

Aus dem CharitéCentrum 6 für Diagnostische
und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Magnetresonanztomographie der myokardialen Perfusion und Vitalität
mit einem Blutpool-Kontrastmittel**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniel Peukert

aus Berlin

Gutachter:

1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Dewey
2. Prof. Dr. med. A. H. Mahnken
3. Prof. Dr. med. J. Barkhausen

Datum der Promotion: 16.05.2010

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Zusammenfassung | 2 |
| Einleitung und Zielstellung | 3 |
| Material und Methoden | 4 |
| Tiermodell | 4 |
| MR Kontrastmittel P792 | 4 |
| Magnetresonanztomographie | 5 |
| Myokardperfusion | 5 |
| Myokardiale Vitalität | 6 |
| 3D-Flash-Sequenz zur Darstellung der Vitalität | 6 |
| Ergebnisse | 7 |
| Tiermodell | 7 |
| Perfusion | 7 |
| Vitalität | 8 |
| 3D-Flash-Sequenz zur Darstellung der Vitalität | 8 |
| Diskussion | 9 |
| Methodik | 9 |
| Myokardiale Bildgebung im MRT | 9 |
| Ausblick | 11 |
| Literatur | 12 |
| Erklärung über den Eigenanteil der Publikationen | 15 |
| Publikationen | 17 |
| Lebenslauf | 18 |
| Eidesstattliche Erklärung | 19 |
| Danksagung | 20 |

Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht durch moderne Untersuchungssequenzen und durch den Einsatz von Kontrastmitteln ohne Strahlenexposition die Identifizierung von Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Die MRT erlaubt die Angiographie der Koronararterien, die diagnostische Untersuchung der regionalen und globalen Myokardfunktion, sowie die Darstellung der Myokardperfusion und -vitalität.

Die vorliegende Arbeit untersuchte das Blutpoolkontrastmittel P792 zur Darstellung der Myokardperfusion und -vitalität und eine 3D-fast low angle shot (FLASH)-Sequenz zur schnellen Darstellung der Vitalität. Die Myokardinfarkte wurden in einem Schweinemodell durch ein neues minimal-invasives Verfahren mit Wolframspiralen induziert.

Blutpoolkontrastmittel verweilen auf Grund der limitierten Diffusion in das Interstitium länger in den Gefäßen und erlauben so ein größeres Zeitfenster zur Darstellung der Ischämie als extrazelluläre Kontrastmittel. Frühere Studien haben gezeigt, dass das Blutpoolkontrastmittel P792 zur Darstellung der Perfusion über einen Zeitraum von 10 min geeignet ist. Mit einem optimierten Protokoll für die Bildgebung wurde die Myokardperfusion und -vitalität mit dem Blutpoolkontrastmittel P792 im Vergleich mit dem extrazellulären Kontrastmittel Gd-DOTA untersucht. P792 erlaubte die Darstellung der Myokardperfusion über einen längeren Zeitraum als Gd-DOTA (30 min vs. 10 min) bei guter Übereinstimmung der minderperfundierten Myokardareale mit der Histologie (P792 $17,2 \pm 11,1\%$ vs. Histologie $18,2 \pm 9,8\%$, $r=0,95$, $P<0,004$). Die Darstellung der Infarktgröße war mit hoher Genauigkeit mit P792 ($11,1 \pm 7,1\%$) im Vergleich zu Gd-DOTA ($12,1 \pm 8,2\%$, $r=0,98$, $P<0,001$) und der Histologie ($12,2 \pm 8,0\%$, $r=0,99$, $P<0,001$) möglich.

Damit erlaubt P792 nach einmaliger Injektion als Blutpoolkontrastmittel eine exakte Darstellung der Myokardperfusion und -vitalität im Tiermodell.

Einleitung und Zielstellung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern (1-3). Die Identifizierung von Patienten mit einer relevanten KHK ist daher in der klinischen Routine essentiell. Die umfassende Untersuchung des ischämisch geschädigten Herzens beinhaltet die Messung der Gewebepfusion, die Quantifizierung von hibernierendem aber vitalem Myokard, die Angiographie der Koronargefäße und die Darstellung der regionalen und globalen Myokardfunktion. Die kontrastangehobene Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht es diese Fragestellungen ohne Strahlenexposition in einer einzigen Untersuchung zu klären (4-10).

Die Verteilung und Elimination von MR-Kontrastmitteln wird durch die Größe und Form der Moleküle bestimmt. In der MR-Bildgebung werden vorrangig extrazelluläre Kontrastmittel (ECCA) genutzt (6). Ein Problem dieser Kontrastmittel ist das relativ kurze Zeitfenster zur Darstellung der Myokardperfusion (11, 12). Intravaskuläre Kontrastmittel verweilen länger in den Gefäßen und erlauben so ein größeres Zeitfenster zur Darstellung der Ischämie (13-15). Das Blutpoolkontrastmittel (BPCA) P792 ermöglichte in vorhergehenden Arbeiten die Darstellung der Myokardperfusion über einen Zeitraum von 10 min und die Darstellung der Myokardvitalität nach 41 min (16, 17).

In der Darstellung der myokardialen Vitalität im MRT ist der Referenzstandard die durch einen Inversion-recovery Präparationspuls optimierte 2D-fast low angle shot (FLASH)-Sequenz (18-20). Der große Nachteil dieser Sequenz liegt in der langen Akquisitionszeit von 10-14 Herzschlägen für eine Schicht. Damit muss für die Darstellung des gesamten Herzens entlang der kurzen Herzachse 10–16 Mal der Atem über ca. 10-14 Herzschläge angehalten werden. Patienten mit einer eingeschränkten Herz-Kreislauffunktion sind häufig zu dieser Untersuchung nicht in der Lage.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist 1) die Induktion eines Myokardinfarktes in einem Schweinmodell durch ein neues minimal-invasives Verfahren mit Wolframspiralen sowie 2) die Überprüfung des Blutpoolkontrastmittels P792 zur Darstellung der Perfusion über einen längeren Zeitraum als 10 min und eine frühere Darstellung der Vitalität mit einem optimierten Injektionsprotokoll in einem Tiermodell und 3) der Vergleich einer 3D-FLASH-Sequenz mit einer Standard 2D-FLASH-Sequenz zur schnelleren Darstellung der Vitalität.

Material und Methoden

Tiermodell

Für die durchgeführten Untersuchungen wurden Minischweine (Mini-LEWE) vom Experimentellen Zentrum der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden bezogen. Die Untersuchungen sind durch das Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit, Berlin genehmigt worden. Insgesamt wurden 13 Minischweine mit einem Gewicht von $22,1 \pm 2,6$ kg verwendet. In einer minimal-invasiven Methode wurde in den Tieren ein nicht-reperfundierter Myokardinfarkt durch dauerhafte Okklusion des Ramus circumflexus (LCX) induziert (**Publikation 1**).

MR Kontrastmittel P792

Das Blutpoolkontrastmittel P792 (Vistarem®, Laboratoire Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) ist ein synthetischer makromolekularer Gadolinium (Gd)-Chelatkomplex, der auf dem Gd-Kern von Gd-DOTA (Laboratoire Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) basiert. P792 besteht aus einem einzigen Gd-Ion substituiert mit 4 hydrophilen Armen (**Abb.1**) (21). Dieses symmetrische Makromolekül hat eine Gd-Konzentration von 35 mM (Gd-DOTA 500 mM), eine Molekülgröße von 5,05 nm (Gd-DOTA 0,9nm) und ein Molekulargewicht von 6,47 kDa (Gd-DOTA 0,56 kDa). Die Struktur und die Größe von P792 verhindern die Extravasation ohne die glomeruläre Filtration zu behindern (21, 22). Die Relaxivitäten gemessen in Wasser betragen für T_1 $39 \pm 1,5 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$ bei 20 MHz und $29 \pm 1 \text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$ bei 60 MHz (23, 24). Damit hat P792, im Vergleich zu anderen Gd basierten Kontrastmitteln, die höchste T_1 Relaxivität im Verhältnis zur Gd-Konzentration (21). Begründet wird diese Relaxivität durch die langsame Rotationsbewegung von P792 in Lösung und die adäquate elektronische Relaxationszeit. P792 unterliegt der glomerulären Filtration und schnellen renalen Elimination. Es hat eine Halbwertszeit im Blut von 20 min (Plasma Clearance 5 mL/min/kg) vs. Gd-DOTA mit einer Halbwertszeit von 36 min (Plasma Clearance 6,7 mL/min/kg) (25). In mehreren Tiermodellen konnte die sichere und komplikationslose Anwendung von P792 gezeigt werden (26). In früheren tierexperimentellen Studien wurde das Blutpoolkontrastmittel in der intendierten diagnostischen Dosis von 0,013 mmol/kg KG bzw. 0,37 ml/kg KG

verwendet (16). In der vorliegenden Arbeit wurde P792 in der doppelten Dosis von 0,026 mmol Gd/kg bzw. 0,72 ml/kg appliziert.

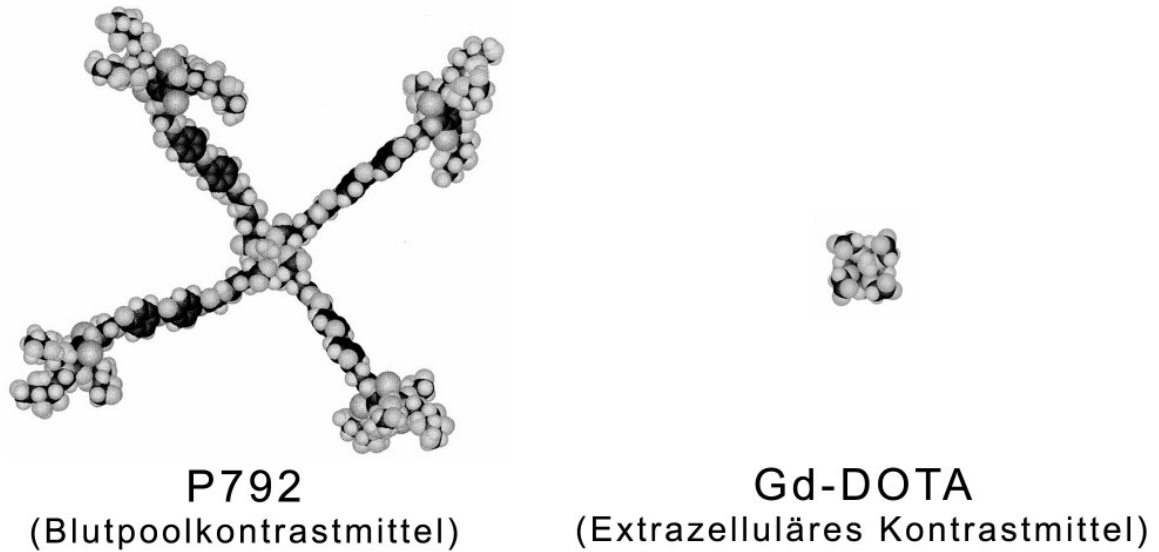


Abb. 1 Molekülstruktur von P792 im Vergleich mit Gd-DOTA (21).

Magnetresonanztomographie

Die durchgeführten MRT-Untersuchungen erfolgten an einem 1.5 Tesla (T) MRT (Magnetom Sonnata, Siemens AG, Erlangen, Germany) mit einer maximalen Gradientenamplitude von 40 mT/m, einer Gradientenanstiegsgeschwindigkeit von 200 μ s und der Nutzung einer 12-Element Phased-Array Spule. Die Untersuchung der Tiere erfolgte in Vollnarkose. Alle Bilder wurden während endexpiratorischer Atempausen, bei ausgeschaltetem Beatmungssystem, gemacht.

Myokardperfusion

Die Darstellung der Myokardperfusion mittels P792 erfolgte 2 Tage nach Induktion des Myokardinfarktes und als Vergleich mit Gd-DOTA 0,1 mmol/kg KG (**Publikation 2**). Hierfür wurde eine Saturation-recovery-state free Precession-Sequenz mit folgenden Parametern verwendet: Repititionszeit (TR): 2,83 ms; Echozeit (TE): 1,1 ms; Flipwinkel: 50°; Triggerverzögerung: 0 ms; Bandbreite: 1400 Hz/Pixel; Field of View (FOV): 220 x 165; Matrix: 128 x 72; Schichtdicke 6 mm; Voxelgröße: 6 x 1,7 x 2,3 mm³; Akquisitionsfenster pro Herzschlag: 204,1 ms (72 Segmente), drei Schichten pro Herzschlag (gemessen über 120 Herzschläge); Schichtabstand: 40 %;

Triggerverzögerung: 110 ms. Die First-Pass-Untersuchung des Herzens wurde während der Anflutung der Kontrastmittel über 120 Herzschläge durchgeführt. Die Perfusionssequenz wurde mit einer Dauer von mindestens 20 s in 5, 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten Abständen nach Kontrastmittelapplikation erneut durchgeführt. Die histologische Darstellung der Perfusion erfolgte mittels fluoreszierender Mikrosphären (fluorescent polymer microspheres, Duke Scientific Corporation, USA) (27).

Myokardiale Vitalität

Die Darstellung der myokardialen Vitalität erfolgte 2 Tage nach Induktion des Myokardinfarktes mittels P792 und als Vergleich mit Gd-DOTA 0,1 mmol/kg KG (**Publikation 2**). Hierfür wurde eine 2D-IR-Flash Sequenz mit den folgenden Parametern genutzt: TR: 5,7 ms; TE: 4,3 ms; Flipwinkel: 25°; Triggerverzögerung: 0 ms; Bandbreite: 140 Hz/Pixel; FOV: 280 x 210; Matrix: 256 x 148; Schichtdicke 5 mm; Voxelgröße: 5 x 1,4 x 1,1 mm³; Akquisitionsfenster pro Herzschlag: 142 ms (25 Segmente); 10 - 12 Schichten zur Erfassung des gesamten Herzens entlang der kurzen Herzachse; Inversionszeit: 270-500 ms. Die Inversionszeit der Sequenz wurde für das Nullsignal des Myokards mit einer Scoutsequenz optimiert (19). Die histologische Infarktdarstellung erfolgte mittels Färbung mit Triphenyltetrazolium-Chlorid (TTC) (28).

3D-Flash-Sequenz zur Darstellung der Vitalität

Die Darstellung der myokardialen Vitalität erfolgte 2 Tage nach Induktion des Myokardinfarktes in 8 Minischweinen mit einem Gewicht von $22,6 \pm 3,1$ kg mittels Gd-DOTA 0,1 mmol/kg KG (**Publikation 3**). Alle Aufnahmen fanden 5-15 min nach Injektion des Kontrastmittels statt. Hierfür wurde eine 3D-Flash-Sequenz mit den folgenden Parametern verwendet: TR: 3,7 ms; TE: 1,47 ms; Flipwinkel: 10°; Bandbreite: 360 Hz/Pixel; FOV: 400 x 312; Matrix: 256 x 152; Voxelgröße: 1,0x 1,0 x 5 mm³; Akquisitionsfenster pro Herzschlag: 191 ms (51 Segmente); 16 Schichten zur Erfassung des gesamten Herzen entlang der kurzen Herzachse; Inversionszeit: 280-320 ms. Zum Vergleich kam eine 2D-Flash-Sequenz mit folgenden Parametern zur Anwendung: TR: 5,7 ms; TE: 4,3 ms; Flipwinkel: 25°; Bandbreite: 140 Hz/Pixel; FOV: 360 x 270; Matrix: 256 x 148; Voxelgröße: 1,4 x 1,8 x 8 mm³; Akquisitionsfenster pro Herzschlag: 142 ms (25 Segmente); 16 Schichten zur Erfassung des gesamten Herzen entlang der kurzen Herzachse; Inversionszeit: 280-320 ms.

Ergebnisse

Tiermodell

Von den 13 verwendeten Tieren verstarben 5 während der Versuchsvorbereitung. Bei zwei Tieren kam es nach der Induktion eines Myokardinfarktes zu einer Reperfusion der infarzierten Areale. Diese Reperfusion wurde histologisch und in den MRT Untersuchungen mit P792 und Gd-DOTA bestätigt. Daher wurden nur die Ergebnisse von 6 der 8 Tiere für die Auswertung der Perfusion und der Vitalität verwendet.

Perfusion

In der First-Pass Perfusionsmessung konnten Defekte im Myokard mit beiden Kontrastmitteln dargestellt werden (**Publikation 2**). Für P792 zeigte sich im Myokard keine signifikant höhere prozentuale Anhebung der Signalintensitätswerte (percentage signal intensity change, PSIC) während des First-Pass als für Gd-DOTA ($140,34 \pm 64,44$ vs. $123,32 \pm 22,45$, $P=0,56$). Das im MRT mit P792 gemessene prozentuale ischämische Areal zeigte eine gute Korrelation mit der Histologie unter Nutzung der Mikrosphären ($17,2 \pm 11,1\%$ vs. $18,2 \pm 9,8\%$, $r=0,95$, $P<0,004$). Im weiteren Zeitverlauf nahm die Größe der mit P792 und Gd-DOTA dargestellten visuell ausgewerteten minderperfundierten Fläche ab. Mit Gd-DOTA war es jedoch schon nach 10 min nicht mehr möglich, einen Unterschied zwischen gesundem und ischämischem Myokard zu erkennen. P792 ermöglichte die Darstellung des ischämischen Areals über den gesamten Messzeitraum von 30 min (**Abb.2**).

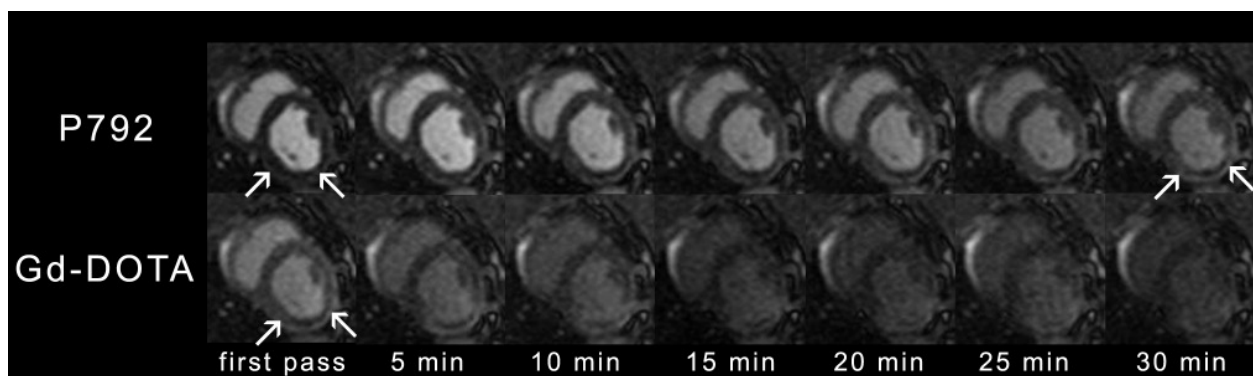


Abb. 2 Vergleich der Perfusionsbildgebung mit P792 und Gd-DOTA über einen Zeitraum von 30 min. Nach Kontrastmittelapplikation konnte das ischämischen Areal (Pfeile) über 30 min mit P792 dargestellt werden, während Gd-DOTA nur die Darstellung über 10 min ermöglichte.

Vitalität

Das Blutpoolkontrastmittel P792 ermöglichte die Darstellung der Infarktareale im MRT (**Publikation 2**). Die prozentuale Größe des entdeckten Infarkts korrelierte gut zwischen P792 und der Standardmethode mit Gd-DOTA ($11,1 \pm 7,1\%$ vs. $12,0 \pm 8,2\%$, $r=0,98$, $P<0,001$). Für die Anreicherung im Gewebe zur optischen Darstellung des Late Enhancement benötigte P792 36 ± 5 min und Gd-DOTA 8 ± 5 min. Die im MRT gemessene prozentuale Infarktgröße von P792 zeigte eine gute Korrelation mit der Histologie unter Nutzung von TTC ($11,1 \pm 7,1$ vs. $12,2 \pm 8,0$ %, $r=0,99$, $P<0,001$). Das Kontrast zu Rauschverhältnis (contrast to noise ratio, CNR) zeigte zwischen Gd-DOTA und P792 ($4,57 \pm 0,57$ vs. $3,65 \pm 0,73$, $P=0,32$) im infarzierten und normalen Myokard keinen signifikanten Unterschied.

3D-Flash-Sequenz zur Darstellung der Vitalität

Ein Myokardinfarkt konnte in 7 von den 8 verwendeten Tieren im MRT und in der Histologie nachgewiesen werden (**Publikation 3**). In diesen 7 Tieren wurde in 52 Segmenten ein Myokardinfarkt festgestellt. Eine Überschätzung fand in einem der 52 Segmente mit der 3D-Sequenz im Vergleich mit der 2D-Sequenz statt ($51-75$ % vs. $26-50$ %). Die Übereinstimmung in der Einschätzung der Transmuralität lag zwischen der 3D- und der 2D-Sequenz bei $99,5$ %. Die im MRT gemessene prozentuale Infarktgröße mit der 3D-FLASH-Sequenz zeigte eine gute Korrelation mit der Histologie unter Nutzung von TTC ($2,4 \pm 1,5$ cm³ vs. $2,3 \pm 1,2$ cm³, $r=0,98$, $P<0,001$) und im Vergleich mit der 2D-FLASH-Sequenz ($2,3 \pm 1,4$ cm³, $r=0,99$, $P<0,001$).

Diskussion

Methodik

Die fortlaufende Suche nach besseren Möglichkeiten in der Behandlung und in der Diagnostik des Myokardinfarktes erfordert exakte tierexperimentelle Modelle. Das ideale Tiermodell hätte eine geringe Mortalitäts- und Komplikationsrate, würde eine präzise Kontrolle der Lokalisation erlauben, wäre reproduzierbar und in der Pathophysiologie mit der KHK beim Menschen vergleichbar. In den letzten Jahren sind verschiedene minimal-invasive Techniken zur Induktion eines Myokardinfarktes im Tiermodell entwickelt worden (29, 30). Der Einsatz von Wolframspiralen ist dabei den anderen perkutanen Verfahren gegenüber als gleichwertig zu betrachten (**Publikation 1**). Die Wolframspiralen können bei geringer Mortalität präzise an jedem Punkt der drei großen Herzkranzgefäße oder einem Seitenast platziert werden, um einen Myokardinfarkt zu induzieren. In der MRT sind bisher für Wolframspiralen keine Artefakte beschrieben worden. Daher erscheinen Wolframspiralen für tierexperimentelle Myokardinfarktstudien im MRT geeignet zu sein. Ein Nachteil der hier vorgestellten Methode ist die fehlende Standardisierung der Infarktgröße, bedingt durch das unterschiedliche Körpergewicht und die physiologischen Unterschiede der Koronargefäße der einzelnen Tiere. Eine weitere Limitation ist die vollständige Okklusion der Koronararterie durch die Wolframspiralen. Daher ist die vorgestellte Methode nicht für die Untersuchung der Reperfusion nach einem Myokardinfarkt oder die Untersuchung neuer Lyseverfahren geeignet.

Myokardiale Bildgebung im MRT

Die Verwendung von Kontrastmitteln in Kombination mit modernen Untersuchungssequenzen hat die MRT zu einem etablierten Verfahren in der klinischen myokardialen Diagnostik gemacht (18). Die Unterscheidung zwischen vitalem und avitalem Myokard ermöglicht eine individuelle Therapieplanung. Der Einsatz Gd-basierter Kontrastmittel ermöglicht die Darstellung der transmuralen Ausdehnung von Myokardinfarkten und das Erkennen von subendokardialen Infarkten (31). Patienten mit einer fehlenden oder nur geringen Ausdehnung des Kontrastmittelenhancements haben eine signifikant höhere Zunahme der kardialen Funktion nach Revaskularisation (18). Diese Patienten könnten mittels MR-Bildgebung und Einsatz geeigneter Kontrastmittel identifiziert werden.

Blutpoolkontrastmittel finden zur Zeit Verwendung in der MR-Angiographie (14, 25, 32) und der Perfusionsbildgebung des Herzens (14, 33). Die Darstellung von Perfusionsdefiziten erfolgt im MRT unter Verwendung von extrazellulären Kontrastmitteln innerhalb eines kurzen Zeitfensters (6, 34). Die Applikation von P792 in der doppelten klinischen Dosis (0,026 mmol Gd/kg KG) ermöglichte in der vorliegenden Arbeit die Darstellung des Perfusionsdefizits eines nicht reperfundierten Myokardinfarktes über einen Zeitraum von 30 min. Dabei wies P792 die minderperfundierten Areale mit einer guten Übereinstimmung im Vergleich zu dem extrazellulären Kontrastmittel Gd-DOTA und der histologischen Analyse mit Mikrosphären nach. Im Gegensatz hierzu ermöglichte Gd-DOTA jedoch nur über einen Zeitraum von maximal 10 min die Beurteilung des ischämischen Areals. Unter Verwendung von P792 kam es im Verlauf der Untersuchung zu einer Angleichung der PSIC Werte zwischen dem gesunden und dem minder perfundierten Areal (**Publikation 2**). Daher erscheint im Moment eine Darstellung der Ischämie über 30 min hinaus mit P792 nicht möglich und ist vermutlich auch aus klinischer Sicht nicht notwendig.

Die Untersuchung der Vitalität zeigte eine gute Korrelation zwischen P792, dem extrazellulären Kontrastmittel Gd-DOTA und der Histologie. Insgesamt gab es einen Trend zu höheren CNR-Werten bei der Nutzung von Gd-DOTA als Kontrastmittel, wobei es keinen signifikanten Unterschied im Kontrast zwischen avitalem und vitalen Myokard zwischen P792 und Gd-DOTA gab. Auf Grund der limitierten Extravasation des Blutpoolkontrastmittels kam es im avitalen Herzgewebe zu einer verzögerten Konzentration von P792. Damit begründet sich die spätere Darstellung der Vitalität mit P792 (36 ± 5 min) im Vergleich mit Gd-DOTA (8 ± 5 min) und der geringe Unterschied der CNR-Werte zwischen den beiden Kontrastmitteln (**Publikation 2**).

Eine Limitation dieser Arbeit ist, dass eine Anflutung von 50% des Kontrastmittels in den ersten 7 sec für die First-Pass Bildgebung notwendig ist. Damit stellt die optimierte Dosis von P792 mit 0,026 mmol Gd/kg KG bzw. 0.72 ml/kg für den Patienten bei der Applikation eine hohe Volumenbelastung innerhalb kurzer Zeit dar. Die quantitative Analyse der MR-Perfusion konnte nur für den First-Pass und nicht für die Äquilibriumperfusion angewendet werden, so dass hierfür keine Daten vorgelegt werden können.

P792 kann sowohl für die Diagnostik zur Darstellung der Myokardperfusion als auch für die Darstellung der Myokardvitalität verwendet werden. Ob P792 allerdings auch zur Darstellung früher myokardialer Läsionen, der Myokardreperfusion und zur

Angiographie der Koronararterien in einer Untersuchung nach einmaliger Applikation geeignet ist, müssen weitere Studien zeigen.

Die klinische Routineuntersuchung der myokardialen Vitalität erfordert neben modernen Kontrastmitteln zur Unterscheidung zwischen vitalem und avitalem Myokard auch Effizienz und Geschwindigkeit in der Bildgebung, während der Blutfluss und die physiologische Herzbewegung das Zeitfenster zur Datenerfassung einschränken (8). Der aktuelle Goldstandard in der klinischen MRT Untersuchung des Herzens ist die durch einen Inversion-recovery Präparationspuls optimierte 2D-FLASH-Sequenz. Nachteile dieser Untersuchungssequenz sind die lange Akquisitionszeit und die häufigen Atempausen. Die verwendete 3D-FLASH-Sequenz wies die transmurale Ausdehnung des Myokardinfarktes mit guter Übereinstimmung im Vergleich mit der 2D-FLASH-Sequenz nach (99,5%). Lediglich ein höherer CNR-Wert, wie in anderen Studien beschrieben, konnte nicht festgestellt werden (35, 36). Bei hoher Genauigkeit reduzierte die 3D-FLASH-Sequenz die Akquisitionszeit um den Faktor 9 bis 10 und erlaubte damit die Darstellung des gesamten linken Ventrikels in einer Atempause (**Publikation 3**). Der Einsatz der 3D-FLASH-Sequenz erscheint damit eine effektive Möglichkeit in der Darstellung der myokardialen Vitalität im klinischen Alltag zu sein (37-39).

Ausblick

Die MRT ermöglicht ohne Strahlenexposition als einzige nicht invasive Untersuchungsmethode die umfassende Bildgebung des Herzens (18, 40, 41). Das relativ kurze Zeitfenster zur Darstellung der Perfusion mit extrazellulären Kontrastmitteln limitiert die klinische Anwendung der MRT in der myokardialen Diagnostik.

Das Blutpoolkontrastmittel P792 ermöglicht in einer einzigen diagnostischen Untersuchung die Darstellung der Vitalität und die exakte Beurteilung der myokardialen Perfusion über einen Zeitraum von 30 min im MRT. Damit gestattet P792 nach einmaliger Applikation die Diagnostik relevanter Folgen der KHK im MRT.

Literatur

1. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB and Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
2. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB and Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110(5):522-527.
3. Dewey M and Hamm B. [Cost-effectiveness in diagnosis of coronary artery disease]. *Rofo* 2003;175(6):749-751.
4. Kim WY, Danias PG, Stuber M, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001;345(26):1863-1869.
5. Dewey M, Richter WS, Lembcke A, Hamm B and Borges AC. [Noninvasive diagnosis of coronary artery disease]. *Med Klin (Munich)* 2004;99(2):57-64.
6. Nagel E, Klein C, Paetsch I, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation* 2003;108(4):432-437.
7. Kraitchman DL, Chin BB, Heldman AW, Solaiyappan M and Bluemke DA. MRI detection of myocardial perfusion defects due to coronary artery stenosis with MS-325. *J Magn Reson Imaging* 2002;15(2):149-158.
8. Krombach GA, Niendorf T, Gunther RW and Mahnken AH. Characterization of myocardial viability using MR and CT imaging. *Eur Radiol* 2007;17(6):1433-1444.
9. Carlsson M, Arheden H, Higgins CB and Saeed M. Magnetic resonance imaging as a potential gold standard for infarct quantification. *J Electrocardiol* 2008;41(6):614-620.
10. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106(18):2322-2327.
11. Kim RJ, Chen EL, Lima JA and 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(12):3318-3326.
12. Jerosch-Herold M, Wilke N, Wang Y, et al. Direct comparison of an intravascular and an extracellular contrast agent for quantification of myocardial perfusion. *Cardiac MRI Group. Int J Card Imaging* 1999;15(6):453-464.
13. Bjornerud A, Johansson LO, Briley-Saebo K and Ahlstrom HK. Assessment of T1 and T2* effects in vivo and ex vivo using iron oxide nanoparticles in steady state-dependence on blood volume and water exchange. *Magn Reson Med* 2002;47(3):461-471.
14. Saeed M, Wendland MF and Higgins CB. Blood pool MR contrast agents for cardiovascular imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000;12(6):890-898.
15. Deshpande VS, Cavagna F, Maggioni F, Schirf BE, Omary RA and Li D. Comparison of gradient-echo and steady-state free precession for coronary artery magnetic resonance angiography using a gadolinium-based intravascular contrast agent. *Invest Radiol* 2006;41(3):292-298.
16. Dewey M, Kaufels N, Laule M, et al. Magnetic resonance imaging of myocardial perfusion and viability using a blood pool contrast agent. *Invest Radiol* 2004;39(8):498-505.

17. Dewey M, Kaufels N, Laule M, et al. Assessment of myocardial infarction in pigs using a rapid clearance blood pool contrast medium. *Magn Reson Med* 2004;51(4):703-709.
18. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343(20):1445-1453.
19. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218(1):215-223.
20. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100(19):1992-2002.
21. Port M, Corot C, Raynal I, et al. Physicochemical and biological evaluation of P792, a rapid-clearance blood-pool agent for magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2001;36(8):445-454.
22. Corot C, Violas X, Robert P, Gagneur G and Port M. Comparison of different types of blood pool agents (P792, MS325, USPIO) in a rabbit MR angiography-like protocol. *Invest Radiol* 2003;38(6):311-319.
23. Port M, Corot C, Violas X, Robert P, Raynal I and Gagneur G. How to compare the efficiency of albumin-bound and nonalbumin-bound contrast agents in vivo: the concept of dynamic relaxivity. *Invest Radiol* 2005;40(9):565-573.
24. Port M, Corot C, Rousseaux O, et al. P792: a rapid clearance blood pool agent for magnetic resonance imaging: preliminary results. *Magma* 2001;12(2-3):121-127.
25. Herborn CU, Watkins DM, Baumann S, Robert P, Corot C and Runge VM. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography: P792 blood pool agent versus Gd-DOTA in rabbits at 3.0 T versus 1.5 T. *Invest Radiol* 2007;42(9):622-628.
26. Gaillard S, Kubiak C, Stolz C, Bonnemain B and Chassard D. Safety and pharmacokinetics of p792, a new blood-pool agent: results of clinical testing in nonpatient volunteers. *Invest Radiol* 2002;37(4):161-166.
27. Fieno DS, Kim RJ, Chen EL, Lomasney JW, Klocke FJ and Judd RM. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1985-1991.
28. Fishbein MC, Meerbaum S, Rit J, et al. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *Am Heart J* 1981;101(5):593-600.
29. Naslund U, Haggmark S, Johansson G, Marklund SL and Reiz S. A closed-chest myocardial occlusion-reperfusion model in the pig: techniques, morbidity and mortality. *Eur Heart J* 1992;13(9):1282-1289.
30. Krombach GA, Kinzel S, Mahnken AH, Gunther RW and Buecker A. Minimally invasive close-chest method for creating reperfused or occlusive myocardial infarction in swine. *Invest Radiol* 2005;40(1):14-18.
31. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003;361(9355):374-379.
32. Taupitz M, Schnorr J, Wagner S, et al. Coronary magnetic resonance angiography: experimental evaluation of the new rapid clearance blood pool contrast medium P792. *Magn Reson Med* 2001;46(5):932-938.

33. Krombach GA, Higgins CB, Chujo M and Saeed M. Blood pool contrast-enhanced MRI detects suppression of microvascular permeability in early postinfarction reperfusion after nicorandil therapy. *Magn Reson Med* 2002;47(5):896-902.
34. Saeed M. New concepts in characterization of ischemically injured myocardium by MRI. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226(5):367-376.
35. Foo TK, Stanley DW, Castillo E, et al. Myocardial viability: breath-hold 3D MR imaging of delayed hyperenhancement with variable sampling in time. *Radiology* 2004;230(3):845-851.
36. Tatli S, Zou KH, Fruitman M, et al. Three-dimensional magnetic resonance imaging technique for myocardial-delayed hyperenhancement: a comparison with the two-dimensional technique. *J Magn Reson Imaging* 2004;20(3):378-382.
37. Dewey M, Laule M, Taupitz M, Kaufels N, Hamm B and Kivelitz D. Myocardial viability: assessment with three-dimensional MR imaging in pigs and patients. *Radiology* 2006;239(3):703-709.
38. Schuijf JD, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Quantification of myocardial infarct size and transmural by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in men. *Am J Cardiol* 2004;94(3):284-288.
39. Bohl S, Lygate CA, Barnes H, et al. Advanced methods for quantification of infarct size in mice using three-dimensional high-field late gadolinium enhancement MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296(4):H1200-1208.
40. Strzelczyk J and Attili A. Cardiac magnetic resonance evaluation of myocardial viability and ischemia. *Semin Roentgenol* 2008;43(3):193-203.
41. Ishida M, Kato S and Sakuma H. Cardiac MRI in ischemic heart disease. *Circ J* 2009;73(9):1577-1588.

Erklärung über den Eigenanteil der Publikationen

Der Promovend Daniel Peukert hatte folgenden Anteil an den eingereichten Publikationen:

Publikation 1: Peukert D, Laule M, Kaufels N, Schnorr J, Taupitz M, Hamm B, Dewey M. A minimally invasive method for induction of myocardial infarction in an animal model using tungsten spirals. Int J Cardiovasc Imaging 2009 Jun; 25(5):529-35

Herr Daniel Peukert leistete gemeinsam mit Herrn PD Dr. Marc Dewey die administrative, technische und logistische Durchführung der Studie. Er war als Doktorand für die Auswertung, Sammlung und Interpretation der erhobenen Daten verantwortlich. Als federführender Autor erstellte er ca. 70 Prozent des publizierten Manuskripts Herr PD Dr. Dewey trug hierzu mit 30 Prozent als Letztautor durch seine Revision und intellektuellen Beiträge bei.

Publikation 2: Peukert D, Kaufels N, Laule M, Schnorr J, Carme S, Farr T, Schönenberger E, Taupitz M, Hamm B, Dewey M. Improved evaluation of myocardial perfusion and viability with the magnetic resonance blood pool contrast agent p792 in a nonreperfused porcine infarction model. Invest Radiol 2007 Apr;42(4):248-55

Herr Daniel Peukert leistete gemeinsam mit Herrn PD Dr. Marc Dewey die administrative, technische und logistische Durchführung der Studie. Er hatte als Doktorand großen Anteil an der Auswertung, Sammlung und Interpretation der erhobenen Daten. Als federführender Autor erstellte er ca. 70 Prozent des publizierten Manuskripts Herr PD Dr. Dewey trug hierzu mit 30 Prozent als Letztautor durch seine Revision und intellektuellen Beiträge bei.

Publikation 3: Peukert D, Laule M, Taupitz M, Kaufels N, Hamm B, Dewey M. 3D and 2D delayed-enhancement magnetic resonance imaging for detection of myocardial infarction: preclinical and clinical results. Acad Radiol 2007 Jul;14(7):788-94

Herr Daniel Peukert leistete gemeinsam mit Herrn PD Dr. Marc Dewey die administrative, technische und logistische Durchführung der Studie. Er hatte als

Doktorand großen Anteil an der Auswertung, Sammlung und Interpretation der erhobenen Daten. Als federführender Autor erstellte er ca. 80 Prozent des publizierten Manuskripts Herr PD Dr. Dewey trug hierzu mit 20 Prozent als Letztautor durch seine Revision und intellektuellen Beiträge bei.

PD Dr. Marc Dewey

Daniel Peukert

Publikationen

1. Peukert D, Laule M, Kaufels N, Schnorr J, Taupitz M, Hamm B, Dewey M. A minimally invasive method for induction of myocardial infarction in an animal model using tungsten spirals. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009 Jun; 25(5):529-35
2. Peukert D, Kaufels N, Laule M, Schnorr J, Carme S, Farr T, Schönenberger E, Taupitz M, Hamm B, Dewey M. Improved evaluation of myocardial perfusion and viability with the magnetic resonance blood pool contrast agent p792 in a nonreperfused porcine infarction model. *Invest Radiol* 2007 Apr;42(4):248-55
3. Peukert D, Laule M, Taupitz M, Kaufels N, Hamm B, Dewey M. 3D and 2D delayed-enhancement magnetic resonance imaging for detection of myocardial infarction: preclinical and clinical results. *Acad Radiol* 2007 Jul;14(7):788-94

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Daniel Peukert, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Magnetresonanztomographie der myokardialen Perfusion und Vitalität mit einem Blutpool-Kontrastmittel“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

10.01.2010

Daniel Peukert

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Marc Dewey für die Überlassung des Themas und seine hervorragende fachliche Betreuung bei der Erstellung der Publikationen und dieser Arbeit. Seine konstruktive Kritik und seine ständige Bereitschaft gemeinsam eine Lösung zu erarbeiten, haben diese Dissertationsarbeit erst möglich gemacht.

Ein großer Dank gilt auch Herrn PD Dr. med. Michael Laule und Frau Dr. med. vet. Nicola Kaufels für die Durchführung der experimentellen Eingriffe am Tier.

Weiterhin möchte ich mich bei zahlreichen Mitarbeitern der Charité für ihre praktischen Anregungen und ihre tatkräftige Unterstützung bedanken. Stellvertretend seien hier Frau Bettina Herwig und Herr Thomas Farr genannt.

Herrn Prof. Dr. med. Hamm, Direktor des CharitéCentrum für Diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, danke ich für Ermöglichung dieser Doktorarbeit.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, ohne die mein Studium und diese Doktorarbeit niemals möglich gewesen wären.