomographie

### 1.4.1 Physikalische Grundlagen:

Grundlage der Magnetresonanztomographie (MRT) 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 ein magnetisches 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 ( $^1\text{H}$ )

# 1. EINLEITUNG

---

verwendet, welche sich überall in größeren Mengen im menschlichen Körper finden.

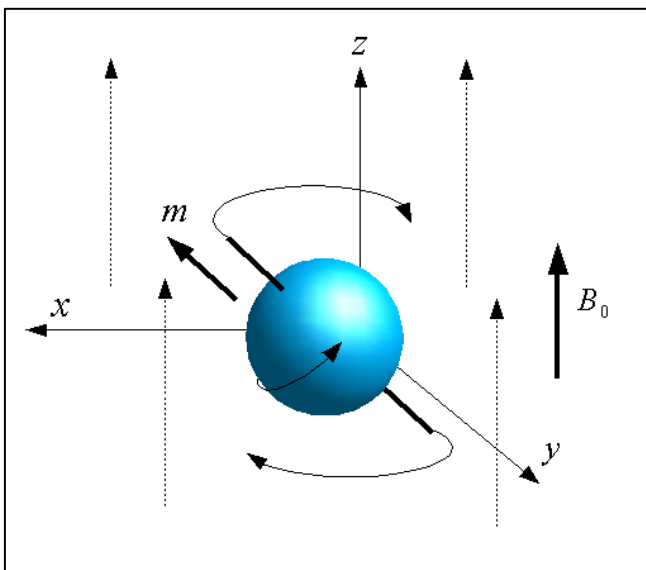
Normalerweise sind die Achsen der einzelnen Spins ungeordnet im Raum ausgerichtet. Durch Anlegen eines äußeren Magnetfeldes ( $B_0$ ) (siehe Abbildung 1) richten sich die Spinachsen zu dem angelegten Magnetfeld aus und rotieren wie ein Kreisel um die Achse des äußeren Magneten (entspricht üblicherweise 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 ( $\omega$ ). Sie ist proportional zu der Stärke des angelegten externen Magnetfeldes nach der Formel:

$$\omega = \gamma * B_0$$

mit  $\gamma$  = gyromagnetisches Verhältnis, für Wasserstoff- Protonen 42,5 MHz/T.

Die Feldstärke des angelegten Magnetfeldes beträgt üblicherweise zwischen 1 und 1,5 Tesla (1 Tesla = 20.000-fach das Magnetfeld der Erde).

Die Spins können sich parallel (Pfeilspitze des Pfeils  $M$  in Abbildung 1) 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 sogenannte Längsmagnetisierung.



**Abbildung 1:**  
Veranschaulichung eines Protons.

$m$ =Spinachse,  $B_0$ =angelegtes Magnetfeld, die geschwungenen Pfeile stellen die Präzessionsbewegung dar, welche mit der Larmorfrequenz um die Achse Z rotiert.



# 1. EINLEITUNG

---

Durch Einstrahlen eines Hochfrequenzmagnetfeldes senkrecht zur z-Achse ( $90^\circ$  RF-Impuls) können Protonen, die dieselbe Larmorfrequenz wie der RF-Impuls haben, vom parallelen in den energetisch höheren antiparallelen Zustand überführt werden. Hierdurch wird der magnetische Summen-Moment der Kerne um  $90^\circ$  in die Transversalebene (x,y- Ebene) gekippt und alle Kerne in die selbe 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) 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 Messsequenzen erlauben wegen des stärkeren Signals eine bessere Ortsauflösung, aber einen geringeren Gewebekontrast als  $T_2$ -gewichtete Bilder.

# 1. EINLEITUNG

---

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 Repititionszeit (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 sogenannte Fourier-Transformation die Bildmatix errechnet werden.

Die Erstellung eines MR- 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.

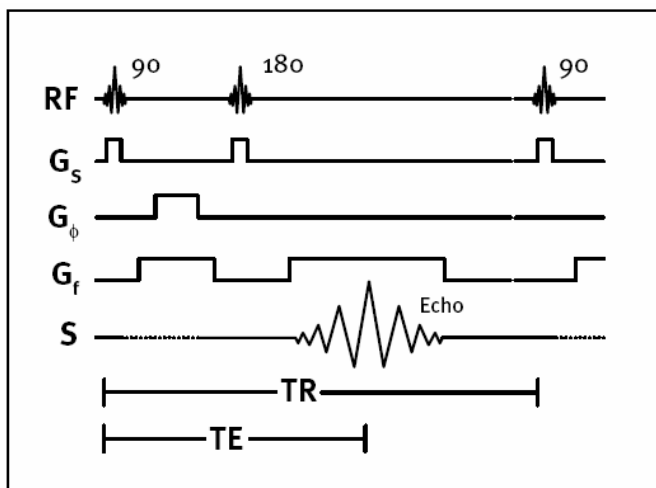
## 1.4.2 Spin-Echo Sequenz:

Diese Sequenz war jahrelang der Standard für alle MR Untersuchungen und ist auch heute noch für viele Fragestellungen in Anwendung. Sie birgt jedoch den Nachteil, dass sie sehr zeitaufwändig ist (in der klassischen Form).

# 1. EINLEITUNG

Bei klassischen Spin-Echo Sequenzen wird anschließend an den schichtselektiven  $90^\circ$  RF Impuls nach einer Zeit  $TE/2$  ein schichtselektiver  $180^\circ$  RF Impuls eingestrahlt (siehe Abbildung 2). Hierbei werden die Vorzeichen der Phasendifferenz umgekehrt und es lässt sich nach der Zeit  $TE$  ein an- und wieder abfallendes Echo als Signal messen, da die Spins zum Zeitpunkt der Messung wieder in Phase sind. Folgt auf den Ersten noch ein weiterer  $180^\circ$ -Impuls nach einer Zeit  $t = n \cdot TE$  während der Relaxationszeit  $T_2$ , so wiederholt sich der Vorgang der Dephasierung und Refokussierung und es entsteht ein erneutes Spin-Echo (Multi-Echo-, Turbo-, oder Fast-Spinecho-Technik).

Mit dieser Sequenz lässt sich die Feldinhomogenität des äusseren Magnetfeldes minimieren. Bei geeigneter Wahl von  $TR$  und  $TE$  lassen sich  $T_1$  bzw.  $T_2$ -gewichtete Bilder erstellen.



**Abbildung 2:** Spin-Echo Sequenz.

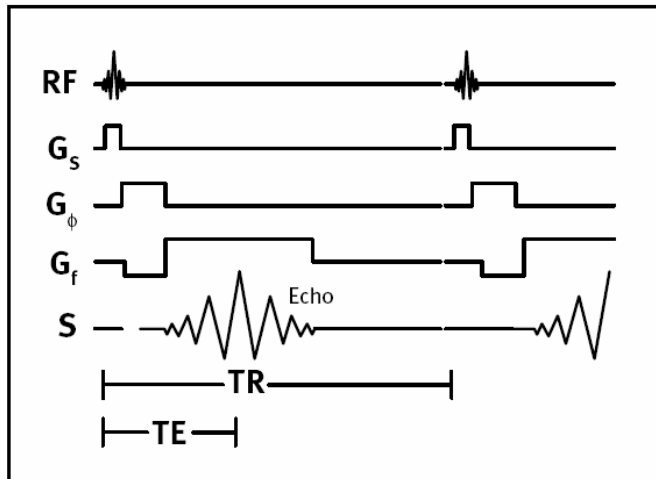
RF: Hochfrequenzimpulse  
 $G_s$ : Schichtselektionsgradient  
 $G_\phi$ : Phasenkodiergradient  
 $G_f$ : Frequenzkodiergradient  
 $S$ : ausgelesenes Signal  
 $TE$ : Zeit bis zum Auslesen  
 $TR$ : Repetitionszeit bis zum wiederholen des Sequenzablaufs.  
(nach [46])

## 1.4.3 Gradienten-Echo Sequenz

Bei der Gradienten-Echo Sequenz erfolgt nach dem RF-Impuls die Anlage einer bipolaren Gradientenstruktur, welche sich im einfachsten Fall auf den Frequenzkodiergradienten beschränkt (siehe Abbildung 3). Durch die initiale negative Polarität des Gradienten entsteht eine Dephasierung welche durch einen nachfolgenden positiven Gradienten wieder in Phase gebracht wird.

# 1. EINLEITUNG

Dabei entsteht ein Gradienten-Echo, welches als Signal empfangen wird. Auf einen  $180^\circ$  Refokussierungsimpuls wird hier zur Echoerzeugung also verzichtet, was die Verkürzung der TR erlaubt und damit schneller Akquisitionszeiten ermöglicht. Um den bei kürzerer TR auftretenden Sättigungsartefakten vorzubeugen, werden Auslenkungswinkel unter  $90^\circ$  verwendet.



**Abbildung 3:** Gradienten-Echo Sequenz

RF: Hochfrequenzimpulse  
 $G_s$ : Schichtselektionsgradient  
 $G_\phi$ : Phasenkodiergradient  
 $G_f$ : Frequenzkodiergradient  
S: ausgelesenes Signal  
TE: Zeit bis zum Auslesen  
TR: Repetitionszeit bis zum Wiederholen des Sequenzablaufs. (nach [46])

## 1.4.4 Cine-MRT des Herzens

Das Herz beschreibt in seiner Funktion eine periodische, gleichförmige Bewegung. Um die Herzbewegung zu visualisieren müssen Aufnahmen aus mehreren Herzphasen akquiriert werden. Die angestrebte, zeitliche Auflösung sollte hierbei unter 50 ms liegen. Ein RR-Interval reicht selbst bei schnellster Bildgebung nicht aus, um genügend Phasen mit auch ausreichender räumlicher Auflösung zu messen. Daher müssen Daten aus derselben Phase (d. h. gleicher zeitlicher Abstand zur R-Zacke) mehrerer Herzzyklen zu einem Phasenbild beitragen. Die Sequenz läuft also über mehrere Herzzyklen, wobei die Dauer letztlich von der geforderten zeitlichen und räumlichen Auflösung abhängt. Zur Erstellung solcher Aufnahmen ist die genaue Kenntnis des Herzzyklus des Patienten notwendig, weshalb während der Messung ein EKG-

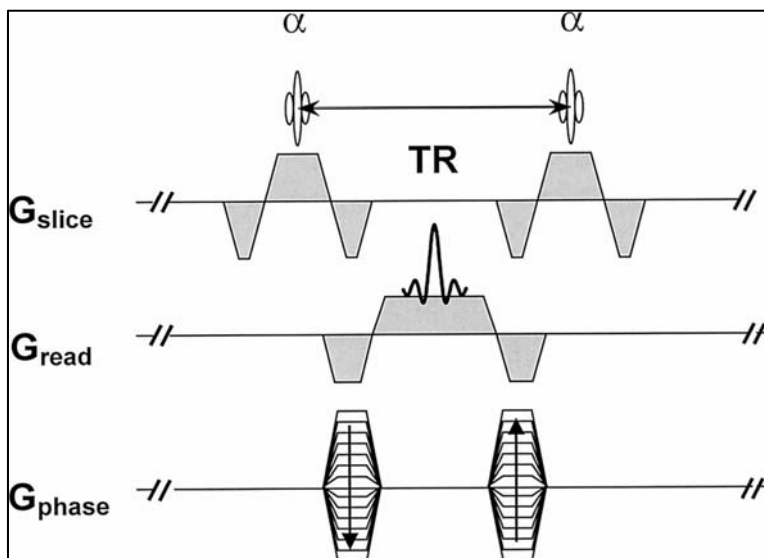
# 1. EINLEITUNG

Signal des Patienten empfangen wird. Man spricht von EKG-getriggerten Aufnahmen.

## 1.4.5 True-FISP Sequenz

Für die Cine-MRT des Herzens werden üblicherweise schnelle, ausbalancierte Gradienten-Echo Sequenzen im steady-state verwendet (z. B. True Fast Imaging with Steady State Precession, True-FISP). Sie haben ein sehr gutes Signal/Rausch-Verhältnis und einen hohen Kontrast zwischen Myokard und ventrikulärem Lumen [7;31].

Nach einer Winkelanregung  $<90^\circ$  kommt es durch die Ortskodierung und Schichtselektion zu einer Dephasierung der Spins, welche durch einen zusätzlichen Schritt am Ende der Sequenz wieder refokussiert werden (siehe auch Abbildung 4). Hierzu wird ein sogenannter Rewinder-Gradient eingesetzt, der genau in die entgegengesetzte Richtung des ersten Phasenkodier-Gradienten deutet. Hierdurch erreicht die Transversalmagnetisierung einen Gleichgewichtszustand (Steady-State), wodurch man ein starkes Signal bei kurzer TR (also kurzer Akquisitionszeit) erhält.



**Abbildung 4:** True-FISP Sequenz-Diagramm (nach [6])

# 1. EINLEITUNG

---

## 1.4.6 FLASH Sequenz

Für die Durchführung der Delayed Enhancement MRT wurde eine EKG-getriggerte, T<sub>1</sub>-gewichtete Inversion Recovery Turbo Fast-Low-Angle-Shot (FLASH) Sequenz verwendet. Diese Technik dient der Differenzierung von vitalem und avitalem Myokard mit Hilfe von Gd-haltigem Kontrastmittel welches insbesondere einen T<sub>1</sub>-Effekt zeigt. Die hierfür verwendete Sequenz ist statisch, d. h. die Bilddaten stammen lediglich aus einer Phase (enddiastolisch) des Herzzyklus, wobei auch hier mehrere Herzzyklen zur Erstellung eines Bildes beitragen.

Statt des Rewinder-Gradienten wird ein sogenanntes Spoiling eingesetzt, indem mit einem zusätzlichen RF-Impuls oder Gradienten die restliche Transversalmagnetisierung zerstört wird. So erhält man eine stärkere T<sub>1</sub>-Gewichtung.

Durch den Inversionsimpuls bei geeigneter Wahl der Inversionszeit (Zeit zwischen Inversionsimpuls und RF-Impulsen) hat das gesunde Myokard zur Zeit der Messung keine Längsmagnetisierung, weshalb es kein Signal geben kann und dunkel zur Darstellung kommt. Gewebe mit kürzerer T<sub>1</sub>-Zeit (z. B. infarziertes Gewebe mit später KM-Anreicherung) kommt hell zur Darstellung. [56].

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

---

### 2. PATIENTEN UND METHODEN

#### 2.1 Patienten

Alle Patienten wurden über die Risiken der Dobutamininjektion und der Untersuchung aufgeklärt und erteilten ihre schriftliche Einwilligung zur Durchführung. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt.

Einschlusskriterien waren ein erstmaliger akuter Myokardinfarkt mit signifikanter ST-Streckenhebung von  $>0,1\text{mV}$  und CK-Anstieg um das Doppelte des Normwertes, erfolgte Revaskularisation, eine schriftliche Einwilligungserklärung und fehlende Ausschlusskriterien sowie die hämodynamische und klinische Stabilität der Patienten zum Zeitpunkt der MR Untersuchung.

Ausschlusskriterien waren:

- Herzinsuffizienz oder pektanginöse Beschwerden in Ruhe oder bei geringster Belastung (NYHA oder CCS Klasse IV).
- Signifikanter Herzklappenfehler oder angeborener Herzfehler.
- Bekannte, schwere ventrikuläre oder supraventrikuläre Rhythmusstörungen.
- Kontraindikation für eine MR-Untersuchung, wie Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantation, große ferromagnetische Clips oder intrakranielle Clips, Endoprothesen aus Metall oder Cochlea-Implantate
- Schwangerschaft.
- Klinisch relevante Nieren-, Lungen-, Leber-, neurologische oder hämatologische Funktionsstörungen.

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

---

- Ausschlusskriterien für die Dobutamin Stress-Untersuchung (entsprechen den Kontraindikationen von Dobutamin): Überempfindlichkeit gegen Dobutamin (z. B. bei Phäochromozytom) oder einem Bestandteil von Dobutrex<sup>®</sup>, mechanische Füllungsbehinderung oder Ausflussbehinderung des Ventrikels, Hypovolämie sowie gleichzeitige Therapie mit MAO-Hemmstoffen.
- Bekannte Eisenmetabolismus- oder Eisenspeicherstörung (z.B. Hämochromatose).
- Claustrophobie.
- Unfähigkeit, die Einverständniserklärung zu geben

Als Abbruchkriterien der Dobutaminstimulation galten pektanginöse Beschwerden, ventrikuläre oder supraventrikuläre Tachykardie, Hypertonie (RR > 240/130 mmHg), Hypotonie (Abfall des RR auf Werte < 10 mmHg unterhalb des Ausgangswertes), Erreichen der submaximalen Herzfrequenz ( $220 - \text{Alter} \times 0.85$ ) und neue oder sich verschlechternde WBS.

### 2.2 Durchführung

#### 2.2.1 Koronarangiographie

Alle Patienten erhielten eine Koronarangiographie um das verschlossene Gefäß zu identifizieren und zu revaskularisieren.

Die Perfusion wurde vor und nach Revaskularisation entsprechend der „Thrombolysis in Myocardial Infarction“ (TIMI)- Kriterien [15] bestimmt.

Die Koronarangiographie und Revaskularisation erfolgte entweder gleich primär im Rahmen der akuten Myokardinfarkt- Symptomatik, oder verspätet als delayed PTCA nach Abklingen der akuten Symptomatik und ausreichender



## 2. PATIENTEN UND METHODEN

---

hämodynamischer Stabilität des Patienten, je nach klinischer Entscheidung des Untersuchers.

### 2.2.2 Magnetresonanztomographie

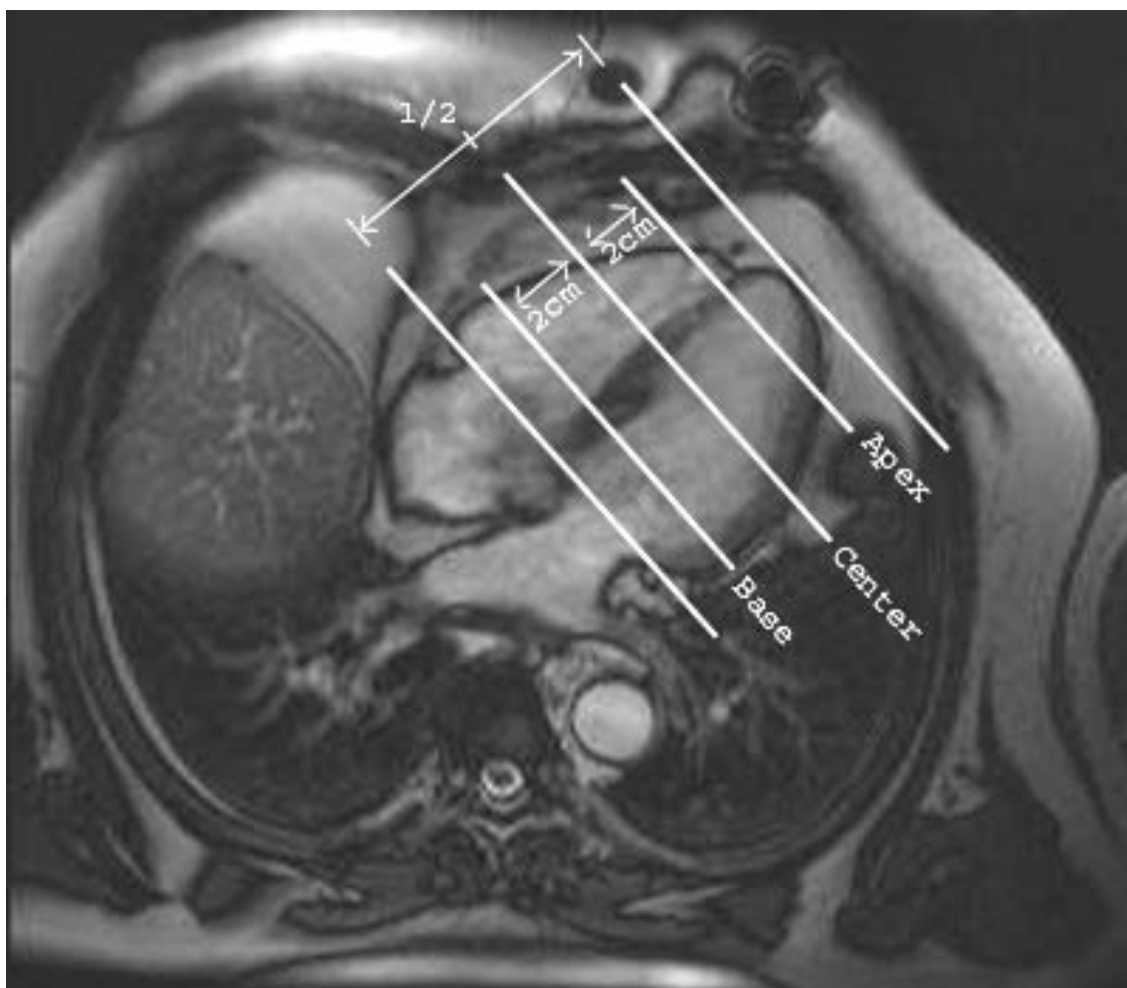
Die Magnetresonanztomographie wurde innerhalb von 5 (+/-3) Tagen nach dem Infarktereignis mit einem 1,5 Tesla MR-Scanner (Magnetom Symphony, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Während der gesamten Untersuchung erfolgte eine kontinuierliche EKG- und Blutdruck-Überwachung der Patienten. Alle Bilder wurden als Kurzachsenansicht des Ventrikels in Breath-Hold-Technik in Expirationstellung erstellt.

Zuerst wurden sogenannte Suchschichten („Scout-Views“) in coronarer, transversaler und sagittaler Ebene durchgeführt. Nun wurde anhand der axialen Schichten eine Suchschicht in vertikaler Langachse erzeugt (2-Kammer-Blick), auf die ein sogenannter Pseudo 4-Kammerblick geplant wurde. Anhand von 2-Kammerblick und Pseudo 4-Kammerblick erfolgte die Positionierung der kurzen Achsen. Die folgenden Messungen wurden auf 3 parallelen Kurzachsenschnitten durchgeführt. Die zentrale Schicht (Center-Schicht) wurde als die Mitte zwischen dem apikalen Ende des Ventrikels und der Ebene des Mitralklappenannulus definiert. Jeweils 2 cm distal und proximal davon wurden die apikale Schicht (Apex) und die basale Schicht (Base) festgelegt (s. Abbildung 5)

Als nächstes wurden True-FISP Cine-Sequenzen in Ruhe als Baseline-Untersuchungen gemacht (Sequenzbeschreibung s. Tabelle 3). Anschließend wurde mithilfe eines Perfusors (Spectris MR Injector<sup>®</sup>, Medrad Inc., Indianola, USA) über eine periphere Vene 0,1 mmol/kg Kontrastmittel als Bolus mit einer Geschwindigkeit von 3ml/s gegeben (Magnevist<sup>®</sup>, Schering AG, Berlin), gefolgt von isotonischer NaCl-Lösung. Zehn Minuten später wurden auf allen drei Schichten T<sub>1</sub>-gewichtete, Inversion-Recovery turbo-FLASH Sequenzen gefahren, um Bilder für die Infarktgrößenbestimmung mittels Delayed Enhancement zu erhalten (Sequenzbeschreibung s. Tabelle 3).

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

---



**Abbildung 5:** 4-Kammerblick mit eingezeichneten Kurzachsenschnitten des Ventrikels.

Anschließend wurden in derselben MR Sitzung die Dobutamin Stress-Untersuchungen mit Dobutamin (Dobutrex®, Eli Lilly GmbH, Bad Homburg) in drei Dosierungsschritten zu jeweils 5, 10 und 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  erstellt. Hierzu erfolgte die Injektion des Dobutamins über einen peripheren venösen Zugang kontinuierlich in der niedrigsten Dosierung über einen Zeitraum von 5 Minuten. Während der folgenden 3 Minuten wurden TrueFISP-Cine Sequenzen über alle drei Schichten gefahren (Sequenzbeschreibung s. Tabelle 3).

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

---

Darauf folgte die Injektion der nächsthöheren Dosierungsstufe des Dobutamins über 5 Minuten, mit anschließender Bildgebung, usw. Insgesamt wurde dieser Teil 3 mal wiederholt, für alle drei Dobutamin-Dosierungsstufen.

Nach  $8 \pm 2$  Monaten ( $233,4 \pm 63,4$  Tagen) wurden die Patienten erneut einbestellt und Follow-Up Cine-MR Aufnahmen in Ruhe nach gleicher Vorgehensweise erstellt. Hier erfolgte keine Dobutamin Stress-Untersuchung mehr.

**Tabelle 3:** Sequenzbeschreibungen der verwendeten Sequenzen

	True-FISP Cine-Sequenz	Inversion-Recovery Turbo FLASH Sequenz
TR	2,2 ms	7,6 ms
TE	1,1 ms	3,4 ms
TI		220- 300 ms
Field of View	350 x 263 mm	350 x 262 mm
Bildmatrix:	128 x 88 Pixel	256 x 136 Pixel
Pixel Size:	2,7 x 3 mm	1,37 x 2 mm
Slice Thickness:	8 mm	6 mm
Flip Angle	50°	
Trigger Delay:		400 msec
IR preparatory Pulse		180°

### 2.3 Auswertung

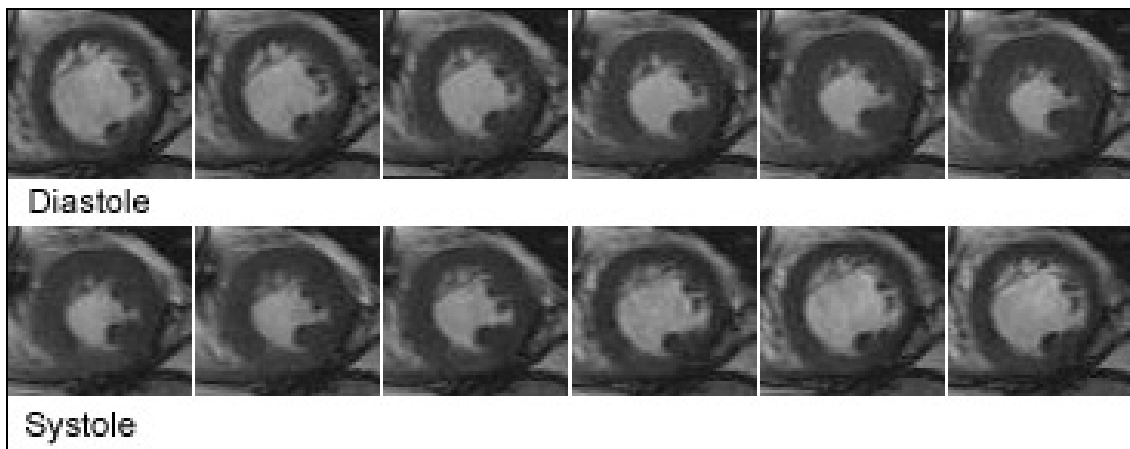
#### 2.3.1 Auswertung der Cine-Sequenzen

Die Auswertung der Kurzachsenschnitte erfolgte anschließend mittels einer speziellen, kommerziell erhältlichen Nachverarbeitungssoftware (ARGUS<sup>®</sup>, Siemens AG, Erlangen, Deutschland).

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

---

In den Bilderserien der Cine Kurzachsenansichten der 3 Schichten wurden vollautomatisch durch die EKG-Triggerung die Enddiastole definiert. Diese wurde durch visuelle Kontrolle als das Bild mit dem größten linksventrikulären Innendurchmesser bestätigt und ggf. korrigiert. Ebenfalls durch visuelle Kontrolle wurde die Endsystole als das Bild mit dem kleinsten linksventrikulären Innendurchmesser festgelegt. (s. Abbildung 6 und Abbildung 7)

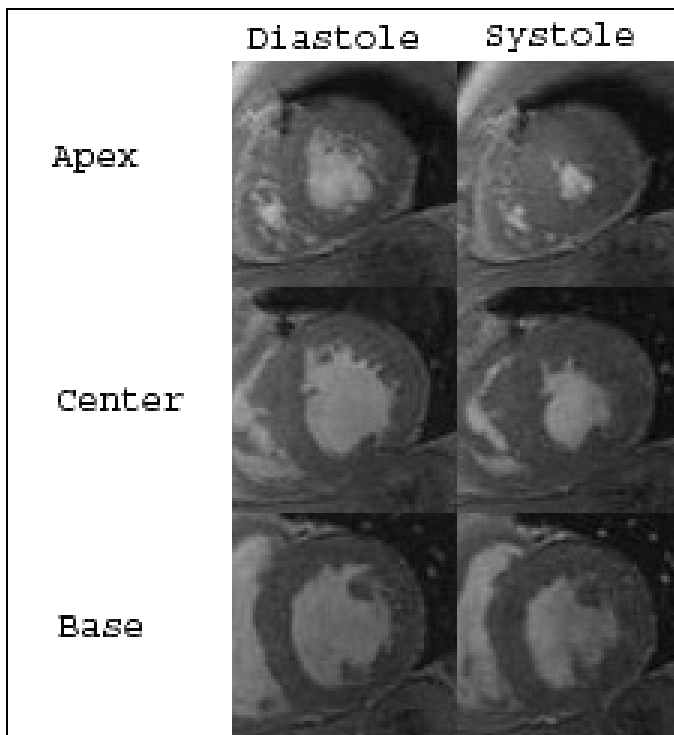


**Abbildung 6:** Beispiel einer Cine-Sequenz eines Herzzyklus. Hier bestehend aus 12 Einzelbildern. Veranschaulichung der Festlegung von Systole und Diastole des linken Ventrikels innerhalb eines Kontraktionszyklus.

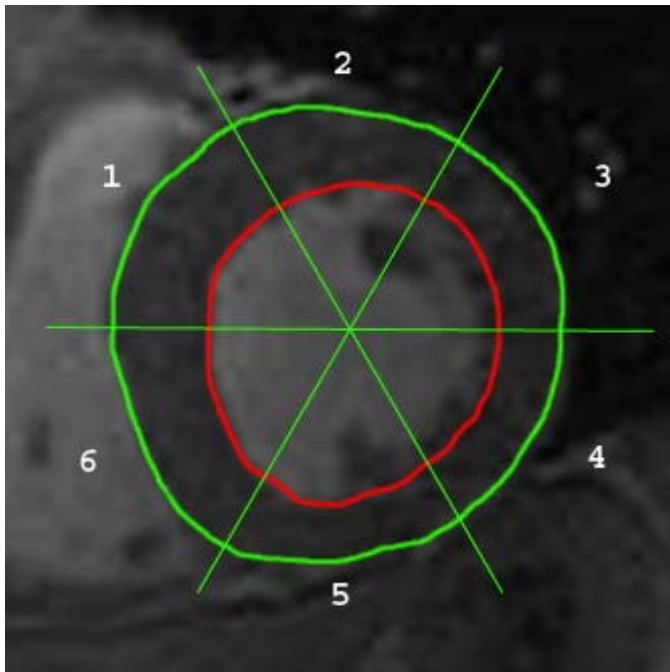
Nun wurden die Myokardgrenzen in der Diastole und der Systole innen an der Grenze zum Ventrikel und außen an der Grenze zum Epikard am Bildschirm manuell nachgefahren und als geschlossener Kreis eingezeichnet. Endokardial wurde die Papillarmuskulatur sorgfältig aus dem Myokard ausgeschlossen. Dies erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher.

Anschließend wurde die gesamte Schicht in 6 radiäre Segmente eingeteilt [52;62]. Als Zentrum errechnete die Software die Mitte des endokardialen Kreises. Die Segmente wurden von 1 bis 6 im Uhrzeigersinn fortlaufend gekennzeichnet, wobei der Referenzsektor für das erste Segment als der erste links über der Horizontalen festgelegt wurde (s. Abbildung 8).

## 2. PATIENTEN UND METHODEN



**Abbildung 7:** Darstellung der drei Ebenen Apex, Center und Base entlang der Längsachse des linken Ventrikels bei einem Patienten mit Hinterwandinfarkt. Deutlich erkennbar ist die verminderte Wanddickenzunahme im Posteroseptalen Bereich, besonders in der Center- und Base- Schicht.



**Abbildung 8:** Endokardial und subepikardial markiertes Myokard, eingeteilt in 6 radiäre Segmente mit fortlaufender Nummerierung.

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

---

Die durchschnittliche Myokarddicke eines jeden Segments wurde mit Hilfe einer modifizierten Centerline-Methode errechnet, die sich als effektive Methode erwiesen hat, Wandbewegungsstörungen und Abnormalitäten sowohl in der Echokardiographie [33] als auch in der MR Bildgebung [4;61] zu quantifizieren. Hierbei wird eine Centerline errechnet, die sich im Myokard genau zwischen der subepikardialen und der endokardialen Kontur befindet. Senkrecht zu dieser werden 100 Linien als sogenannte Chords gezogen, die in ihrer Länge durch die Myokardkonturen begrenzt werden. Die Länge dieser Chords wird in jedem der sechs Segmente gemittelt und als absolute Zahl in mm angegeben. Die Differenz zwischen der systolischen und der diastolischen Wanddicke wurde errechnet und als systolische Wandverdickung in Millimeter und Prozent der diastolischen Wanddicke angegeben.

Auf diese Weise wurden die Wandverdickungen in jedem Segment während des Kontraktionszyklus' des Herzens bei der Baseline-Untersuchung, bei den drei Dosierungsstufen der Dobutamin Stress-Untersuchung sowie bei der Follow-Up Untersuchung errechnet und dokumentiert.

Die in der Studie ermittelten und für die Statistik verwendeten Werte sind die Mittelwerte der zwei Untersucher.

### *2.3.2 Definition der Wandbewegungsstörung und Myokarderholung*

Es wurden diejenigen Segmente, die dem visuell lokalisierten Infarktgebiet gegenüber lagen und zusätzlich kein Delayed Enhancement aufwiesen, als gesund definiert. Die Wanddickenzunahme dieser Segmente wurde gemittelt. Wiesen nun Segmente eine Wanddickenzunahme unter dem gemittelten Wert minus zwei mal dessen Standardabweichung auf, oder zeigten eine Wanddickenzunahme von weniger als 2 mm, so wurden sie als wandbewegungsgestört definiert [4].

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

---

Um Verfälschungen aufgrund der Hyperkontraktilität gesunder Segmente unmittelbar nach akutem Myokardinfarkt zu vermeiden, wurden die Referenzwerte für Baseline und Follow-Up jeweils neu bestimmt.

Myokarderholung galt als gegeben, wenn in Segmenten mit WBS in Ruhe im Follow-Up keine WBS mehr vorlag.

### 2.4 Statistische Methoden

Nummerische Zahlen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Zeiten werden als Median, Maximal- und Minimalwert angegeben. Mittels der Bland-Altman Analyse wird die Übereinstimmung der Ergebnisse der 2 Untersucher überprüft.

Mit Fishers exaktem Test werden Unterschiede in fortlaufenden Werten zwischen Gruppen mit unterschiedlichem SWT auf Signifikanz überprüft.

Ein gepaarter T-Test wird verwendet, um Werte individueller Probanden für das SWT bei den verschiedenen Dobutamin-Dosierungen untereinander oder in Ruhe, bzw. im FU zu vergleichen und um die kontraktile Reserve zu untersuchen.

Ein ungepaarter T-Test wird für den Vergleich von SWT in Segmenten mit und ohne WBS verwendet.

Für statistische Signifikanz wird ein P-Wert von  $< 0,05$  benötigt.

Mittels des Youden-Index wird ein Schwellenwert für die Wandverdickung mit dem besten Vorhersagewert der Myokarderholung bestimmt.

Die Odds Ratio wird errechnet um sich dem relativen Risiko für eine WBS im Follow-Up anzunähern.

Zur Quantifizierung der Testgüte werden Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert ermittelt.

Die Berechnungen wurden mithilfe der Statistik-Software SPSS (SPSS 13.0®, SPSS Inc. 2004) durchgeführt.

## 3. ERGEBNISSE

---

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Patienten

##### 3.1.1 Charakteristik

55 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. 5 Patienten konnten nicht in die Auswertung eingeschlossen werden: Zwei brachen wegen einer klaustrophobischen Attacke die MR Untersuchung ab, ein Patient war zu adipös, für die Untersuchungsröhre, bei einem Patienten war die Bildqualität nicht ausreichend und ein Patient erschien nicht zur Follow-Up Untersuchung.

Letztlich konnten so 50 Patienten mit akutem, erstmaligem Myokardinfarkt in der vorliegenden Arbeit ausgewertet werden. Einen Überblick über die Charakteristik des Patientenguts gibt Tabelle 4.

**Tabelle 4:** Charakteristik des Patientenguts

---

Anzahl Patienten	50
Alter	56 ± 12 Jahre
BMI	26,7 ± 3,9
Männlich / Weiblich	42 (84%) / 8 (16%)
Q-wave Infarkt	30 (60%)
Stunden bis primäre PTCA (Median / Range )	5,5 / 2,1 – 52,2
Delayed PTCA	9 (18%)
Stunden bis delayed PTCA (Median / Range)	118,75 / 11,3– 272,8
Stent- Implantation	44 (88%)
CK max	2399 ± 2155 U/L
CK MB	248 ± 169 U/L
Tage bis MRT (Median / Range)	5 / 1-19
Monate bis Follow-Up (Median / Range)	7,4 / 4,7-15

---



### 3. ERGEBNISSE

---

Bei 4 (8%) Patienten musste die Untersuchung bei einer Dobutamin-Dosierung von 20 µg/kg/min aufgrund des Auftretens von Angina Pectoris Beschwerden abgebrochen werden. Bei allen anderen Patienten konnten alle Stufen des Dobutamin-Protokolls beendet werden.

#### 3.1.2 Koronarbefunde

Bei der Mehrzahl der Patienten war der Fluss in den Koronarien nach Koronarangiographie und PTCA optimal. Nur 6 Patienten wiesen einen TIMI-Fluss von unter 3 auf. Die Häufigkeit und Verteilung des verschlossenen Gefäßes gibt Tabelle 5 wieder. Einen Überblick über den TIMI-Fluss gibt Tabelle 6.

**Tabelle 5:** Infarkt verursachende Gefäße.

LAD	25 (50%)
RCA	15 (29%)
CFX	10 (19%)

**Tabelle 6:** Einteilung der Patienten nach der TIMI- Klassifikation [15] vor und nach Rekanalisierung.

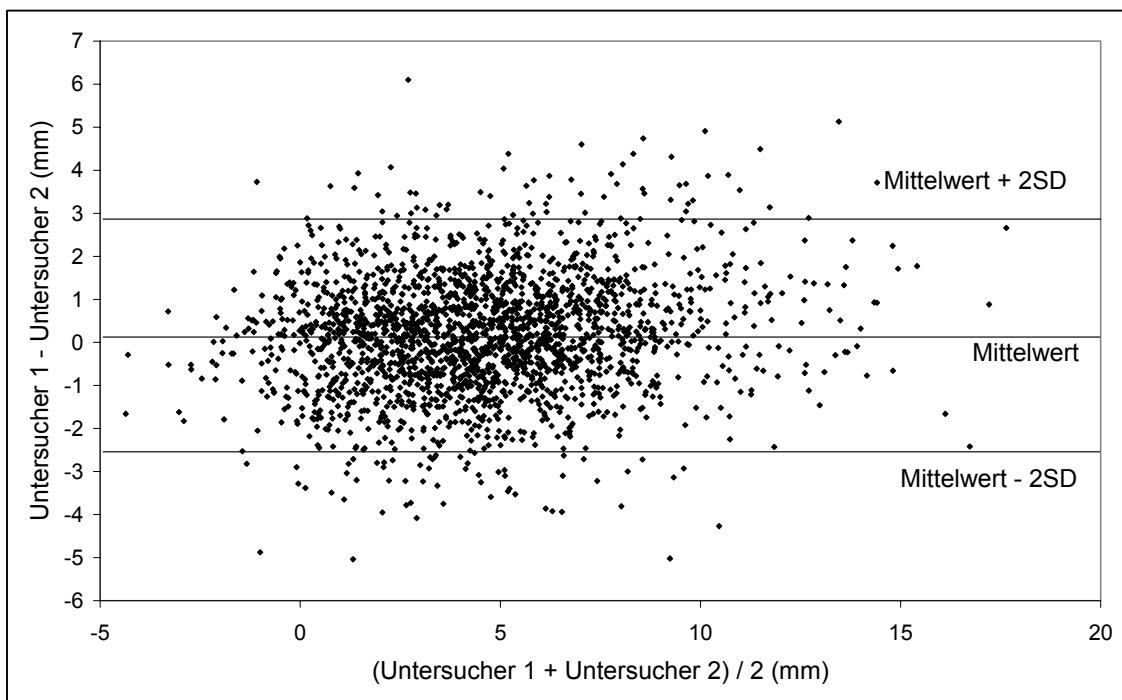
TIMI - Flow	Prä- Rekanalisierung	Post- Rekanalisierung
0	29 (58%)	2 (4%)
1	5 (10%)	1 (2%)
2	7 (14%)	3 (6%)
3	9 (18%)	44 (88%)

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.2 Magnetresonanztomographie

##### 3.2.1 Segmente

Es konnte eine enge Übereinstimmung der Messwerte beider Untersucher für das SWT bei einer mittleren Differenz von  $0,16 \pm 1,37$  mm gezeigt werden (s. Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Bland-Altman-Analyse.

Gute Übereinstimmung der Messwerte beider Untersucher für das SWT (durchschnittlicher Unterschied:  $0,16 \pm 1,37$  cm)

Ein Teil der Segmente war nicht bei allen Messungen ausreichend beurteilbar. Ein Grund war insbesondere in der apikalen Schicht, die der Herzspitze am nächsten liegt, die erschwerte epi- und endokardiale

### 3. ERGEBNISSE

---

Abgrenzbarkeit der Myokardmasse. Dies beruhte zum einen darauf, dass das Myokard an der Herzspitze nicht genau rechtwinklig zur Schichtebene geschnitten wird, was zu Überlagerung von Myokard und Blut innerhalb der Voxel führt, zum anderen bewegt sich die Herzspitze während der Kontraktion in longitudinaler Achse, so dass sich das Ventrikellumen in der Systole zum Teil aus der Schicht bewegt und daher nicht mehr genau zu markieren war.

In der Basis-Schicht war zum Teil der Ausflusstrakt angeschnitten. Hier findet sich vermehrt stützendes Bindegewebe, so dass keine Wandverdickung zu messen war. Weitere Segmente wiesen punktuelle Artefakte auf.

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die ausgeschlossenen Segmente.

**Tabelle 7:** Anzahl der ausgeschlossenen Segmente

Schicht	Baseline	5 mg/kg/min	10 mg/kg/min	20 mg/kg/min	Follow-Up
Apikal	5 (1,6%)	24 (8%)	42 (14%)	18 (6%)	2 (0,7%)
Zentral	0	0	18 (6%)	24 (8%)	1 (0,3%)
Basal	0	22 (7,3%)	21 (7%)	18 (6%)	6 (2%)
Gesamt	5 (0,5%)	46 (5,1%)	81 (9%)	60 (6,7%)	9 (1%)

Alle Segmente, welche nicht wenigstens bei BL, einer Dobutamin-Dosierungstufe und im Follow-Up ausreichend beurteilbar waren, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Letztlich kamen so 913 Segmente in der Baseline Untersuchung zur Betrachtung. Davon wiesen 605 Segmente keine Wandbewegungsstörung (WBS) auf. 308 (34%) Segmente hatten eine WBS. Von diesen standen bei 5 µg/kg/min 274 (89%), bei 10 µg/kg/min 262 (85,1%) und bei 20 µg/kg/min 251 (81,5%) Segmente für die Auswertung zur Verfügung.

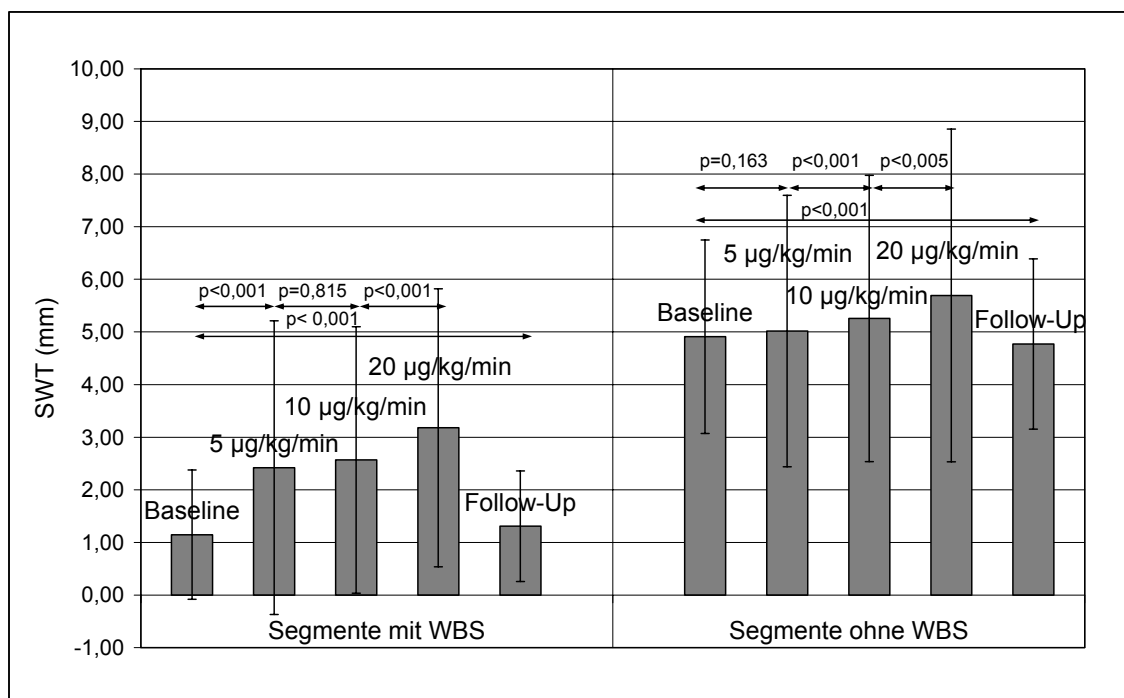
Für das Follow-Up standen 892 Segmente zur Verfügung. 9 (1%) mussten ausgeschlossen werden. 196 (22%) von ihnen zeigten eine WBS.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.2.2 Systolische Wandverdickung unter inotroper Stimulation

In Segmenten mit dem Nachweis einer WBS ist ein deutlich vermindertes SWT im Gegensatz zu den gesunden (ohne WBS) Segmenten zu erkennen. Mit zunehmender inotroper Stimulation findet sich ein stetig zunehmendes SWT in den gesunden Segmenten, die Zunahme von BL auf Dobutamin 5 µg/kg/min ist jedoch nicht signifikant.

Auch in den wandbewegungsgestörten Segmenten findet sich eine stetige Zunahme des SWT unter steigender inotroper Stimulation auf einem insgesamt niedrigeren Niveau. Die Zunahme des SWT von 5 auf 10 µg/kg/min ist statistisch nicht signifikant (s. Abbildung 10).



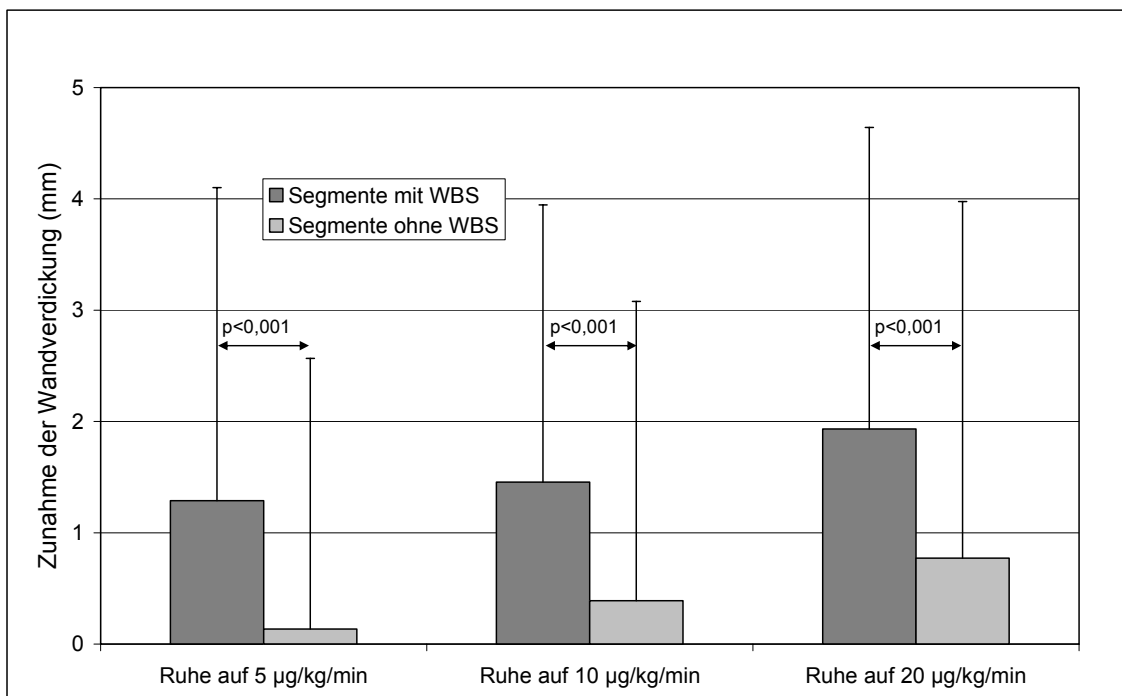
**Abbildung 10:** Mittlere systolische Wandverdickung und Standardabweichung in Segmenten mit und ohne WBS in Ruhe, unter inotroper Stimulation und im Follow-Up.

### 3. ERGEBNISSE

**Tabelle 8:** Mittelwerte und Standardabweichungen des SWT in Segmenten mit und ohne WBS.

	Baseline	5 µg/kg/min	10 µg/kg/min	20 µg/kg/min	Follow-Up
WBS	1,15 ± 1,23	2,42 ± 2,79	2,57 ± 2,53	3,18 ± 2,64	1,21±1,05
Ø WBS	4,91 ± 1,82	5,02 ± 2,58	5,26 ± 2,72	5,69 ± 3,16	4,77±1,62

In Segmenten mit vorliegender WBS findet sich die maximale Zunahme des mittleren SWT unter 20 µg/kg/min Dobutamin um 2,03 mm, hingegen zeigen Segmente ohne in Ruhe vorliegende WBS eine maximale Zunahme des SWT von nur 0,78 mm ebenfalls bei 20 µg/kg/min (Vergleiche Tabelle 8). Die Zunahme des Thickening unter inotroper Stimulation ist signifikant größer ( $p > 0,001$ ) in Segmenten mit WBS als in Segmenten ohne WBS (Siehe Abbildung 11).



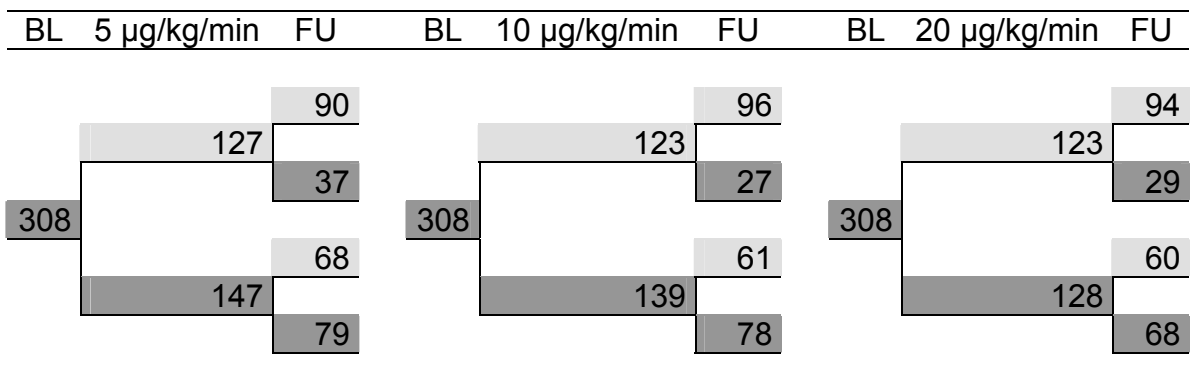
**Abbildung 11:** Zunahme der Wandverdickung von Ruhe auf die drei Stufen der inotropen Stimulation in Segmenten mit und ohne Wandbewegungsstörungen.

### 3. ERGEBNISSE

Vergleicht man die Wirkung des Dobutamin auf das SWT in den Segmenten mit WBS in den drei Dosierungstufen, so zeigt sich, dass sich das SWT bei 20 µg/kg/min signifikant von dem bei 10 mg/kg/min, ebenso wie von dem bei 5 µg/kg/min, unterscheidet. Jedoch können keine Unterschiede zwischen 5 und 10 µg/kg/min ( $p=0,389$ ) nachgewiesen werden.

Betrachtet man die einzelnen Segmente im Verlauf mit den Schwellenwerten aus Tabelle 9 für die Definition der WBS, so lässt sich die Entwicklung der wandbewegungsgestörten Segmente wie in Abbildung 12 darstellen.

**Abbildung 12:** Entwicklung der Segmente unter Inotroper Stimulation bis zum Follow-Up. Die wandbewegungsgestörten Segmente sind dunkelgrau, die sich erholenden Segmente hellgrau hinterlegt.

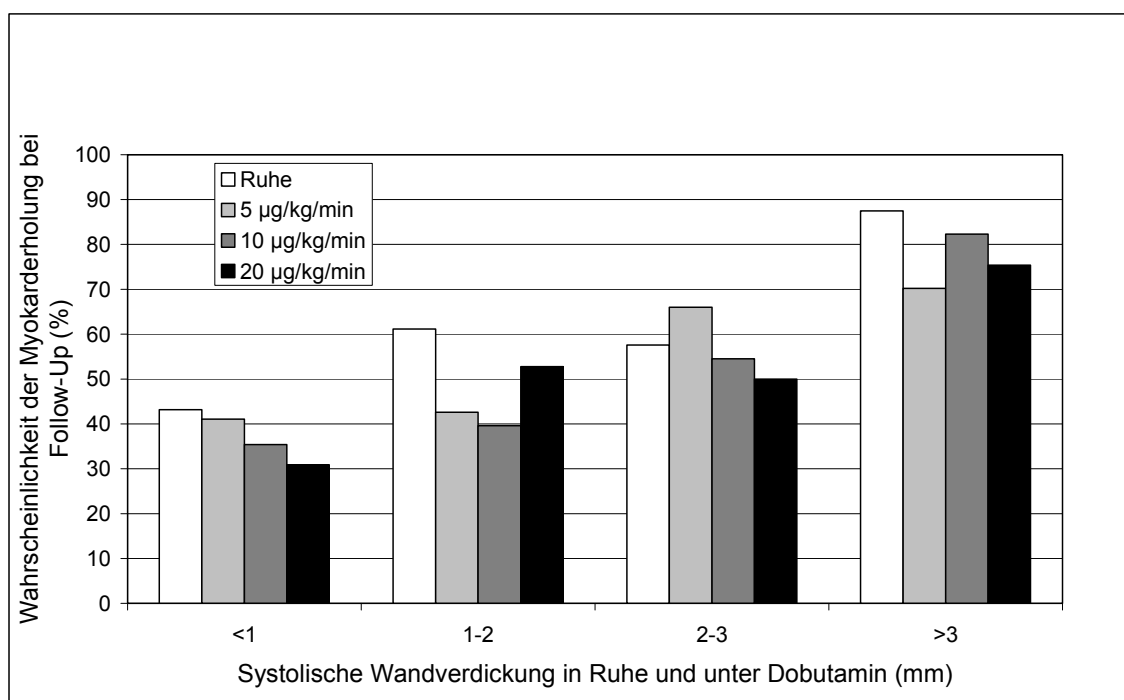


### 3. ERGEBNISSE

#### 3.2.3 Zusammenhang zwischen Wandverdickung unter Dobutamin und Myokarderholung bei Follow-Up

Für die drei Dosierungsstufen von Dobutamin (5, 10, und 20 µg/kg/min) konnte ein Zusammenhang der Wandverdickung und der Wandbewegungsstörung bei Follow-Up nachgewiesen werden. Je geringer die Zunahme des SWT, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit einer Myokarderholung.

Abbildung 13 veranschaulicht den prozentualen Anteil an WBS im Follow-Up bei zunehmendem SWT unter inotroper Stimulation.



**Abbildung 13:** Segmentale Myokarderholung bei der Nachuntersuchung in Abhängigkeit der systolischen Wandverdickung unter Dobutaminstimulation.

### 3. ERGEBNISSE

---

Für die Ermittlung eines genauen Schwellenwertes wurde die Wandverdickung genommen, für die der Youden-Index maximal ist. So konnten sich deutlich bessere Werte für die Güte der Vorhersage der Myokarderholung finden lassen. Diese, die entsprechenden Schwellenwerte und das Odds-Ratio sind in Tabelle 9 wiedergegeben. Abbildung 14 zeigt die ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) zur Veranschaulichung der Schwellenwertbestimmung.

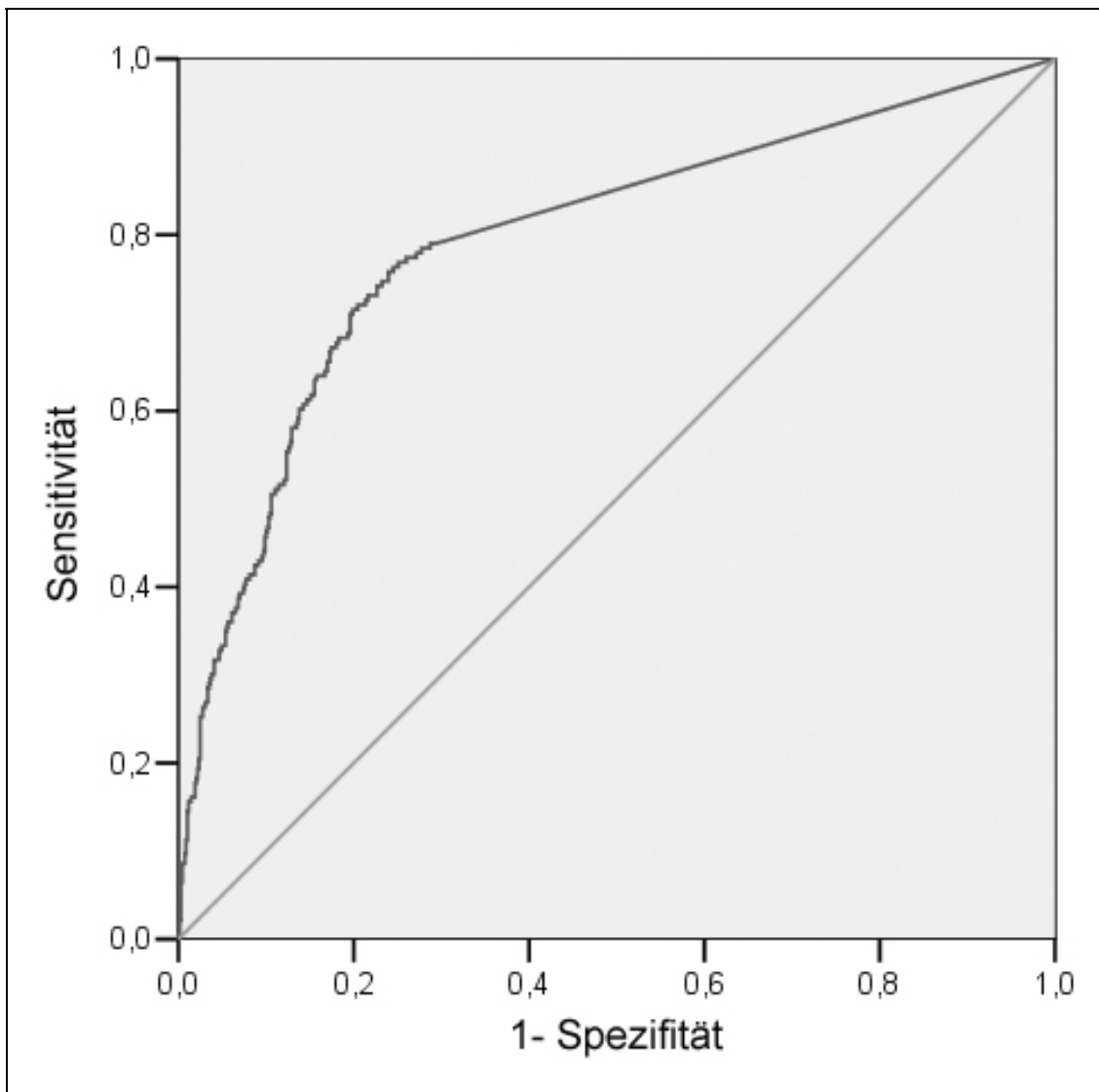
**Tabelle 9:** Güte der Vorhersage einer Myokarderholung. Der Schwellenwert ist durch die Wandverdickung gegeben, für die der Youden-Index maximal ist.

Dobutamin ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert	Sensi- tivität	Spezi- fität	Schwel- lenwert (mm)	Odds Ratio
5	71%	54%	57%	68%	2,24	2,24
10	78%	56%	61%	74%	2,31	4,5
20	76%	53%	61%	70%	3,06	3,7

Bei einer Dosierung von Dobutamin 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  zeigte sich die beste Testgüte, da die Werte höher sind als in den anderen Dosierungen.



### 3. ERGEBNISSE



**Abbildung 14:** ROC-Kurve für Dobutamin-MRT für die Vorhersagbarkeit einer funktionellen segmentalen Erholung bei Dobutamin 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , Schwellenwert 2,31 mm, Fläche unter der Kurve 0,794.

## 4. DISKUSSION

---

### 4. DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass bei Patienten mit akutem, reperfundiertem Myokardinfarkt, ansteigende Dosierungen von Dobutamin eine Zunahme des SWT in Segmenten mit und ohne WBS induzieren. In Segmenten mit WBS zeigt sich eine deutlich größere Zunahme des SWT unter Dobutamin als in Segmenten ohne WBS. Je größer die Zunahme des SWT unter inotroper Stimulation in Segmenten mit WBS, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Myokarderholung im Follow-Up. Die beste Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage der Myokarderholung mittels Dobutamin Stress-MRT liegt mit 61% und 74% bei einer Dosierung von 10 µg/kg/min, mit einem Schwellenwert für SWT von 2,31 mm.

DSMR ist ein gut geeignetes Verfahren zur Vitalitätsdiagnostik nach Myokardinfarkt [48]. Für Patienten mit chronischen Myokardinfarkten  $\geq 4$  Monate nach dem ischämischen Ereignis nach Revaskularisation konnte bei einer insgesamt guten Studienlage eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 94% für die Vorhersage der funktionellen Myokarderholung gezeigt werden [4;48;64]. Für Patienten mit akuten Myokardinfarkten hingegen existieren bisher nur wenige Arbeiten, welche die Vorhersage der Myokarderholung mit DSMR untersuchen. Eine aktuelle Arbeit konnte 4,7  $\pm$  1,8 Tage nach akutem Myokardinfarkt an 47 Patienten für die Dobutamin Stress-Echokardiographie für die Vorhersage der Erholung der linksventrikulären Funktion eine Sensitivität von 72% und Spezifität von 96% zeigen [32].

In Segmenten mit dysfunktionellem Myokard konnte in einer Arbeit eine ausgeprägtere kontraktile Antwort auf Dobutamin gefunden werden als in gesundem Myokard. Die Autoren untersuchten 20 Patienten mit erstmaligem, reperfundiertem Myokardinfarkt nach 4 $\pm$ 2 Tagen mittels „Tagging“-MRT [19]. Die vorliegende Arbeit bestätigt dies und zeigt ebenfalls eine signifikant höhere kontraktile Antwort auf inotrope Stimulation in initial dysfunktionellen

## 4. DISKUSSION

---

Segmenten. Dies impliziert eine grössere kontraktile Reserve der Segmente mit WBS. Als mögliche Ursache führen die Autoren der oben genannten Arbeit eine Vermischung von normalem und dysfunktionellem Myokard mit resultierender erhöhter Wandbelastung innerhalb eines Segments sowie eine gestörte koronare Fluss-Reserve an.

Bereits in anderen Studien konnte die Bestimmung der kontraktilen Reserve als Indikator für vitales Myokard und für die Vorhersage der funktionellen Erholung in Patienten mit chronischen Myokardinfarkten bestätigt werden [4;30;51;52]. Eine Arbeit zeigte bei 29 Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne Myokardinfarkt die Überlegenheit von DSMR gegenüber DE für die Bestimmung der funktionellen Erholung nach Revaskularisierung, unabhängig von der transmuralen Ausdehnung der infarzierten Gebiete [63].

Die vorliegende Arbeit zählt mit zu wenigen, die Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit DSMR untersucht haben. Es ist eine der ersten Arbeiten, welche mit kardialen MRT Dosierungen bis zu 20 µg/kg/min Dobutamin bei Patienten kurz nach akuten Myokardinfarkten anwendet.

Lediglich zwei weitere Arbeiten untersuchten bislang Patienten mit akutem Myokardinfarkt im Hinblick auf die Vorhersagbarkeit funktioneller Erholung des Myokards mit DSMR. Eine Arbeit konnte an 23 Patienten durchschnittlich einen Monat nach dem Infarkt ereignis eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 80% für die Vorhersage der Myokarderholung zeigen, zugleich zeigte der Vergleich von DSMR mit DE die Überlegenheit der DSMR bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Als Definition für eine WBS wurde ein SWT von <40% des SWT gesunder Referenzsegmente verwendet. Dobutamin wurde bis max. 10 µg/kg/min verabreicht [36].

Die andere Arbeit untersuchte ebenfalls 23 Patienten an Tag 3 ± 1 nach dem akuten Myokardinfarkt mittels DE- und DSMR. Es wurde jedoch nicht das SWT bestimmt, sondern die systolische Umfangsverkürzung mittels sog. Tagging, auch wurde keine Sensitivität und Spezifität bestimmt. Segmente mit DE zeigten zum Teil eine kontraktile Reserve und spätere funktionelle Erholung. Es konnte eine gute Korrelation der durch Dobutamin induzierten Kontraktion

## 4. DISKUSSION

---

bei 10 µg/kg/min mit der Kontraktion bei Follow-Up gezeigt werden [30], was die vorliegende Arbeit bestätigt.

Die vorliegende Arbeit kommt zu schlechteren Ergebnissen bezüglich der Sensitivität und Spezifität, sie zeigt jedoch grundsätzlich die Möglichkeit der frühen Bestimmung der kontraktiven Antwort auf. Eine mögliche Erklärung liegt in der Bestimmung gesunder Referenzsegmente. Diese können theoretisch dem Infarktgebiet benachbart, teilweise betroffen oder durch angrenzendes Gewebeödem in der Funktion beeinträchtigt sein.

Bisher existiert keine Literatur, welche die optimale Dobutamin Dosis für die Vorhersage der funktionellen Myokarderholung mittels MR untersucht.

Andere Arbeiten mit DSMR verwendeten Dosierungen  $\leq 10$  µg/kg/min ohne eine Aussage über die beste Dosierung zu treffen [19;30;36]. In der vorliegenden Arbeit wurde ein schrittweises Protokoll mit ansteigender Dosierung bis 20 µg/kg/min Dobutamin verwendet und es erfolgte die Auswertung für jede Dosierungsstufe. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem SWT unter 5 µg/kg/min und unter 10 µg/kg/min festgestellt werden, jedoch konnte bei 20 µg/kg/min Dobutamin noch eine signifikante Zunahme des SWT erzielt werden. Trotz dieser bei 20 µg/kg/min signifikant vermehrten mobilisierbaren kontraktiven Reserve ließen sich mit dieser Dosierung keine besseren Vorhersagewerte erzielen. Eine mögliche Erklärung liegt in einer Erhöhung der Standardabweichung der gesunden Referenzsegmente bei 20 µg/kg/min. Zum einen können Segmente nach wiederholter inotroper Stimulation durch eine erneute Verschlechterung der Stoffwechsellage vermehrt dysfunktionelle Anteile aufweisen. Dies gilt zumindest für chronisch infarzierte Segmente ohne Revaskularisierung [55]. Zum anderen lassen sich unter höheren Dosierungen des Dobutamins bis 40 µg/kg/min zusätzliche myokardiale Ischämien induzieren, was im Rahmen der Ischämiediagnostik angewendet wird [2;37]. Möglicherweise lagen selbst nach Revaskularisierung weiterhin noch Myokardareale mit induzierbarer Ischämie vor, z.B. durch Erkrankung der kleineren Koronaräste oder noch persistierendes Gewebsödem, was die maximale kontraktive Antwort einschränkte [1;48]. Die

## 4. DISKUSSION

---

Ergebnisse dieser Arbeit legen somit den Schluss nahe, dass mit einer Dosierung von 10 µg/kg/min Dobutamin die beste Aussagekraft gegeben ist.

Eine Arbeit konnte für die Dobutamin Stress-Echokardiographie für die Anwendung von Dosierungen bis 40 µg/kg/min Dobutamin vor Revaskularisierung an 20 Patienten mit stabiler KHK einen zusätzlichen Benefit für die Vorhersage der Myokarderholung nach Revaskularisierung zeigen [1]. Die Ergebnisse lassen sich jedoch aufgrund des unterschiedlichen Patientenguts nicht ohne weiteres auf die vorliegende Arbeit übertragen.

Das Auftreten von Nebenwirkungen von Dobutamin ist von der Schwere der Erkrankung und der Komorbidität des Patienten abhängig. Patienten in der ersten Woche nach akutem Myokardinfarkt haben ein höheres Risiko für das Auftreten von kardialen Nebenwirkungen als Patienten mit chronischer KHK. In höheren Dosierungen von Dobutamin treten vermehrt Nebenwirkungen auf, so dass der Verabreichung eine Abschätzung des Nutzens für den Patienten zugrunde liegen muss. Die vorliegende Arbeit zeigt die Sicherheit des schrittweisen Protokolls für die Dosierung von Dobutamin auf, wenn die Abbruchkriterien beachtet werden. Zwei Arbeiten zur Sicherheit des Dobutamin zeigten für das Auftreten von Angina Pectoris Beschwerden einen Anteil von 9%, bzw. 19%, bei Dobutamin Dosierungen bis 40 µg/kg/min. Bei Postinfarktpatienten lag der Anteil sogar bei 25% bei einer Dobutamin-Dosierung von 20 µg/kg/min (siehe Tabelle 2). Alle Nebenwirkungen ließen sich jedoch stets gut beherrschen durch Abbruch der Untersuchung oder Gabe von Medikamenten [34;44].

Dobutamin wurde in der vorliegenden Arbeit in ansteigender Dosierung verabreicht. Bei 4 (8%) Patienten konnte die maximale Dosierung aufgrund von Angina Pectoris Beschwerden nicht erreicht werden, schwere Folgen oder weitere Nebenwirkungen traten jedoch nicht auf, die Verabreichung von Medikamenten war nicht nötig. In den beiden oben erwähnten Studien von Kramer et.al. und Motoyasu et.al. traten keine Nebenwirkungen auf [30;36].

## 4. DISKUSSION

---

In Arbeiten mit der Dobutamin Stress-Echokardiographie wurden höhere Dosierungen bis 40 µg/kg/min verwendet. Hier finden sich meist höhere Nebenwirkungsraten von 13,4% [1] bzw. 26% [1;39].

Für die Definition der WBS ist die Arbeit von Baer et.al. zu erwähnen, welche einen Schwellenwert in wandbewegungsgestörtem Myokard für die Vorhersage der Myokarderholung bei Patienten mit chronisch infarziertem Myokard festlegte [4]. Diese eher rigide Definition wurde anhand von 21 gesunden Probanden bestimmt [3]. Sie wurde in der vorliegenden Arbeit ergänzt, indem das SWT gesunder, normal kontrahierender Segmente bei jedem Patienten als zweites Kriterium hinzugefügt wurde. Hierdurch wird die Tatsache berücksichtigt, dass akut infarzierte Segmente im Unterschied zu chronisch infarzierten Segmenten hyperkontraktile sind [47]. Vorteilhaft ist hier zusätzlich die Berücksichtigung der individuellen Anatomie und Funktion des Myokards.

Im Allgemeinen sind die Vorteile der DSMR gegenüber anderen Untersuchungsmethoden wie TEE oder FDG-PET die fehlende Invasivität, eine relativ niedrige und gut kontrollierbare Nebenwirkungsrate, die hohe räumliche Auflösung und die gute Kontrastierbarkeit von unterschiedlichen Gewebearten. Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung ist die MRT gut geeignet für wiederholte Verlaufsuntersuchungen. Insbesondere das Ziel, die myokardiale Perfusion, Funktion und den Metabolismus innerhalb eines Untersuchungsganges zu evaluieren, macht diese Methode in der kardialen Diagnostik und Forschung interessant [64].

Viele Arbeiten erwähnen die Überlegenheit des kardialen MR gegenüber anderen Methoden, wie z.B. der Echokardiographie aufgrund der guten Abgrenzbarkeit von epi- und endokardialen Grenzen. Limitationen der angewendeten Methodik sind dennoch auch hier zu sehen. So ist die manuelle Einzeichnung der Myokardkonturen häufig durch eine mangelnde Differenzierung von endokardialer Kontur und Papillarmuskulatur erschwert. Auch die epikardiale Kontur ist häufig von einer fettig imponierenden Schicht umgeben und bedingt ebenfalls manchmal einen nicht eindeutigen Verlauf der

## 4. DISKUSSION

---

Kontur. In der vorliegenden Arbeit war dies allerdings nicht relevant, da eine gute Interobserver-Variabilität vorlag.

Limitierend wirkt sich auch eine vorbestehende KHK und Mehrgefäß-Stenose aus, da für die individuelle Bestimmung des Schwellenwertes gesunde, normal kontrahierende Segmente benötigt werden.

Die große Gruppe der Patienten mit Nicht-ST-Hebungs-Infarkt war in der vorliegenden Arbeit nicht eingeschlossen. Um die Ergebnisse verallgemeinern zu können, müssen in zukünftigen Arbeiten diese Patienten ebenfalls mit eingeschlossen werden.

Weitere Limitationen entsprechen den allgemeinen Limitationen des MRT: Patienten mit schwerer Adipositas, metallischen Fremdkörpern oder Klaustrophobie können nicht oder nur bedingt im MR untersucht werden. In dieser Arbeit waren dies 3 Patienten (5%).

Die Atemanhalte-Technik (Breath-hold) kann bei Patienten mit reduzierter pulmonaler Reserve zu Einschränkungen führen. Unterschiedliche Stadien der In- bzw. Expiration können zu unterschiedlichen Positionen des Myokards führen und die Auswertung beeinträchtigen [37]. Die EKG-getriggerte Aufnahme kann durch bestehende Herzrhythmusstörungen erschwert werden.

Die relativ lange Untersuchungszeit und die hohen Anschaffungskosten verhindern zur Zeit noch einen breiten klinischen Einsatz des DSMR [64]. Mit neuen MR-Sequenzen kann die Akquisitionszeit reduziert werden [35], dennoch bleibt die visuelle Analyse und Nachbearbeitung des Bildmaterials immer noch sehr zeitaufwändig.

Hier könnten neue automatische Techniken Chancen für die Zukunft bieten, um die manuelle, personalintensive und oft subjektive Arbeit zu minimieren. Unterschiedliche Ansätze in automatischer Konturerkennung müssen noch ihre Zuverlässigkeit und Anwendbarkeit unter Beweis stellen [23]. So konnte z.B. für die digitale Subtraktionsmethode eine der manuellen Methode gleichwertige Genauigkeit gezeigt werden [20]. Andere Ansätze haben bereits erste Anwendung in automatischer Bildbearbeitungssoftware gefunden [23].

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

---

### 5. ZUSAMMENFASSUNG

Mittels DSMR bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt kann das stunned Myocardium über die frühzeitige quantitative Messung der kontraktilen Antwort auf inotrope Stimulation bestimmt werden. Dadurch lässt sich eine gute prognostische Aussage bezüglich der segmentalen Myokarderholung treffen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass eine Dobutamin Dosierung von 10 µg/kg/min die beste Vorhersage der funktionellen Erholung erlaubt und keine Verbesserungen durch höhere oder niedrigere Dosierungen erzielt werden können.



### 6. LITERATUR

- (1) Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995 February 1;91(3):663-70.
- (2) Baer FM, Crnac J, Schmidt M, Jochims M, Theissen P, Schneider C, Schicha H, Erdmann E. Magnetic resonance pharmacological stress for detecting coronary disease. Comparison with echocardiography. *Herz* 2000 June;25(4):400-8.
- (3) Baer FM, Smolarz K, Theissen P, Voth E, Schicha H, Sechtem U. Regional 99mTc-methoxyisobutyl-isonitrile-uptake at rest in patients with myocardial infarcts: comparison with morphological and functional parameters obtained from gradient-echo magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 1994 January;15(1):97-107.
- (4) Baer FM, Theissen P, Schneider CA, Voth E, Sechtem U, Schicha H, Erdmann E. Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998 April;31(5):1040-8.
- (5) Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, Schneider CA, Schicha H, Sechtem U. Assessment of viable myocardium by dobutamine transesophageal echocardiography and comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1994 August;24(2):343-53.
- (6) Barkhausen J, Quick HH, Lauenstein T, Goyen M, Ruehm SG, Laub G, Debatin JF, Ladd ME. Whole-body MR imaging in 30 seconds with real-time true FISP and a continuously rolling table platform: feasibility study. *Radiology* 2001 July;220(1):252-6.
- (7) Barkhausen J, Ruehm SG, Goyen M, Buck T, Laub G, Debatin JF. MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot cine MR imaging: feasibility study. *Radiology* 2001 April;219(1):264-9.
- (8) Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001 February;26(2):147-86.
- (9) Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular

## T6. LITERATUR

---

- dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997 November 15;30(6):1451-60.
- (10) Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 1990 September;82(3):723-38.
- (11) Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 1999 April;79(2):609-34.
- (12) Bonow RO. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996 December 1;94(11):2674-80.
- (13) Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991 January;83(1):26-37.
- (14) Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982 December;66(6):1146-9.
- (15) Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, . Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987 July;76(1):142-54.
- (16) Detre K, Peduzzi P, Murphy M, Hultgren H, Thomsen J, Oberman A, Takaro T. Effect of bypass surgery on survival in patients in low- and high-risk subgroups delineated by the use of simple clinical variables. *Circulation* 1981 June;63(6):1329-38.
- (17) Ellis SG, Henschke CI, Sandor T, Wynne J, Braunwald E, Kloner RA. Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvaged by reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1983 April;1(4):1047-55.
- (18) Gerber BL, Vanoverschelde JL, Bol A, Michel C, Labar D, Wijns W, Melin JA. Myocardial blood flow, glucose uptake, and recruitment of inotropic reserve in chronic left ventricular ischemic dysfunction. Implications for the pathophysiology of chronic myocardial hibernation. *Circulation* 1996 August 15;94(4):651-9.
- (19) Geskin G, Kramer CM, Rogers WJ, Theobald TM, Pakstis D, Hu YL, Reichek N. Quantitative assessment of myocardial viability after infarction by dobutamine magnetic resonance tagging. *Circulation* 1998 July 21;98(3):217-23.

## T6. LITERATUR

---

- (20) Giovagnoni A, Ligabue G, Rossi R, Muia N, Modena MG, Romagnoli R. Cine magnetic resonance with dobutamine following a myocardial infarct. *Radiol Med (Torino)* 1999 December;98(6):482-9.
- (21) Gould KL. Myocardial viability. What does it mean and how do we measure it? *Circulation* 1991 January;83(1):333-5.
- (22) Haas F, Haehnel CJ, Picker W, Nekolla S, Martinoff S, Meisner H, Schwaiger M. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997 December;30(7):1693-700.
- (23) Higgins CB, Roos Ad. *Cardiovascular MRI and MRA*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
- (24) Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, Kondo T, Croisille P, Lima JA, Mohan V, Becker LC, Zerhouni EA. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation* 1995 October 1;92(7):1902-10.
- (25) Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2004.
- (26) Kent KM, Bonow RO, Rosing DR, Ewels CJ, Lipson LC, McIntosh CL, Bacharach S, Green M, Epstein SE. Improved myocardial function during exercise after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1982 February 25;306(8):441-6.
- (27) Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999 November 9;100(19):1992-2002.
- (28) Kivelitz DE, Taupitz M, Hamm B. Diagnostic assessment after myocardial infarction: What is the role of magnetic resonance imaging? *Rofo* 1999 November;171(5):349-58.
- (29) Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation* 1998 May 12;97(18):1848-67.
- (30) Kramer CM, Rogers WJ, Jr., Mankad S, Theobald TM, Pakstis DL, Hu YL. Contractile reserve and contrast uptake pattern by magnetic resonance imaging and functional recovery after reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000 November 15;36(6):1835-40.

## T6. LITERATUR

---

- (31) Lee VS, Resnick D, Bundy JM, Simonetti OP, Lee P, Weinreb JC. Cardiac function: MR evaluation in one breath hold with real-time true fast imaging with steady-state precession. *Radiology* 2002 March;222(3):835-42.
- (32) Mauro VM, Cianciulli TF, Prezioso HA, Dethinne SD, Leguizamón JH, Charask AA, Fairman EB, Costa YC, Barrero CM. Dobutamine stress echocardiography can predict reversible ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2005 November;28(11):523-8.
- (33) McGillem MJ, Mancini GB, DeBoe SF, Buda AJ. Modification of the centerline method for assessment of echocardiographic wall thickening and motion: a comparison with areas of risk. *J Am Coll Cardiol* 1988 April;11(4):861-6.
- (34) Mertes H, Sawada SG, Ryan T, Segar DS, Kovacs R, Foltz J, Feigenbaum H. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 patients. *Circulation* 1993 July;88(1):15-9.
- (35) Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 2004 July;52(1):141-6.
- (36) Motoyasu M, Sakuma H, Ichikawa Y, Ishida N, Uemura S, Okinaka T, Isaka N, Takeda K, Nakano T. 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* 2003;5(4):563-74.
- (37) Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreysse S, Fleck E. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999 February 16;99(6):763-70.
- (38) Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987 March 9;59(7):23C-30C.
- (39) Norager B, Husic M, Møller JE, Bo HA, Pellikka PA, Egstrup K. Changes in the Doppler myocardial performance index during dobutamine echocardiography: association with neurohormonal activation and prognosis after acute myocardial infarction  
1. *Heart* 2006 August;92(8):1071-6.

## T6. LITERATUR

---

- (40) Opie LH. Stunning, Hibernation, and calcium in myocardial ischemia and reperfusion. Kluwer Academic Publishers 1992;(2).
- (41) Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004 November;25(21):1940-65.
- (42) Picano E, to de Sousa MJ, de Moura Duarte LF, Pingitore A, Sicari R. Detection of viable myocardium by dobutamine and dipyridamole stress echocardiography. *Herz* 1994 August;19(4):204-9.
- (43) Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990 April;15(5):1021-31.
- (44) Poldermans D, Rambaldi R, Bax JJ, Cornel JH, Thomson IR, Valkema R, Boersma E, Fioretti PM, Breburda CS, Roelandt JR. Safety and utility of atropine addition during dobutamine stress echocardiography for the assessment of viable myocardium in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 1998 November;19(11):1712-8.
- (45) Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985 December;72(6 Pt 2):V123-V135.
- (46) Ray H.Hashemi, William G.Bradley Jr. MRI: The Basics. Lippincott Williams & Williams; 1997.
- (47) Rechavia E, de SR, Nihoyannopoulos P, Lammertsma AA, Jones T, Maseri A. Hyperdynamic performance of remote myocardium in acute infarction. Correlation between regional contractile function and myocardial perfusion. *Eur Heart J* 1995 December;16(12):1845-50.
- (48) Rizzello V, Poldermans D, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in chronic ischemic heart disease: current status. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005 March;49(1):81-96.
- (49) Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, Becker LC, Melin JA. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998 September 8;98(10):1006-14.
- (50) Sandstede JJ. Assessment of myocardial viability by MR imaging. *Eur Radiol* 2003 January;13(1):52-61.

## T6. LITERATUR

---

- (51) Sandstede JJ, Bertsch G, Beer M, Kenn W, Werner E, Pabst T, Lipke C, Kretschmer S, Neubauer S, Hahn D. Detection of myocardial viability by low-dose dobutamine Cine MR imaging. *Magn Reson Imaging* 1999 December;17(10):1437-43.
- (52) Sandstede JJ, Lipke C, Kenn W, Beer M, Pabst T, Hahn D. Cine MR imaging after myocardial infarction--assessment and follow-up of regional and global left ventricular function. *Int J Card Imaging* 1999 December;15(6):435-40.
- (53) Schmidt M, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Wagner R, Baer FM, Schicha H. F-18-FDG uptake is a reliable predictor of functional recovery of akinetic but viable infarct regions as defined by magnetic resonance imaging before and after revascularization. *Magn Reson Imaging* 2004 February;22(2):229-36.
- (54) Schulz R. Herzmuskel im Winterschlaf. *Essener Unikate* 2003;20.
- (55) Schulz R, Guth BD, Pieper K, Martin C, Heusch G. Recruitment of an inotropic reserve in moderately ischemic myocardium at the expense of metabolic recovery. A model of short-term hibernation. *Circ Res* 1992 June;70(6):1282-95.
- (56) Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001 January;218(1):215-23.
- (57) Syed MA, Paterson DI, Ingkanisorn WP, Rhoads KL, Hill J, Cannon RO, III, Arai AE. Reproducibility and inter-observer variability of dobutamine stress CMR in patients with severe coronary disease: implications for clinical research. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005;7(5):763-8.
- (58) Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Saji H, Magata Y, Senda M, Konishi Y, Hirata K, Ban T, Konishi J. Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1989 October 15;64(14):860-5.
- (59) Tibbits PA, Evaul JE, Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Therneau TM, Parker R, Wong D. Serial acquisition of data to predict one-year mortality rate after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987 September 1;60(7):451-5.
- (60) Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, Schelbert H. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986 April 3;314(14):884-8.

## T6. LITERATUR

---

- (61) van Rugge FP, van der Wall EE, Spanjersberg SJ, de RA, Matheijssen NA, Zwinderman AH, van Dijkman PR, Reiber JH, Brusckhe AV. Magnetic resonance imaging during dobutamine stress for detection and localization of coronary artery disease. Quantitative wall motion analysis using a modification of the centerline method. *Circulation* 1994 July;90(1):127-38.
- (62) Van HL, Vanderheyden M. Ischemic cardiomyopathy: value of different MRI techniques for prediction of functional recovery after revascularization. *AJR Am J Roentgenol* 2004 January;182(1):95-100.
- (63) Wellnhofer E, Olariu A, Klein C, Grafe M, Wahl A, Fleck E, Nagel E. Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to SCAR quantification for the prediction of functional recovery. *Circulation* 2004 May 11;109(18):2172-4.
- (64) Wu KC, Lima JA. Noninvasive imaging of myocardial viability: current techniques and future developments. *Circ Res* 2003 December 12;93(12):1146-58.

### 7. ANHANG

#### 7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristische Merkmale von akuter Ischämie, Stunning und Hibernation. ....	6
Tabelle 2: Häufigste Nebenwirkungen der Dobutamin Stress-Untersuchung bei chronischer Koronarinsuffizienz. ....	12
Tabelle 3: Sequenzbeschreibungen der verwendeten Sequenzen .....	25
Tabelle 4: Charakteristik des Patientenguts .....	30
Tabelle 5: Infarkt verursachende Gefäße. ....	31
Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach der TIMI- Klassifikation [15] vor und nach Rekanalisierung. ....	31
Tabelle 7: Anzahl der ausgeschlossenen Segmente.....	33
Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen des SWT in Segmenten mit und ohne WBS. ....	35
Tabelle 9: Güte der Vorhersage einer Myokarderholung.....	38



## 7. ANHANG

---

### 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Veranschaulichung eines Protons .....	14
Abbildung 2: Spin-Echo Sequenz.....	17
Abbildung 3: Gradienten-Echo Sequenz .....	18
Abbildung 5: 4-Kammerblick mit eingezeichneten Kurzachsenschnitten des Ventrikels.....	24
Abbildung 6: Beispiel einer Cine-Sequenz eines Herzzyklus .....	26
Abbildung 7: Darstellung der drei Ebenen Apex, Center und Base .....	27
Abbildung 8: Endokardial und subepikardial markiertes Myokard .....	27
Abbildung 9: Bland-Altman-Analyse. ....	32
Abbildung 10: Mittlere systolische Wandverdickung und Standardabweichung in Segmenten mit und ohne WBS .....	34
Abbildung 11: Zunahme der Wandverdickung von Ruhe auf die drei Stufen der inotropen Stimulation in Segmenten mit und ohne Wandbewegungsstörungen. ....	35
Abbildung 12: Entwicklung der Segmente unter Inotroper Stimulation bis zum Follow-Up. ....	36
Abbildung 13: Segmentale Myokarderholung bei der Nachuntersuchung in Abhängigkeit der systolischen Wandverdickung unter Dobutaminstimulation. .	37
Abbildung 14: ROC-Kurve für Dobutamin-MRT.....	39

## 7. ANHANG

---

### *7.3 Danksagung*

Herrn Prof. Dr. med. Th. Meinertz danke ich für die freundliche Überlassung des Themas. Herrn Dr. med. Achim Barmeyer, Dr. med. Gunnar Lund und Dr. med. Alex Stork gilt mein Dank für die zuverlässige Betreuung der Dissertation. Des Weiteren gilt mein Dank Mirko Heuer für die Hilfe bei der Auswertung des Datenmaterials. Meinen Eltern danke ich für die Korrekturlesung, meiner Freundin und meinem Sohn für die Motivation und großartige Unterstützung.

## 7. ANHANG

---

### 7.4 Lebenslauf

#### **Persönliche Daten:**

Geburtsdatum: 23.12.1978

Geburtsort: Stuttgart, Deutschland

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Familienstand: Ledig, 1 Kind

Eltern: Vater, Dr. med. Paolo Bavastro, Arzt

Mutter, Eva- Martina Merz-Bavastro, Lehrerin

#### **Schulbildung:**

1985-1998 Freie Waldorfschule Uhlandshöhe, Stuttgart, Deutschland.

1998 Abschluss Abitur

#### **Ersatzdienst:**

Herbst 1998 bis Herbst 1999: Zivildienst im Krankenhaus Rissen, Hamburg, Deutschland. (Einsatz auf den Stationen: Innere und Chirurgie). Hierbei Ausbildung zum Krankenpflegehelfer.

#### **Studium:**

Frühjahr 2000 – Heute: Medizin an der Universität Hamburg

Frühjahr 2002: Physikum

Frühjahr 2003: 1. Staatsexamen

Sommer 2005: 2. Staatsexamen

Oktober 2006: Abschluss des Medizinstudiums mit dem 3. Staatsexamen in Hamburg, Gesamtnote 2,3.

#### **Anstellung:**

Seit 1.11.2006 in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf.

## 7. ANHANG

---

### 7.5 Erklärung

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe und keine anderen als von mir angegebene Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion bemüht habe.

Markus Bavastro

Hamburg, den 30.10.2007