

2 Literaturübersicht

2.1 Vergleichende Anatomie des Herzens

Das Herz ist ein bei allen Säugern in Bau und Funktion weitgehend übereinstimmendes Organ. Daher überrascht es nicht, dass auch seine der Selbstversorgung dienenden Gefäße im Groben eine Übereinstimmung zeigen (Schummer and Habermehl 1996).

2.1.1 Blutversorgung des Herzens

Das Herz ist reichlich mit Herzeigengefäßen (Vasa privata) ausgestattet, um seine mit hohem Energieverbrauch verbundene Arbeitsleistung zu ermöglichen. Dabei strömt etwa 10 % der in der Systole vom Herz geförderten Blutmenge durch diese Gefäße. Die größeren Blutgefäße verlaufen subepikardial, wo sie in Fettgewebe eingebettet sind. Aus ihrer oberflächlichen Lage entlassen die Arterien meist in einem rechten Winkel ihre in die Muskulatur eindringenden Myokardäste. Diese verzweigen sich strauchförmig und gehen in ein außerordentlich dichtes Kapillargeflecht über. Die Versorgungsgebiete der einzelnen Ventrikeläste lassen sich bis in den Bereich ihrer Kapillaren in Form einzelner Areale oder Sektoren gegeneinander abgrenzen, wobei die Kapillaren im Grenzbereich zwar miteinander verzahnt sind, aber keine Verbindung miteinander aufnehmen. Es handelt sich somit um funktionelle Endarterien (Schummer and Habermehl 1996; Waldeyer and Mayet 1993).

2.1.1.1 Koronararterien bei Schwein und Mensch

Die für seine Leistung erforderliche Blutmenge wird dem Herzen durch zwei große Koronararterien zugeführt, die als erste Gefäße aus der Aorta abzweigen (Rauber and Kopsch 1987; Schummer and Habermehl 1996).

Die linke Koronararterie (Arteria (A.) coronaria sinstra / left coronary artery = LCA) entspringt sowohl beim Schwein als auch beim Menschen aus dem Sinus aortae im Bereich der linken Semilunarklappe. Sie gabelt sich in den Ramus (R.) interventricularis paracoronalis (left anterior descending coronary artery = LAD) und den R. circumflexus (left circumflexus coronary artery = LCX) auf (s. Abb. 2-1). Der R. interventricularis paracoronalis, der beim

Menschen als R. interventricularis anterior (RIVA) bezeichnet wird, zieht im Sulcus paracoronalis bzw. Sulcus interventricularis anterior zur Herzspitze. Er gibt eine individuelle Anzahl von Diagonalästen (2-9) zur anterolateralen Wand des linken Ventrikels und einige kleinere Septaläste zum Septum interventriculare ab. Beim Schwein versorgt die LAD zusätzlich einen Teil der rechten Kammer (Waldeyer and Mayet 1993; Weaver et al. 1986).

Der LCX von Mensch und Schwein verläuft vom linken Herzohr verdeckt im Sulcus coronarius und erreicht die rechte Herzhälfte, wo er über mehrere kleinere Marginaläste die laterale, freie Wand des linken Ventrikels versorgt (Rauber and Kopsch 1987; Schummer and Habermehl 1996; Waldeyer and Mayet 1993).

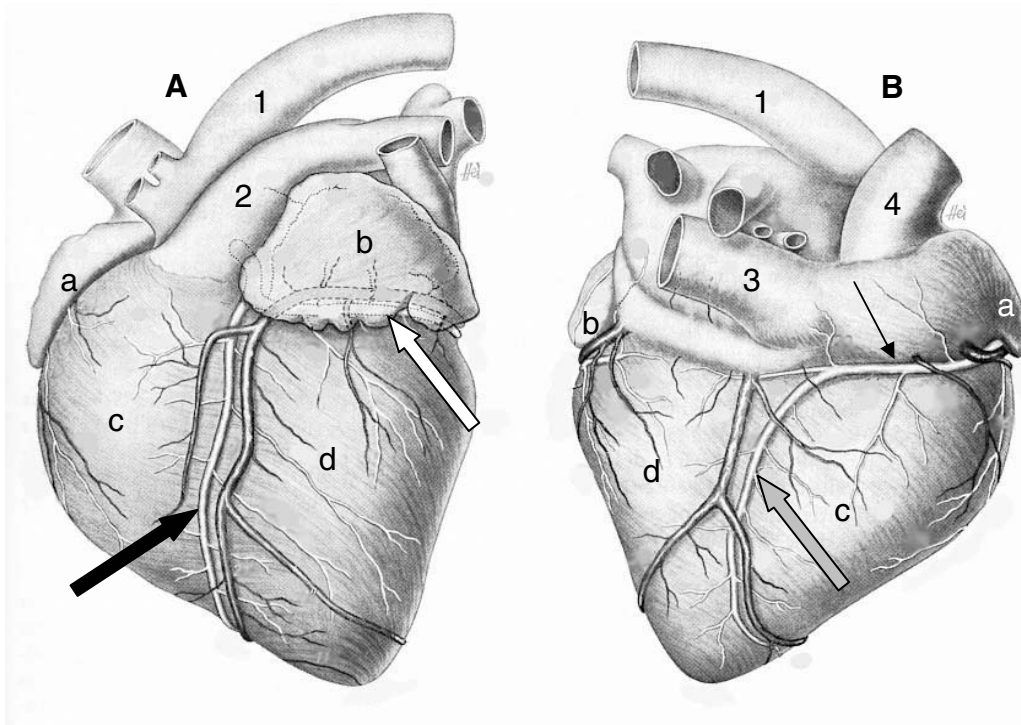


Abb. 2-1: Schweineherz

(modifiziert nach Schummer u. Habermehl 1996)

A Facies auricularis; B Facies atrialis

a rechtes Herzohr; b linkes Herzohr; c rechter Ventrikel; d linker Ventrikel

1 Arcus aortae; 2 Truncus pulmonalis; 3 V. cava caud.; 4 V. cava cran.

schwarzer, dicker Pfeil R. interventricularis paracoronalis

weißer, dicker Pfeil R. circumflexus der linken Koronarie

grauer, dicker Pfeil R. interventricularis subsinuosus

schwarzer, dünner Pfeil R. circumflexus der rechten Koronarie

Die rechte Koronararterie (A. coronaria dextra / right coronary artery = RCA) verlässt die Aorta aus deren rechten Sinus und zieht beim Schwein als R. circumflexus dexter (right circumflexus coronary artery = RCX) in den rechten Teil des Sulcus coronarius. Dieser

erreicht dann die rechte Längsfurche (Sulcus interventricularis subsinuosus) und zieht als R. interventricularis subsinuosus zur Herzspitze. Beim Menschen geht die rechte Koronararterie direkt in den R. interventricularis posterior über, der ebenfalls in der rechten Längsfurche, hier Sulcus interventricularis posterior genannt, zur Herzspitze zieht. Von der RCA werden das Myokard des rechten Ventrikels, das posteriore Kammerseptum und die diaphragmalen Anteile des linken Ventrikels versorgt (Rauber and Kopsch 1987; Schummer and Habermehl 1996; Waldeyer and Mayet 1993).

2.1.2 Versorgungstypen des Herzens

Sowohl beim Schwein als auch beim Menschen beteiligen sich in ca. 75 % der Fälle beide Koronararterien etwa zu gleichen Teilen an der Blutversorgung des Myokards. Daher spricht man hier von einem „beidseitigen“ oder „ausgeglichenen“ Versorgungstyp. Ausbildung und Ausbreitung der Koronarien können bei den einzelnen Individuen stark variieren, was jedoch nur selten von vitaler Bedeutung ist. Durch Abweichungen der Blutversorgung des hinteren interventrikulären Herzsegmentes entstehen unterschiedliche Versorgungstypen, die als „Rechtstyp“ bzw. „Linkstyp“ bezeichnet werden (s. Abb. 2-2) (Rauber and Kopsch 1987; Schummer and Habermehl 1996; Waldeyer and Mayet 1993; Weaver et al. 1986).

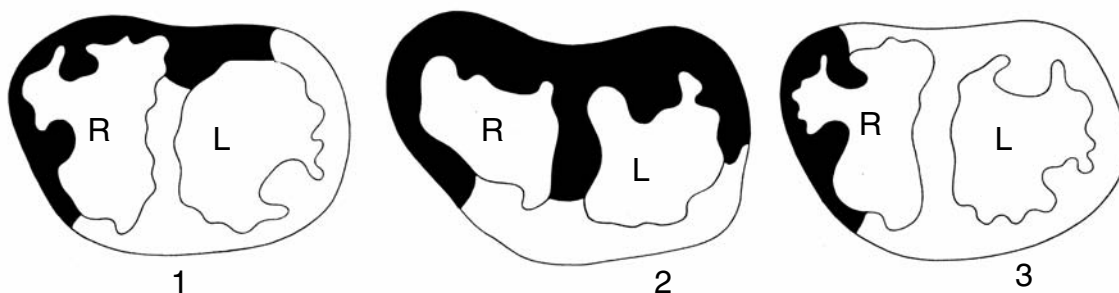


Abb. 2-2: Versorgungsgebiet der A. coronaria dextra (schwarz) und der A. coronaria sinistra (weiß) beim Menschen (modifiziert nach Rauber/Kopsch 1987)

R rechter Ventrikel; L linker Ventrikel

1 beidseitiger Versorgungstyp; 2 Rechtsversorgungstyp; 3 Linksversorgungstyp

Beim Rechtsversorgungstyp hat sich die RCA auf Kosten des LCX stärker entwickelt und versorgt nahezu die gesamte Hinterwand des linken Ventrikels sowie den größten Teil des Kammerseptums. Beim Linksversorgungstyp hingegen ist die linke Koronararterie stärker ausgeprägt als die RCA und versorgt den gesamten linken Ventrikel einschließlich des posterioren Septums (Rauber and Kopsch 1987; Waldeyer and Mayet 1993).

2.1.3 Funktioneller Aufbau der Herzwand

Das Myokardium, als prominenteste Schicht der Herzwand ist aufgrund seiner unterschiedlichen Belastung nicht einheitlich aufgebaut. Im Bereich der Vorhöfe ist es im Gegensatz zu den Kammerwänden und der Scheidewand dünn. Es besteht hier nur aus einer subepikardialen und subendokardialen, spiralig verlaufenden Muskelschicht. Herzkammerwände und Scheidewand hingegen sind dreischichtig aufgebaut. Sie bestehen zusätzlich aus einer mittleren, ringförmigen Muskelschicht, die den Hauptanteil der Ventrikelwand ausmacht. Diese kräftige Ringmuskulatur, besonders des linken Ventrikels ist sehr gut geeignet, den hohen Druck für den Auswurf des Schlagvolumens in den großen Kreislauf zu erzeugen (Linß and Fanghänel 1998; Rauber and Kopsch 1987; Schummer and Habermehl 1996).

Insgesamt ist das Myokard ein feinmaschiges Netzwerk, welches eine reichliche Kapillarisation aufweist. Die Anzahl der Kapillaren entspricht dabei mit einer geringen Abweichung nach oben der Zahl der Muskelzellen (Schummer and Habermehl 1996).

2.2 Pathophysiologie der koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) und deren Folgen sind nach wie vor die Hauptursache der vorzeitigen Sterblichkeit des Menschen in den industrialisierten Ländern (Marques-Vidal et al. 1997). Der akute Myokardinfarkt ist als Komplikation der KHK dabei die mit Abstand häufigste Einzeltodesursache gegenüber allen anderen krankheitsbedingten und nichtnatürlichen Todesursachen (Wiesner et al. 1999). In der Bundesrepublik Deutschland sind 2001 11,2 % der gesamten Sterbefälle auf die koronare Herzkrankheit zurückzuführen (Statistisches Bundesamt 2003). Im Jahre 1992 war erstmalig eine Abnahme der kardiovaskulären Todesfälle zu verzeichnen (Wiesner et al. 1999).

Die Ursache, der bis heute stetig sinkenden Anzahl der kardiovaskulären Todesfälle und die verminderte Inzidenz dieser Erkrankungen sind dabei auf das bessere Verständnis der Pathophysiologie und Verbesserungen in Therapie und Prävention zurückzuführen (Meyer and Erdmann 1996). Doch obwohl die Todesrate bei akuten Myokardinfarkten (AMI's) innerhalb der letzten Dekade auf ca. 30 % zurückging, ist der Herzinfarkt auch gegenwärtig noch mit einer sehr hohen Fatalitäts- und Letalitätsrate behaftet und steht immer noch auf dem zweiten Platz der Todesursachenstatistik in Deutschland (Antmann and Braunwald 2001; Statistisches Bundesamt 2003; Wiesner et al. 1999).

Neue diagnostische Methoden und Behandlungsmodalitäten werden nicht nur aus dem Grund der Lebensrettung und Therapieeffizienz entwickelt, sondern auch wegen ihrer Kosteneffizienz und dem Faktor der Lebensqualitätserhaltung (Antmann and Braunwald 2001).

2.2.1 Ätiologie und Pathogenese der koronaren Herzkrankheit

Die KHK ist klinisch als „... mangelnde Sauerstoffversorgung des Myokards aufgrund einer stenosierenden Erkrankung der Herzkranzgefäße ...“ definiert (Riede and Schäfer 1993). In den meisten Fällen liegt der Stenosierung der Koronararterien ursächlich ein arteriosklerotischer Prozess zugrunde. Neben den in der Framingham-Studie ermittelten klassischen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Arteriosklerose (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen, familiäre Disposition) werden auch weitere Faktoren wie z.B. Scherkräfte und Infektionen als Auslöser der KHK diskutiert (Espinola-Klein et al. 2002).

Bei der koronaren Herzkrankheit handelt es sich um eine chronische, langsam fortschreitende Erkrankung, die teilweise schubartig verlaufen kann, wobei sich Progressionen auch innerhalb weniger Monate von subkritischen zu subtotalen Stenosen entwickeln können. Am Ende dieser Entwicklung steht das Fibroatherom (fibrinöse Plaque), als komplexe arteriosklerotische Läsion (Antmann and Braunwald 2001; Wagner 1991).

Beim Menschen lassen sich sklerotische Veränderungen der Koronararterien besonders häufig an den proximalen Anteilen der großen Herzkranzgefäße, insbesondere am LAD und LCX finden. Auch ihre Äste erster Ordnung weisen oft arteriosklerotische Veränderungen auf, die bezüglich des Schweregrades aber deutlich geringer ausgeprägt sind als die der Hauptstämme. Veränderungen an der RCA sind seltener zu finden (Meyer et al. 2000). In vielen Fällen tritt die Koronarsklerose nicht nur an einer Koronararterie auf. Hier spricht man von einer sog. Mehrgefäßerkrankung (Strauer 1991a).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Koronarsklerose eine entzündlich-fibroproliferative Reaktion auf eine initiale Endothelschädigung ist („response-to-injury“-Hypothese), in deren Folge oxidierte Lipoproteine, besonders das oxidierte Low-Density-Lipoprotein (LDL) in die Gefäßwand aufgenommen wird. Da LDL wiederum ein Stimulationsfaktor für Adhäsion und Migration von Monozyten in die Intima darstellt, kommt es zur Einwanderung dieser in die Gefäßwand und zur Aktivierung und Umwandlung in Makrophagen. Das Einwandern chemotaktisch aktivierter Monozyten führt zu einer subendothelialen Entzündungsreaktion, in deren Folge es wiederum zum Einwandern und zur Aktivierung von glatten Muskelzellen kommt. Dabei wandeln sich die Kardiomyozyten aus ihrer kontraktilen Form (sog. k-Phänotyp) in die metabolisch aktive Form (sog. m-Phänotyp) um, beginnen zu proliferieren und zeigen synthetische Aktivität, indem sie Wachstumsfaktoren freisetzen. Die endotheliale Dysfunktion, die sich in einer verminderten lokalen Sekretion des Zytokins Endothelial-Derived-Relaxing-Factor (EDRF) manifestiert, begünstigt die Adhäsion von Leukozyten und Thrombozyten, welche wiederum durch die Freisetzung von Platlet-Derived-Growth-Factor (PDGF) die Proliferation von glatten Muskelzellen noch verstärken. Ferner werden die Myozyten zum vermehrten Aufbau einer extrazellulären Matrix angeregt, was zur Gefäßwandverhärtung und Sklerose mit konsekutiver Lumeneinengung führt (Antmann and Braunwald 2001; Stary et al. 1994).

Im Initialstadium der Arteriosklerose lassen sich Lipidstreifen innerhalb der Gefäßwand sog. „fatty streaks“ finden. Diese kleinen, herdförmig in der Intima auftretenden Flecken bestehen aus Fettablagerungen im Interstitium, in eingewanderten glatten Muskelzellen, oder aus Makrophagen, die sich durch Aufnahme von LDL zu Schaumzellen weiterentwickelt haben (Stary et al. 1994). Die „fatty streaks“ treten bereits im jugendlichen Alter auf, sollen jedoch

rückbildungsfähig sein (Strauer 1991b). Im Gegensatz zu vielen Tieren ist die Intima der Koronararterien beim Menschen bereits durch eingelagerte glatte Muskelzellen diffus verdickt, so dass diese bei der Entstehung einer fibrinösen Plaque nicht zwangsläufig aus der Media einwandern müssen (Meyer et al. 2000).

Die stenosierende, fibrinöse Plaque als Manifestation der KHK wird häufig im mittleren oder späteren Erwachsenenalter klinisch auffällig. Ein Fortschreiten der arteriosklerotischen Koronarläsion oder die Komplikation der Plaqueruptur mit intraluminärer Thrombusbildung kann folgende, typische Symptomenkomplexe hervorrufen: stumme Ischämie, stabile Angina pectoris, akutes koronares Syndrom, akuter Myokardinfarkt sowie plötzlicher Herztod, ischämische Kardiomyopathie mit Insuffizienz und benigne und maligne Arrhythmien (Hausmann et al. 1999).

2.2.2 Der akute myokardiale Infarkt als Komplikation der KHK

Der Begriff „myokardialer Infarkt“ oder „Myokardinfarkt“ reflektiert den nekrotischen Untergang kardialer Myozyten aufgrund einer anhaltenden Ischämie, wobei die Ischämie das Ergebnis einer perfusionsabhängigen Imbalance zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf darstellt (Alpert and Thysgesen 2000).

In etwa 90 % der Fälle entsteht ein Myokardinfarkt durch eine stenosierende oder verschließende Koronarsklerose. Nur sehr selten wird ein großer Infarkt jedoch durch eine arteriosklerotische Plaque allein hervorgerufen. Meist bildet sich ein intraluminärer Thrombus, der eine zerrissene Plaque überlagert und so zum totalen Verschluss der entsprechenden Koronararterie führt, in deren Folge die Nährstoffversorgung des Myokards geblockt wird. Bei einer Plaqueruptur, Fissur oder Ulzeration wird das im Inneren gelegene, thrombogene Detritusmaterial in das Gefäßlumen ausgeschwemmt und es entsteht die Möglichkeit, dass sich ein Thrombus auf dem Wundgebiet ausbilden kann (s. Abb. 2-3) (Antmann and Braunwald 2001; Boersma et al. 2003; Davies and Thomas 1985; Hort 2001).

Histologische Studien zeigten eine erhöhte Rupturgefahr für arteriosklerotische Plaques mit lipidreichem Atheromkern und dünner fibröser Kappe, sog. „vulnerable Plaques“. Da diese Plaques nur eine sehr geringe Kalzifikation aufweisen, sind sie weicher und damit anfälliger für auftretende Scherkräfte. Sie wachsen typischerweise nach außen. Im Gegensatz dazu kommt es bei den „stabilen Plaques“, die charakterisiert sind durch eine dicke, gelegentlich kalzifizierte, fibröse Kappe, seltener zu einer Aufreißung. Häufig wachsen diese Plaques

nach innen und führen auf diesem Weg zu einer kontinuierlichen Lumeneinengung (Antmann and Braunwald 2001; Gutstein and Fuster 1999; Hort 2001). In einigen Fällen führen die Fibroatherome nicht zu flusslimitierenden Stenosen, sondern nur zu minimalen luminalen Unregelmäßigkeiten. Die allgemeine Instabilität dieser arteriosklerotischen Plaques könnte allerdings erklären, warum ein Myokardinfarkt ein Drittel aller Erstmanifestationen bei der KHK darstellt (Libby 2000).

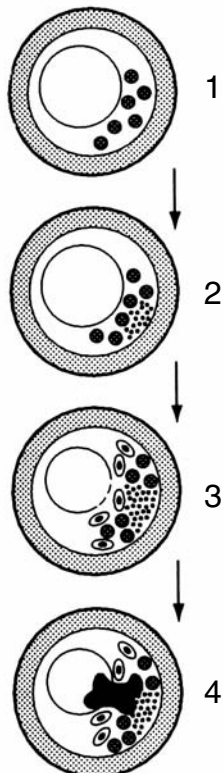


Abb. 2-3: Entwicklung einer arteriosklerotischen Plaque

- 1 fatty streak mit Schaumzellen
- 2 Plaque im Übergangszustand mit Schaumzellen und extrazellulärem Lipid
- 3 Plaque im fortgeschrittenem Stadium mit Schaumzellen, extrazellulärem Lipidkern und glatten Muskelzellen
- 4 Komplizierte Plaque mit aufgelagertem Thrombus

Nur in ca. 5 % der Fälle beruht der zum Myokardinfarkt führende Verschluss der Koronararterie nicht auf arteriosklerotische Veränderungen, sondern auf thrombogenen Geschehnissen anderer Genese wie z.B. koronare Vaskulitiden, Infektionskrankheiten, metabolische und metastasiernde Erkrankungen u. ä. (Libby 1998).

Die Größe des infarzierten Myokardareals ist, neben möglicherweise ausgebildeten Kollateralen, im Wesentlichen von der Zeitdauer des Verschlusses, der Lokalisation innerhalb des Koronargefäßsystems, sowie der zum Zeitpunkt des Infarktes bestehenden Stoffwechselrate des Myokards abhängig. Ist die zuvor bestehende Stenosierung gering und erst von kurzer Dauer, so ist die Kollateralisierung ebenfalls nur gering ausgebildet. Die klinische Symptomatik und der Myokardschaden durch einen Infarkt sind in diesen Fällen viel gravierender ausgeprägt. Noch fataler wird das Geschehen, wenn es zusätzlich zu einer

koronaren Vasokonstriktion und Mikrothrombembolisation kommt (Antmann and Braunwald 2001; Hausmann et al. 1999).

Das entscheidende morphologische Kriterium eines Herzinfarktes ist der irreversible Untergang von Herzmuskelzellen. Ist der kritische Punkt der Wiederbelebungszeit des Myokards einmal überschritten, sind die betroffenen Herzmuskelfasern unwiederbringlich zerstört. Der Zelltod beginnt 30-40 min nach Auftreten einer koronaren Okklusion. Nach ca. vier Stunden ist die Nekrose der „area at risk“ komplett ausgebildet. Dabei nimmt die Schädigung im Subendokard ihren Ausgang, da dieses Gebiet von den zuführenden Arterien am weitesten entfernt ist und zusätzlich dort ein hoher intramuraler Druck herrscht, der die Sauerstoffversorgung weiter erschwert. Je länger die Ischämie andauert, desto stärker breitet sich die Nekrosezone in die seitlichen subendokardialen Bereiche und senkrecht in Richtung zum Epikard aus (Fallon 1996; Hort 2001).

Im Zentrum des infarzierten Myokards entwickelt sich klassischerweise eine Koagulationsnekrose. Im Randbereich des AMI´s hingegen findet man eine koagulative Myozytolyse. Bedingt durch eine vorübergehende Ischämie kommt es hier bei den absterbenden glatten Muskelzellen zu einem verstärkten Ca^{2+} -Einstrom, wodurch diese in ihrer kontraktile Phase verharren („contraction band necrosis“). Bei Wiederherstellung der Durchblutung können sich diese minderperfundierte Infarktareale wieder vollständig regenerieren (Antmann and Braunwald 2001; Hort 2001).

Makroskopisch ist bereits nach vier Stunden ein akuter Myokardinfarkt durch Verblässen der Muskulatur zu erkennen. Des Weiteren ist eine frische Herzmuskelnekrose gegenüber dem umliegenden Gewebe, bedingt durch ihre ödematösen Veränderungen mäßig erhaben. Der Bereich des AMI´s verfärbt sich nach acht bis zwölf Stunden lehmig gelb und wird von einem dünnen, hämorrhagischen Randsaum umgeben. Der nekrotische Zentralbereich sinkt nach ca. zwei bis vier Wochen etwas ein und erscheint rötlich-grau. Nach fünf bis acht Wochen ist er als grau-weißes Narbengewebe zu erkennen (s. Tab. 2-1) (Müller 1986; Thomas 1992).

Zeit	Makroskopisch
4.-6. Stunde	Geringe Aufhellung des Myokards (nach 5 Std.)
9.-48. Stunde	Infarktgebiet gelb, trocken, fest, evtl. mit hämorrhagischem Randsaum
2.-3. Woche	Infarktgebiet rötlich-grau, eingesunken
5.-8. Woche	Infarktgebiet weiß, derb, sehnenartig

Tab. 2-1: Makroskopische Veränderungen beim Herzinfarkt (modifiziert nach MÜLLER 1986)

Tritt der Tod wenige Sekunden oder Minuten nach der koronarer Okklusion auf, spricht man nicht von einem Herzinfarkt, sondern von einem akuten Herztod, da es in dieser kurzen Zeit noch nicht zu einem irreversiblen Untergang der Herzmuskelzellen kommen konnte (Meyer and Erdmann 1996).

2.2.3 Einteilung der Myokardinfarkte

Die Myokardinfarkte können nach verschiedenen Gesichtspunkten klassifiziert werden. So unterscheidet man sie zum einen nach ihrer Lokalisation. Hierbei werden drei Infarkttypen differenziert. Der Vorderwandinfarkt, der mit 50 % bei weitem am häufigsten vorkommt, entsteht durch einen Verschluss im RIVA und führt zu einer Nekrose in der Vorderwand und im Kammerseptum. Bei ca. 25 % der vorkommenden Infarkte handelt es sich um einen Hinterwandinfarkt, der durch den Verschluss der rechten Koronarie entsteht. Meist sind in diesen Fällen der rechte Ventrikel und der basale Teil der Hinterwand des linken Ventrikels betroffen. In ca. 10 % tritt durch Okklusion des LCX ein Seitenwandinfarkt auf, wobei es zu ischämischen Veränderungen im Bereich der lateralen Wand und einem Großteil der Hinterwand des linken Ventrikels kommen kann (Roessner et al. 1997).

Zum anderen können im Elektrokardiogramm (EKG) die Infarkte nach ihrer Ausdehnung gruppiert werden. Hier werden die transmuralen („Q-wave infarction“) von den nichttransmuralen Infarkten („non-Q-wave infarction“) getrennt. Im Verlauf des transmuralen Infarktgeschehens, bei dem alle drei Wandschichten betroffen sind, findet eine Veränderung des QRS-Komplexes zusätzlich zu einer ST-Streckenveränderung statt. Es kommt zu einer pathologischen Q-Zacke und Reduktion der R-Amplitude, die bis zum R-Verlust gehen kann (Klinge 1992; Wagner 1991). Bei den nichttransmuralen Infarkten hingegen ist nicht die gesamte Dicke der Herzwand betroffen. Daher kommt es bei diesen „rudimentären Infarkten“ nur zu Veränderungen der ST-Strecke, nicht jedoch zu Veränderungen des QRS-

Komplexes. In der frühen Infarktphase jedoch hat der QRS-Umbau generell noch nicht stattgefunden. Daher wird neuerdings in der akuten Phase der Infarkt mit ST-Streckenhebung (ST-AMI) von einem Infarkt ohne ST-Streckenhebung (non-ST-AMI) unterschieden (Alpert and Thysgesen 2000; Giannitsis et al. 2001). Lässt sich eine ST-Streckenhebung beobachten, liegt mit größter Wahrscheinlichkeit eine akute Obstruktion einer großen, epikardialen Koronararterie vor. Bei Infarkten ohne ST-Streckenhebung ist meist nur ein kleiner Myokardbereich betroffen. Die einzigen Indikatoren für eine irreversible Zellschädigung sind in diesen Fällen die biochemischen, myokardspezifischen Enzymmarker (Alpert and Thysgesen 2000; Antmann and Braunwald 2001; Boersma et al. 2003).

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Infarkte nach ihrer Größe zu klassifizieren. Hier unterscheidet man die mikroskopischen, kleinen, mittleren und großen Myokardinfarkte voneinander. Bei den Infarkten mikroskopischer Größe liegen nur kleine, fokale Nekrosen vor. Ein Muskelanteil von <10 % des linken Ventrikels ist bei einem kleinen Infarkt nekrotisch. 10-30 % der Herzmuskulatur des linken Ventrikels sind bei einem mittleren und >30 % bei einem großen Infarkt betroffen (Alpert and Thysgesen 2000).

2.2.4 Arteriosklerose und Herzinfarkt beim Tier

Die Arteriosklerose spielt im Tierreich nur eine untergeordnete Rolle. Insbesondere landwirtschaftlich genutzte Tiere erreichen nicht ihr natürliches Alter, so dass eine eventuell bestehende Gefäßwandveränderung klinisch nicht manifest werden kann (Drommer 1991). Arteriosklerotische Veränderungen treten beim Tier häufig als komplikationslose Umstrukturierungen der Gefäßwand ohne Beeinträchtigung des Blutstromes und der Nährstoffversorgung des umliegenden Gewebes auf (Dahme 1999).

Mit dem humanen Arteriosklerosetyp, in Struktur und Aufbau, ist am ehesten die Arteriosklerose des Schweins vergleichbar. Sie manifestiert sich bei dieser Tierart ungefähr in einem Alter von 10 Jahren. Ein Domestikationsphänomen ist hier als Ursache der Erkrankung weitgehend auszuschließen, da auch beim Wildschwein Arteriosklerosetendenzen zu beobachten sind. Bevorzugt lassen sich die Intimaveränderungen im Bereich der Abdominalaorta, der Zerebralarterien und der Gefäßabzweigungen finden (Dahme 1999; Dämmrich and Loppnow 1990). Bei alten Schweinen (8-14 Jahre) wurde eine spontane Entwicklung arteriosklerotischer Veränderungen im Bereich der Hirnarterien, Koronarien sowie A. iliaca und Aorta beobachtet. Funktionelle Beeinträchtigungen des Koronarkreislaufes konnten jedoch nicht festgestellt werden (Luginbühl 1966). Weiterhin scheinen

nicht altersabhängige Faktoren eine Rolle zu spielen. So beschreibt Schulz (1990) jahreszeitlich bedingte Umbauprozesse in der Arterienwand des Schweins. Der Gipfel des Plasmacholesteringehaltes im Blut ist im Winter zu finden, die höchste Wandstärke der Arterie findet sich im Frühjahr. Auch bei Vögeln, insbesondere den langlebigen Psittaciden sind arteriosklerotische Veränderungen mit Todesfolge beobachtet worden. Im Gegensatz dazu haben Gefäßwandveränderungen bei Hunden, Katzen und herbivoren Haustieren allgemein nur einen geringen Krankheitswert (Dahme 1999).

Zahlreiche Spezies wie z.B. Kaninchen, Primaten, Schweine und Ratten werden inzwischen zur Erforschung arteriosklerotischer Prozesse verwendet. Bei diesen werden die entsprechenden Veränderungen experimentell z.B. durch cholesterinreiche Diäten induziert (Muller et al. 1992).

Myokardinfarkte sind im Tierreich klinisch nicht relevant. Einerseits ist dies auf die geringe Inzidenz arteriosklerotischer Veränderungen und andererseits auf die Varietät der Myokardversorgung (s. Kap. 2.3.1) zurückzuführen. Dennoch sind Infarkte aufgrund von Embolien, hypertoniebedingter Arteriosklerose und intramuraler Koronarmyloidose bekannt. Emboli als mögliche Infarktverursacher bilden sich beim Tier häufig auf der Grundlage bakterieller Thrombendokarditiden des linken Herzens, wobei das Schwein das am häufigsten betroffenen Haustier ist. Bei dem Erreger hierfür handelt es sich meist um *Erysipelothrix rhusiopathiae* gefolgt von Streptokokken und Staphylokokken. Hypertoniebedingte Arteriosklerose und intramurale Koronarmyloidose als Ursache einer Myokardischämie lassen sich nur selten, vor allem beim alten Hund finden. Dabei ist der Bereich der Papillarmuskeln des linken Ventrikels am häufigsten betroffen (Rudolph and Dahme 1999).

2.3 Das Schwein als Herzinfarktmodell in der Humanmedizin

Aufgrund der Tatsache, dass das kardiovaskuläre System des Schweins in seiner Größe, Aufbau und Funktionsweise dem des Menschen stark ähnelt, eignet sich diese Spezies besonders gut als Tiermodell in der Kardiologie. In den letzten 25 Jahren sind eine ganze Reihe an Tiermodellen für klinische Studien zum Thema „myokardiale Ischämien“ verwendet worden. Dabei wurden zwei verschiedene Ischämietypen näher untersucht. Zum einen die globale Ischämie, die zu einem Herzstillstand führt und zum anderen die regionale Ischämie, welche mit einem Myokardinfarkt assoziiert ist (Gross 1994).

Klinisch ist es für den Menschen essentiell, dass die Pumpfunktion des Herzens im Verlauf eines Infarktgeschehens aufrechterhalten werden kann. Daher werden viele Untersuchungs- und Therapievarianten zur Diagnostik und Reduktion der Infarktgröße, zur Unterstützung des ungeschädigten Myokards und zur schnelleren Heilung der infarzierten Herzmuskulatur anhand von Tiermodellen entwickelt. Zur Bewerkstelligung dieser Studienziele ist es wichtig, dass im Tiermodell die klinische Situation in besonders engen Grenzen nachgestellt werden kann (Gross 1994).

2.3.1 Kollateralen und Anastomosen am Herzen bei Schwein und Mensch

Die Qualität eines Herzinfarktmodells bemisst sich unter anderem an der Ähnlichkeit des Vorhandenseins oder der Ausbildung von Kollateralen und Anastomosen der Koronararterien. Definitionsgemäß versteht man unter Kollateralen eine Verbindung zwischen zwei Ästen derselben Arterie, wohingegen eine Anastomose als Verbindung zwischen zwei Ästen unterschiedlicher Arterien zu verstehen ist. Durch eine Regulation der Blutverteilung mit Hilfe dieser beiden Arterienverbindungen kann nicht nur die Entstehung einer Nekrose distal einer Koronararterienstenose verhindert werden, sondern auch das Überleben zumindest eines Teils der Muskulatur in einem Infarktgebiet gesichert werden (Strauer 1991b).

Nach Schummer und Habermehl (1996) treten Anastomosen am tierischen Herzen relativ selten auf. Kollateralen hingegen sind häufiger zu finden. Beim Hund und beim Meerschweinchen lässt sich bedingt durch zahlreiche kollaterale Arterienverbindungen daher ein Herzinfarkt experimentell gar nicht oder nur sehr schwer induzieren. Im Gegensatz dazu führt eine Unterbindung des Blutflusses einer Koronararterie beim Schwein zu einem

maximal großen Infarkt, da hier jegliche funktionstüchtigen Kollateralen fehlen (Meyer et al. 2000). Kollateralen beim Schwein bilden sich generell nur bei ischämischen Zuständen als dünnwandige intramyokardiale Kapillaren aus. Doch selbst bei weitlumigen Kollateralen bleibt die Myokardversorgung eingeschränkt (Meyer et al. 2000; Schaper 1995). Beim Schwein kann allerdings die Ausbildung dieser rudimentären Kollateralen durch die Applikation bestimmter Pharmaka wie Dipyridamid oder Hexobendin, sowie durch körperliches Training gefördert werden (Allwork 1987; Meyer et al. 2000).

Beim Menschen bestehen zwischen rechter und linker Koronararterie zahlreiche Anastomosen, die aber so fein sind (20-300 μm), dass die Herzkranzarterien funktionell als Endarterien angesehen werden müssen (Waldeyer and Mayet 1993). Der Mensch ist bei einem Akutverschluss einer Koronararterie somit nicht in der Lage, einen funktionell wirksamen Kollateralkreislauf aufrecht zu erhalten. Der Ausbau zu weitlumigeren Gefäßen erfolgt in der Regel erst unter pathologischen Bedingungen (chronische Hypoxie). Dabei ist der Grad ihrer Ausbildung proportional zum Stenosegrad des erkrankten Gefäßes. Körperliches Training oder Applikation von Medikamenten führen beim Menschen nicht zur Ausbildung von funktionstüchtigen Kollateralen (Allwork 1987; Meyer et al. 2000; Strauer 1991b). Selbst beim Vorhandensein von Kollateralen, z.B. infolge einer länger bestehenden koronaren Herzkrankheit, können diese bei einem subakuten Verschluss in den meisten Fällen nicht schnell genug rekrutiert werden (Gorge et al. 1991).

2.4 Magnetresonanztomographie

2.4.1 Prinzip der Magnetresonanztomographie

2.4.1.1 Kernmagnetische Resonanz

Die Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspintomographie genannt, basiert auf dem Phänomen der magnetischen Kernresonanz. Atome mit einer ungeraden Anzahl von Nukleonen besitzen einen Eigendrehimpuls \vec{I} , den sog. Kernspin, der über das magnetogyrische Verhältnis γ mit einem magnetischen Dipolmoment $\vec{\mu}$ verknüpft ist ($\vec{\mu} = \gamma * \vec{I}$).

Wasserstoff ist dabei das einfachste Atom mit nur einem Proton im Kern. Es besitzt das größte magnetogyrische Verhältnis und ist daher besonders gut für die MRT-Bildgebung geeignet. Zudem ist es das in biologischen Systemen am häufigsten vorkommende Element, gefolgt von Stickstoff, Phosphor und Natrium, die ebenfalls für MRT-Experimente genutzt werden (Ramm et al. 1986a; Schild 1997; Seiderer 1987).

Im Organismus sind die magnetischen Dipolmomente der Kernspins statistisch in alle Richtungen angeordnet, wodurch sich ihre magnetischen Vektoren gegenseitig aufheben. Daher ergibt die resultierende Gesamtmagnetisierung Null. Wird nun ein äußeres Magnetfeld mit einer hohen Feldstärke angelegt (i.d.R. zwischen 0,5 und 1,5 Tesla), richten sich die Spins parallel oder antiparallel (energetisch höherer Zustand) zum Magnetfeld aus. Diese beiden Zustände sind gemäß der Boltzmannverteilung, zugunsten der parallelen Ausrichtung, unterschiedlich besetzt, was zu einer resultierenden Längsmagnetisierung führt. Bringt man diese Längsmagnetisierung durch Anlegen eines elektromagnetischen Hochfrequenzfeldes (HF-Feld) aus ihrer Gleichgewichtslage, präzediert die so erzeugte Gesamtmagnetisierung mit einer charakteristischen Frequenz, der Larmorfrequenz ω_0 , um die Richtung des externen Magnetfeldes. Die Larmorfrequenz ω_0 ist dabei proportional zur Flussdichte des externen Magnetfeldes B_0 und zum magnetogyrischen Verhältnis der Kernspins γ ($\omega_0 = \gamma * B_0$) (Köchli and Marincek 1998e; Ramm et al. 1986a; Schild 1997).

Ein HF-Puls, der die Magnetisierung in die zum externen Feld senkrechte Transversalebene kippt, wird als 90°-Puls bezeichnet. Die so erzeugte Transversalmagnetisierung induziert in

einer, im MRT-Scanner eingebauten, Empfangsspule eine mit der Larmofrequenz modulierte elektrische Spannung und ist somit prinzipiell nachweisbar (s. Abb. 2-4) (Köchli and Marincek 1998e).

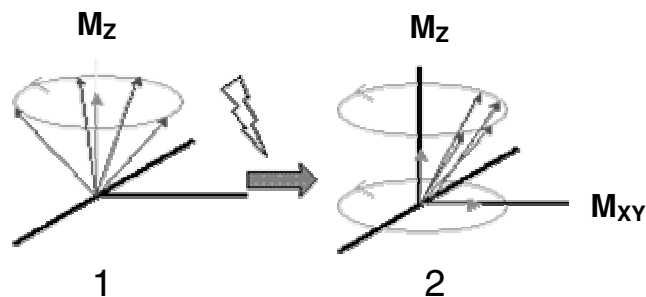


Abb. 2-4: Transversale Magnetisierung

1) In einem externen statischen Magnetfeld der Flussdichte B_0 ergibt sich durch die unterschiedlichen Besetzungszahlen des parallelen und antiparallelen Zustands eine makroskopisch beobachtbare Längsmagnetisierung (M_z).

2) Nach Einstrahlen eines 90° -HF-Pulses ergibt sich eine zur Z-Achse senkrechte Transversalmagnetisierung (M_{xy})

2.4.1.2 Relaxationsmechanismen

Das Bestreben der Magnetisierung, nach Abschalten eines HF-Pulses in ihren ursprünglichen Gleichgewichtszustand zurückzukehren wird als Relaxation bezeichnet. Man unterscheidet zwischen zwei fundamentalen Relaxationsprozessen:

1. Die Wechselwirkungsprozesse der Kernspins mit ihrer thermisch bewegten molekularen Umgebung, dem Gitter, wirken der Tendenz eines angelegten HF-Feldes, die Besetzungszahlen des parallelen und antiparallelen Zustandes auszugleichen, entgegen. Die Gesamtheit dieser Wechselwirkungsvorgänge wird als Spin-Gitter-Relaxation (auch longitudinale oder T_1 -Relaxation) bezeichnet. Das Maß für die Zeit, die das Spinsystem benötigt, um den Ausgangszustand wieder zu erreichen, ist die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 . Im lebenden Organismus liegt T_1 etwa bei 100-1000 ms.

2a. Unter Spin-Spin-Relaxation (auch transversale oder T_2 -Relaxation) versteht man den Zerfall der Präzessionssynchronisation. Unmittelbar nach der Anregung durch einen HF-Puls präzedieren alle Kerne synchron. Sie haben also einen Phasenunterschied von 0° . Durch

Wechselwirkungen innerhalb des Spinsystems geht diese sog. Phasenkohärenz verloren. Dieser Prozess wird als Dephasierung bezeichnet, was zu einer Verringerung der transversalen Magnetisierung und damit auch des MR-Signals führt. Die Zeitkonstante dieses Relaxationsprozesses wird als T2 bezeichnet. Der typische Bereich der T2-Zeiten liegt im lebenden Organismus zwischen 10 und 1000 ms.

2b. Durch konstante Inhomogenitäten des externen Magnetfeldes, die entweder durch den MRT-Scanner selbst oder den Körper des Probanden verursacht werden können, kommt es zu einer zusätzlichen Dephasierung der Kerne. Das Signal zerfällt also noch schneller, mit der Zeitkonstante T2* (Köchli and Marincek 1998b; Ramm et al. 1986b; Seiderer 1987).

2.4.1.3 Gewebekontraste und Signalintensitäten

Das Kontrastverhalten der MR-Bildgebung ist sehr viel komplexer, als das anderer bildgebender Verfahren. Die Relaxationszeiten haben einen wesentlichen Einfluss auf die Signalintensitäten und Bildkontraste, wobei die starke Gewebeabhängigkeit der Relaxationszeiten den ausgezeichneten Gewebekontrast auf vielen MRT-Aufnahmen erklärt. In vielen Fällen sind aufgrund dessen, unterschiedliche Weichteilstrukturen bereits ohne Kontrastmittel schon voneinander abgrenzbar.

Aufnahmen mit einem hohen Anteil an T1-relaxationszeitbedingtem Bildkontrast werden auch als T1-gewichtete Aufnahmen bezeichnet. Auf T1-gewichteten Aufnahmen haben Strukturen mit kurzen T1-Relaxationszeiten (z.B. Fett, kontrastmittelangereicherte Gewebe) eine hohe Signalintensität und umgekehrt haben Stoffe mit langen T1-Relaxationszeiten (z.B. Wasser, Liquor) eine niedrige Signalintensität.

Bei Aufnahmen mit einem hohen Anteil an T2-relaxationszeitbedingtem Bildkontrast wird von T2-gewichteten Aufnahmen gesprochen. Gewebe mit kurzen T2-Relaxationszeiten (z.B. Hirn) haben hier eine niedrige Signalintensität, wogegen Strukturen mit langen T2-Relaxationszeiten (z.B. Wasser) eine hohe Signalintensität aufweisen (Köchli and Marincek 1998a).

2.4.1.4 Ortskodierung

Das grundlegende Prinzip der Ortskodierung stammt von Lauterbur (Lauterbur 1973), das auf dem linearen Zusammenhang zwischen der Larmorfrequenz ω_0 , der Kernspins und der magnetischen Flussdichte beruht. Bei der MRT werden zur Ortskodierung magnetische Gradientenfelder verwendet, die zusätzlich zum externen, statischen Magnetfeld einwirken und sich diesem überlagern. Diese sog. Gradienten können variabel in allen drei Raumrichtungen und in schneller Folge ein und ausgeschaltet werden. Da das effektive magnetische Feld, bedingt durch die Gradientenüberlagerung an jedem Ort des Organismus verschieden ist, hat jeder Kernspin eine individuelle Lamorfrequenz. Die von den unterschiedlichen Orten stammenden Signalbeiträge können somit während der Bildrekonstruktion durch eine Frequenzanalyse aufgeschlüsselt werden.

Nachdem die erste Raumrichtung schichtselektiv rekonstruiert worden ist, wird standardmäßig mit Hilfe der zweidimensionalen Fouriertransformation die zweite Raumrichtung frequenzselektiv und die dritte Raumrichtung phasenselektiv rekonstruiert. Die gemessenen Rohdaten entsprechen dem Frequenzspektrum der Aufnahme (Köchli and Marincek 1998c).

- Schichtselektion

Wird das magnetische Gradientenfeld senkrecht zur gewünschten Schichtebene angelegt, besitzen die unterschiedlichen Schichtebenen entlang dieses sog. Schichtselektionsgradienten unterschiedliche Resonanzfrequenzen (ω_0). Zur selektiven Anregung einer dieser Schichten wird ein HF-Puls mit der schichtspezifischen Resonanzfrequenz eingesetzt. Die Breite des Frequenzspektrums und die Amplitude des Schichtselektionsgradienten bestimmen dabei die Schichtdicke (Köchli and Marincek 1998c).

- Frequenzkodierung

Die Ortskodierung der Kernspins innerhalb einer Schicht erfolgt durch eine Frequenz- und eine Phasenkodierung. Bei der Frequenzkodierung wird das magnetische Gradientenfeld, während der Messung des Signals dem statischen Magnetfeld in einer der beiden Schichtrichtungen überlagert. Infolge dessen geben die Kernspins entlang des Gradienten unterschiedliche Resonanzfrequenzen ab. Durch eine Frequenzanalyse mit Hilfe der Fouriertransformation können die Frequenzanteile des Resonanzsignals in der

Raumrichtung des Frequenzkodiergradienten (auch Lesegradient genannt) lokalisiert werden (Köchli and Marincek 1998c).

- Phasenkodierung

Der Phasenkodiergradient, welcher orthogonal zum Frequenz- und Schichtselektionsgradienten ausgerichtet ist, wird für einen kurzen Zeitraum unmittelbar nach dem HF-Anregungspuls eingeschaltet. In diesem Zeitraum haben die Spins entlang des Phasenkodiergradienten unterschiedliche Larmorfrequenzen, wodurch sog. Phasenverschiebungen entstehen. Je länger bzw. stärker der Phasenkodiergradient ist, desto größer ist die Phasenverschiebung der einzelnen Kernspins zueinander. Die Phasenverschiebung bleibt auch nach dem Abschalten des Phasenkodiergradienten erhalten und wird während der Bildrekonstruktion durch eine Phasenanalyse in den Ortsraum transformiert. Bei einer Bildmatrix von 512 x 512 Bildpunkten werden also 512 Zeilen mit jeweils unterschiedlich starken Phasenkodiergradienten aufgenommen (Köchli and Marincek 1998c).

2.4.2 Einsatz der MRT zur Diagnostik in der Kardiologie

Die Magnetresonanztomographie konnte aufgrund ihrer technischen Weiterentwicklung im Bereich der Sequenzen, des k-Raum-Ausleseverfahrens und der Bildverarbeitung in den letzten Jahren zunehmend in der kardiologischen Diagnostik eingesetzt werden. Voraussetzung hierfür waren Verbesserungen der EKG-Triggerung, Sequenzen in Atemanhaltetechnik, zur Eliminierung von Atemartefakten und Einführung von neuen Untersuchungsstrategien, wie z.B. Stressuntersuchungen (Hahn et al. 2000; Horstick et al. 2004). Technisch musste eine zeitliche Auflösung von <50 ms während der Systole und <100-200 ms in der späten Diastole erreicht werden (von Schulthess et al. 1995b). Für diese ultraschnelle Bildgebung werden Gradientensysteme mit hoher Gradientenamplitude und kurzen Schaltzeiten benötigt (Kivelitz et al. 1999).

Bislang ist die kardiologvaskuläre MRT ein etabliertes Verfahren zur Diagnostik angeborener Herzfehler, Erkrankungen der herznahen großen Gefäße, sowie Erkrankungen des Perikards und Herztumoren. Keine andere bildgebende Technik kann anatomische Ultrastrukturen bei einer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung so detailliert darstellen. Neuerdings wird das MRT zunehmend auch zur Diagnostik entzündlicher Herzerkrankungen, Myokardischämien und Infarkten eingesetzt. Dazu werden spezielle

Untersuchungsverfahren, wie Funktionsanalyse des Herzens, Myokardperfusion, Vitalitätsdiagnostik, Flussquantifizierung, MR-Koronarangiographie sowie MR-Spektroskopie je nach Fragestellung eingesetzt (Hahn et al. 2000). Wichtig für die Herzinfarkt Diagnostik sind dabei besonders die ersten drei Verfahren (s. Kap. 2.4.2.1-3) (Schnorr 2004). Sie ermöglichen insgesamt die Darstellung und funktionelle Beurteilung eines Myokardinfarktes mit Hilfe von Aussagen über die Wandmorphologie, Wandbewegung, Perfusion und koronarem Blutfluss.

2.4.2.1 Funktionsanalyse

Bei der Funktionsanalyse des Herzens handelt es sich um eine dynamische Information, die mit Hilfe der EKG getriggerten Cine-MR-Technik untersucht wird. Dabei werden Bilder zu verschiedenen Zeitpunkten des Herzzyklus erstellt und anschließend in Form einer Kinoschleife betrachtet. Auf diese Weise können regionale Wandbewegungsstörungen, sowie eine fehlende Wanddickenzunahme des Myokards aufgedeckt werden. Besonders die Wandmotilität des linken Ventrikels ist zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit des Herzens von großer Bedeutung. Des Weiteren können mit dieser Technik Ejektionsfraktion, Myokardmasse, enddiastolisches und endsystolisches Volumen bestimmt werden (Hahn et al. 2000; Kivelitz et al. 1999).

Für die Auswertung stehen verschiedene Analysemethoden zur Wahl. Neben der rein visuellen, qualitativen Analyse der Kontraktilität kann die Wanddickenmessung auch mit einer semiautomatischen Methode nach manueller Markierung von Endokard und Epikard quantitativ bestimmt werden. Hierbei werden die gemessenen Daten mit Hilfe eines Analyseprogramms ausgewertet.

Die sog. Tagging-Technik, bei der die angewendete MR-Sequenz ein Linien- oder Gittermuster in der Enddiastole auf die zu untersuchende Schicht prägt, ermöglicht es ebenfalls eine quantitative Aussage über die Kontraktionsfähigkeit des Myokards zu treffen. Während der Herzkontraktion verformt sich das aufgeprägte Raster mit der Bewegung der Herzwand und so können neben den radialen Wandbewegungen, auch die Torsionsbewegungen des Herzens beurteilt werden (Kivelitz et al. 1999; Sandstede et al. 2002). Sandstede et al. (2002) zeigten jedoch, dass zum derzeitigen Stand der Technik die qualitative Auswertung den beiden quantitativen Methoden unter Berücksichtigung der Einteilung der Wandbewegungsstörungen und des Zeitaufwandes überlegen ist.

Ein entscheidender Vorteil der MRT gegenüber alternativer Bildgebungsverfahren ist die freie Auswahl der Schichtebenen, wodurch es möglich wird auch Infarktgebiete exzentrisch geformter Herzventrikel genau zu untersuchen. In Bezug auf die Bestimmung der globalen Herzfunktionsparameter gilt die Cine-MRT heutzutage aufgrund ihrer geringen Inter- und Intraobservervariabilität als genauestes Untersuchungsverfahren und wird daher als Goldstandard angesehen (Hahn et al. 2000).

2.4.2.2 Myokardperfusion

Zur funktionellen Bedeutung der Myokardvitalität, Koronararterienstenosen, sowie zur Therapiekontrolle nach interventioneller oder chirurgischer Revaskularisation ist die Beurteilung der Myokardperfusion ein wichtiger diagnostischer Parameter. In den letzten Jahren ist es möglich geworden die Perfusionsrate im Myokard mittels MRT zu bestimmen. Die kontrastmittelgestützte MRT ist dabei die Methode der Wahl. Da es derzeit noch kein Kontrastmittel auf dem Markt gibt, das proportional zum Blutfluss im Herzmuskel verbleibt, können klinisch bislang nur Erstpasseuntersuchungsverfahren (First Pass Perfusionsmessung) durchgeführt werden (Hahn et al. 2000; Kivelitz et al. 1999). Hierbei wird das Anfluten des Kontrastmittelbolus verfolgt und es wird versucht aus dessen Verlauf Informationen über die Perfusion abzuleiten (von Schulthess et al. 1995a). Voraussetzungen für die Quantifizierung der Myokardperfusion und für eine optimale Kontrastgebung bei dieser Messung sind eine niedrige Kontrastmitteldosis um Sättigungseffekte zu vermeiden, sowie eine möglichst kompakte Bolusgabe (Al-Saadi et al. 2000).

Bei der Untersuchung des akuten Myokardinfarktes mittels kontrastmittelgestützter MRT lassen sich in der First Pass Bildgebung zwei unterschiedliche Perfusionsmuster erkennen. Bei großen, schweren Infarkten befindet sich typischerweise im Zentrum des Nekroseareals eine minderperfundierte Zone, die sich hypoenhance darstellt (Bax et al. 1999; Kim et al. 1999). Die Minderperfusion in dieser zentralen Zone ist das Ergebnis einer Stase in den funktionellen Kapillaren. Bedingt durch die Verlegung der Mikrovaskulatur mit roten Blutkörperchen kann es in diesem Bereich nicht zu einer ausreichenden Reperfusion kommen (Rochitte et al. 1998). Daher wird dieses Erscheinungsbild auch als „no reflow“ Phänomen bezeichnet (Ambrosio et al. 1989). Bei weniger schweren Infarkten kann die Signalintensität unverändert oder nur leicht abgeschwächt gegenüber ihrer Umgebung sein, was für ein reperfundiertes Gebiet spricht. Durch die Kombination der Ergebnisse der First Pass Messung mit den Beobachtungen bei der Spätanreicherung des Kontrastmittels und

der Herzfunktionsanalyse lassen sich genauere Aussagen über die Art des Infarktes machen.

Ein weiteres Einsatzgebiet für die MR-Perfusionsuntersuchung ist die Detektion von klinisch relevanten Koronararterienstenosen. Allerdings kommt es hier in vielen Fällen erst unter Belastungsbedingungen zu einer signifikanten, hämodynamischen Auswirkung durch die arterielle Engstelle. Daher ist nicht nur eine Untersuchung im Ruhezustand, sondern auch unter pharmakologischem Stresseinfluss angezeigt, um durch den direkten Vergleich der beiden Bedingungen die hämodynamischen Auswirkungen exakter bestimmen zu können. Dabei kann durch die zeitabhängige Kontrastierung des Myokards der regionale Perfusionsreserveindex mit Hilfe beider Perfusionsmuster analysiert werden (Al-Saadi et al. 2000; Schmitt et al. 2002; Wintersperger et al. 2000).

Zur Auswertung aller gemessenen Signalintensitäts-Zeit-Kurven (SI-Kurven) stehen neben qualitativen (Kramer et al. 2000) auch quantitative (Penzkofer et al. 1997) und semiquantitative (Al-Saadi et al. 2000) Ansätze zur Auswahl.

Nach den Ergebnissen einiger Studien ist es derzeit noch nicht möglich Normwertbereiche oder absolute Grenzwerte für die Perfusion festzulegen, da die beobachteten Variabilitäten zu groß sind (Wintersperger et al. 2000). Auch hinsichtlich des Kontrastmittelverhaltens sind eindeutige quantitative Aussagen selbst nach Korrekturrechnungen noch nicht sicher zu treffen (Kramer et al. 2000). In tierexperimentellen und klinischen Studien stellten einige Arbeitsgruppen Modelle zur myokardialen Flussquantifizierung vor, die schon eine hohe Korrelation im Vergleich zum Goldstandard aufweisen (Schmitt et al. 2002; Schwitter et al. 2001; Wilke et al. 1997). Als experimenteller Goldstandard für die Bestimmung der Myokardperfusion werden die Blutflussmessung mit radioaktiv markierten Mikrosphären oder die intrakoronare Dopplerflussmessung definiert (Kivelitz et al. 1999; Schwartz et al. 1983).

2.4.2.3 Vitalitätsdiagnostik

Ein weiteres entscheidendes Kriterium für die Bestimmung der Prognose und Therapiemöglichkeit nach einem akuten Myokardinfarkt ist die Differenzierung zwischen vitalem und avitalem Herzmuskelgewebe (Saeed et al. 2000). Klinisch ist diese Differenzierung von besonderer Bedeutung bei Patienten mit schwerer myokardialer Dysfunktion und Ischämie.

Bei einem AMI gibt es neben dem für diese Diagnose charakteristisch, irreversibel geschädigten Myokard, vitale Areale, die jedoch auf Grund einer chronischen Minderperfusion ebenfalls eine reduzierte Kontraktilität aufweisen. Diese Gebiete werden als „hibernating myocardium“ bezeichneten und führen bedingt durch ihre eingeschränkte Kontraktion zu Störungen in der Wandbewegung. Zudem gibt es Myokardareale, die sich trotz vollständiger Reperfusion nach Revaskularisation in einem „Betäubungszustand“ befinden und erst verzögert ihre Funktion wieder aufnehmen, sog. „stunned myocardium“ (Huber et al. 2004). Im MRT können diese verschiedenen Infarktareale mit Hilfe der Funktionsanalyse nicht von einander differenziert werden. Lediglich die Kontrastmittel-Spätanreicherung (Late Enhancement) der kontrastmittelgestützten MRT ermöglicht evtl. eine weitere Differenzierung (Mankad et al. 2003).

Der zelluläre Mechanismus für die Kontrastmittelanreicherung im Infarktgebiet ist noch nicht eindeutig geklärt. Eine verzögerte „wash-in“ und „wash-out“ Kinetik des Kontrastmittels im Infarktgebiet, aufgrund regionaler Blutflussstörungen, interstitieller Ödeme, intramyokardialer Hämorrhagien u./o. vernarbtem Gewebe, führt zu einem veränderten KM-Verteilungsvolumen in der Herzmuskulatur. Des Weiteren wird angenommen, dass die mit dem Zelltod einhergehenden Rupturen der Myozytenmembranen einen Anstieg der Kontrastmittel-Gewebekonzentration im Intrazellularraum und damit ein Hyperenhancement, bedingt durch ein vergrößertes Verteilungsvolumen, hervorrufen (Mahrholdt et al. 2002; Saeed et al. 2000). Sowohl im „stunned“ als auch im „hibernating myocardium“ weist die „wash-in“ und „wash-out“ Kinetik hingegen keine Veränderung auf, so dass hier kein Unterschied der Kontrastmittelverteilung gegenüber des ungeschädigten Myokards vorliegt und diese Bereiche folglich richtig als vital diagnostiziert werden können (Miller et al. 2003).

Durch die Anreicherung des Kontrastmittels verbessert sich die SI-Differenz zwischen vitalem und avitalem Myokard und erlaubt somit eine leichtere Abgrenzung des Infarktgebietes zu seiner Umgebung. Bei der Beurteilung des Kontrastmittelanreicherungsmusters müssen allerdings Punkte wie Infarktalter, Zeitpunkt der Bilderstellung nach KM-Gabe, sowie angewendete Sequenz und Schichtdicke beachtet werden (Saeed et al. 2000).

Als Goldstandard zur Vitalitätsdiagnostik wird nach wie vor die Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) angesehen (Sandstede et al. 2000). Klein et al. (2002) zeigen in einer Studie, dass die quantitative Bestimmung der Infarktmasse im MRT gut mit der Bestimmung mittels PET korreliert. Ob die MRT das etablierte nuklear-kardiologische Verfahren ersetzen kann, ist zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht abzuschätzen (von Schulthess et al. 1995a).

2.4.3 Sequenzen

In der MRT wird zwischen Bildgebungs- und Spektroskopiesequenzen unterschieden. Da in dieser Arbeit ausschließlich Bildgebungssequenzen verwendet werden, wird im Folgenden der Begriff Sequenz synonym für Bildgebungssequenz verwendet.

Als Sequenz bezeichnet man die zeitliche Abfolge von Gradienten- und HF-Pulsen zwecks schichtselektiver Anregung und räumlicher Ortskodierung, sowie die Datenakquisition in Gegenwart eines Frequenzkodier- (Auslese-) gradienten. Prinzipiell unterscheidet man zwischen Spinecho- und Gradientenechosequenzen. Diese beiden Gruppen können weiter in Einfachecho-, Multiecho- und Single-shot-Techniken untergliedert werden. Jede dieser Gruppen ist mit einem Präparationsschema für die longitudinale Magnetisierung kombinierbar. Des Weiteren sind Hybridtechniken, in denen sowohl Gradienten- als auch Spinechos verwendet werden, entwickelt worden (Nitz 1996). Die Auswahl eines bestimmten Sequenzschemas wird dabei durch die klinische Anwendung bestimmt, wobei im Einzelfall die Sequenzparameter wie z.B. Anregungswinkel, Wiederholzeit usw. auf die entsprechende Anwendung optimiert werden müssen.

2.4.3.1 Spin-Echo-Sequenzen

Spinecho (SE)-Sequenzen verwenden zusätzlich zu dem 90° -HF-Anregungspuls einen 180° -HF-Refokussierungspuls, der die Dephasierung der transversalen Magnetisierung, verursacht durch innere und äußere Suszeptibilitätsgradienten u./o. einer unterschiedlichen lokalen elektronischen Umgebung (chemische Verschiebung), wieder refokussiert. SE-Sequenzen sind daher unempfindlich gegenüber statischen Feldinhomogenitäten. Die rekonstruierten Bilder zeichnen sich durch eine sehr hohe Bildqualität aus und weisen keine Suszeptibilitätsartefakte auf. Das Signal bei SE-Sequenzen fällt mit der transversalen Relaxationszeit T_2 ab (Köchli and Marincek 1998d; Nitz 1996; Schild 1997).

2.4.3.2 Gradienten-Echo-Sequenzen

Bei Gradientenecho (GRE)-Sequenzen wird das Echo durch Verwendung bipolarer Gradienten in Frequenzkodierrichtung erzeugt. Das Zentrum des Echos ist dadurch gekennzeichnet, dass im Idealfall alle transversalen Magnetisierungsvektoren der angeregten Schicht in die gleiche Richtung zeigen und damit das Signal zur Echozeit TE maximal ist. Die

Dephasierung durch Suszeptibilitätsgradienten ist bei GRE-Bildgebungstechniken dominierend. Ein Vorteil gegenüber SE-Sequenzen ist, dass in GRE-Sequenzen wesentlich kürzere Echozeiten verwendet werden können. Im Extremfall sind Bildaufnahmezeiten von etwa 50-100 ms möglich. Allerdings weisen die rekonstruierten Bilder, im Vergleich zu SE-Sequenzen, häufig starke Suszeptibilitätsartefakte auf und besitzen zudem ein geringeres Signal-Rausch-Verhältnis („signal-to-noise-ratio“ = SNR). Das beobachtete Signal fällt bei GRE-Sequenzen mit der Relaxationszeit $T2^*$ ab.

- FLASH-Sequenz

Um die Repetitions- (TR) und Echozeit zu verringern, sind GRE-Sequenzen mit Kleinwinkel Anregung entwickelt worden. Bei solchen Sequenzen ist der HF-Anregungspuls kleiner als 90° , wobei nicht die gesamte longitudinale Magnetisierung in eine transversale Magnetisierung umgewandelt wird. Das Zusammenspiel zwischen HF-Anregung und longitudinaler Relaxation führt nach wenigen HF-Pulsen zu einem dynamischen Gleichgewichtszustand, dem so genannten Steady-State.

Eine spezielle GRE-Sequenz, die im Steady-State mit Kleinwinkel Anregung arbeitet, ist die FLASH (fast low angle shot)-Sequenz (Frahm et al. 1986). Bei der FLASH-Technik wird die nach der Datenakquisition verbleibende Transversalmagnetisierung durch einen „Spoiler“ zerstört. Der Zerfall der Transversalmagnetisierung kann dabei entweder durch zusätzliche Spoilergradienten (Gradientenspoiling) oder durch zufällig verteilte Richtungsvariationen des HF-Pulses (HF-Spoiling) erreicht werden.

Der hier verwendete Begriff FLASH wurde von der Fa. Siemens eingeführt. Es ist jedoch anzumerken, dass verschiedene Firmen für die gleiche Sequenztechnik verschiedene Akronyme verwenden. So sind z.B. die Akronyme SPGR (Spoiled Gradient Recalled Acquisition into Steady State) und T1-FFE (Fast Field Echo, T1-weighted), die von den Firmen GE bzw. Phillips etabliert worden, als Synonyme zum Begriff FLASH zu verwenden (Nitz 1996).

- trueFISP-Sequenz

Da die bei der FLASH-Technik gespoilte, transversale Magnetisierung auch kontrolliert verwendet werden kann, um das SNR zu verbessern, ist eine Sequenztechnik mit der Bezeichnung trueFISP (fast imaging with steady precession) (Oppelt et al. 1986) entwickelt

worden. Die trueFISP-Sequenz verwendet sowohl den Gleichgewichtszustand der longitudinalen, als auch der transversalen Magnetisierung. Zusätzlich tragen auch Spinechokomponenten zum Bildkontrast bei, da jeder Anregungspuls auch als Refokussierungspuls dient. Für längere Echozeiten ist dieser Sequenztyp allerdings sehr artefaktanfällig. Eine neuere und robustere Variante dieses Sequenztyps beschränkt sich darauf, nach Ende der Datenakquisition nur die zum Zwecke der Ortskodierung dephasierende Magnetisierung durch den Phasenkodiergradienten zu rephasieren. Bei der Firma GE wird dieser Sequenztyp mit GRASS (Gradient recalled Acquisition into Steady State) und bei der Firma Philips mit T2-FFE (Fast Field Echo, T2-weighted) bezeichnet (Nitz 1996).

2.5 Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie

2.5.1 Einleitung

Die Kernspintomographie liefert aufgrund ihres großen Kontrastumfangs auch ohne Kontrastmittel (KM) schon einen hervorragenden Weichteilkontrast. Je nach diagnostischer Fragestellung können durch Variationen der gerätespezifischen Aufnahmeparameter Signale hervorgehoben oder unterdrückt werden, so dass in vielen Fällen schon hierdurch eine verbesserte Darstellung und Abgrenzbarkeit von pathologischen Geschehnissen erreicht werden kann. Trotz dieser Vorteile können genauere Aussagen über die Gewebeintegrität, Perfusion und Funktion bestimmter Organsysteme oft nur mit Hilfe von Kontrastmitteln gemacht werden. Daher wurde schon frühzeitig versucht die diagnostischen Möglichkeiten dieses bildgebenden Verfahrens durch geeignete Kontrastmittel noch weiter zu verbessern, insbesondere in den Fällen, bei denen die Differenz der Signalintensitäten von benachbarten Geweben so klein ist, das sie sich durch Veränderungen der Aufnahmeparameter nicht eindeutig unterscheiden lassen. Des Weiteren lässt sich durch den Einsatz von Kontrastmitteln die Untersuchungszeit verkürzen (Niendorf and Balzer 1997; Schmidt 1987).

2.5.2 Allgemeine Grundlagen

Magnetismus ist eine Eigenschaft aller chemischen Substanzen und beruht auf der Bewegung elektrisch geladener Teilchen. Wenn diese Substanzen einem Magnetfeld ausgesetzt werden, zeigen sie ein unterschiedliches Verhalten. Die magnetische Suszeptibilität (χ) ist ein Maß dafür, in wie weit eine Substanz empfänglich für eine Magnetisierung durch ein äußeres Magnetfeld ist. Qualitativ kann man vier verschiedene Formen der magnetischen Suszeptibilität unterscheiden: Diamagnetismus, Paramagnetismus, Ferromagnetismus und Superparamagnetismus. Da diamagnetische Substanzen eine negative Suszeptibilität aufweisen und ferromagnetische Substanzen nach Entfernung des äußeren Magnetfeldes eine Restmagnetisierung beibehalten, sind sie als MR-Kontrastmittel ungeeignet. Somit kommen nur paramagnetische und superparamagnetische Substanzen für die MRT zur Anwendung (Niendorf and Balzer 1997).

2.5.3 Wirkungsmechanismen der Kontrastmittel

Der Bildkontrast im MR-Bild wird durch die SI-Differenz zweier Gewebe bestimmt und ist daher neben den gerätespezifischen oder extrinsischen Faktoren und den verwendeten Pulsfrequenzen auch von den körpereigenen oder intrinsischen Parametern abhängig. MR-Kontrastmittel sind Pharmazeutika, welche die intrinsischen Eigenschaften der Gewebe verändern und damit die SI-Differenz. Dies kann auf zwei unterschiedliche Arten geschehen. Zum einen direkt, durch Veränderung der Protonendichte, zum anderen indirekt durch Veränderungen des lokalen Magnetfeldes und damit der T1- u./o. T2-Zeiten (Köchli and Marincek 1998a; Niendorf and Balzer 1997; Ramm et al. 1986a).

Das Maß der Stärke der Relaxationszeitverkürzung (T1- oder T2-Zeit) eines Kontrastmittels ist die Relaxivität (R1 bzw. R2), mit der Einheit 1/mmol·s. Je höher die Relaxivität eines Stoffes ist, desto kürzer werden die Relaxationszeiten der Protonen, in linearer Abhängigkeit von seiner Konzentration (s. Formel 1) (Schmidt 1987).

$$Relaxivity = \left(\frac{1}{T_n} - \frac{1}{T_v} \right) * \frac{1}{N} \quad (\text{Formel 1})$$

T_n = Relaxationszeit nach Kontrastmittelgabe

T_v = Relaxationszeit vor Kontrastmittelgabe

N = Kontrastmittelkonzentration

Die Relaxationszeitverkürzung beruht auf einer Wechselwirkung der Kontrastmittelmoleküle mit den in ihrer Umgebung befindlichen Protonen der Wasser-, Fett- oder Eiweißmoleküle (Köchli and Marincek 1998a; Speck 1999).

2.5.3.1 Paramagnetische Substanzen

Alle paramagnetischen Substanzen sind durch mindestens eine ungepaarte Ladung gekennzeichnet. Als MR-Kontrastmittel werden jedoch nur Substanzen mit ungepaarten Elektronen verwendet, da ihr magnetisches Moment erheblich größer ist als das ungepaarter Nukleonen. Das durch die Eigenrotation entstehende magnetische Moment nimmt mit der Anzahl der ungepaarten Elektronen zu (Duroux 1995; Schmidt 1987).

Durch Anlegen eines äußeren Magnetfeldes richtet sich das magnetische Moment in Richtung des Magnetfeldes aus, so dass es insgesamt zu einer lokalen Verstärkung der

Magnetisierung kommt. Nach Entfernung des äußeren Magnetfeldes kehren die paramagnetischen Substanzen in ihren ungerichteten Ausgangszustand zurück (Duroux 1995; Köchli and Marincek 1998a; Niendorf and Balzer 1997).

Elemente der Nebengruppen, wie z.B. Lanthanide sind starke paramagnetische Substanzen. Von besonderer Bedeutung ist hierbei das dreiwertige Gadoliniumion (Gd^{3+}), welches mit sieben ungepaarten Elektronen ein besonders großes, effektives magnetisches Moment besitzt. Die Wechselwirkung der ungepaarten Elektronenspins des Kontrastmittels mit den Wasserstoffprotonen des jeweiligen Gewebes führt zu einem Signalanstieg infolge der Verkürzung der longitudinalen Relaxationszeit. Auf T1-gewichteten Bildern kommt es zu einer Aufhellung, man spricht daher auch von einem „positiven Kontrastmittel“ (Duroux 1995; Köchli and Marincek 1998a; Schmidt 1987).

Neben der T1-Verkürzung führen paramagnetische Kontrastmittel dosisabhängig auch zu einer T2-Verkürzung, ein kompetitiver Effekt, der durch Optimierung des Kontrastmittels, der Dosis und der Sequenz möglichst minimiert werden soll.

2.5.3.2 Superparamagnetische Substanzen

Superparamagnetische Substanzen weisen besonders ausgeprägte, paramagnetische Eigenschaften auf, die sich aus der Anordnung der paramagnetischen Ionen in ein Kristallgitter ergeben (Köchli and Marincek 1998a; Ramm et al. 1986a). Es handelt sich bei diesen Stoffen um kleine, sogenannte Eindomänenpartikel, die ebenfalls durch ungepaarte Elektronen ausgezeichnet sind (Niendorf and Balzer 1997; Ramm et al. 1986a).

Substanzen mit superparamagnetischen Eigenschaften sind kleine Metalloxide, von denen Eisenoxidpartikel als MR-Kontrastmittel von Bedeutung sind. Da sie sich beim Anlegen eines äußeren Magnetfeldes sehr stark magnetisieren lassen und somit ein sehr großes magnetisches Moment besitzen, bewirken sie lokale Magnetfeldinhomogenitäten, die zu einer schnelleren Dephasierung der Protonen führen. Im Gegensatz zu Ferromagneten behalten sie nach Abschalten des Magnetfeldes keine Restmagnetisierung bei und begeben sich wieder in ihre Ausgangsposition (Niendorf and Balzer 1997; Ramm et al. 1986a)

Superparamagnetische Kontrastmittel bewirken hauptsächlich eine Verkürzung der transversalen Relaxationszeit mit nachfolgender SI-Abnahme. In hierfür empfindlichen T2-gewichteten Aufnahmen kommt es zu einer Schwärzung im Bild, daher spricht man auch von „negativen Kontrastmitteln“ (Köchli and Marincek 1998a). Da die T2-Relaxationsrate

proportional zur Partikelzahl und umgekehrt proportional zum Partikelradius ist, sind die kleineren superparamagnetischen Partikel die effektiveren Kontrastmittel (Ramm et al. 1986a).

2.5.4 Einteilung der MRT-Kontrastmittel

Für die in der MRT eingesetzten Kontrastmittel gibt es kein allgemein gültiges Einteilungsschema. Eine ganze Reihe verschiedener Kontrastmittel sind mittlerweile für klinische Untersuchungen zugelassen. Sie unterscheiden sich sowohl hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Bildkontrast, als auch ihrer Verteilung innerhalb des Körpers. Daher können die Kontrastmittel zum einen nach ihren pharmakokinetischen Eigenschaften unterteilt werden. Hier unterscheidet man die unspezifischen (extrazellulären) von den spezifischen (intravasale, hepatobiliäre, tumorspezifische usw.) Kontrastmitteln (Duroux 1995; Laniado and Kopp 1997). Zum anderen können sie nach ihrem Einfluss auf die Signalintensität eingeteilt werden. Die „positiven Kontrastmittel“ oder auch „Relaxations-KM“ führen durch eine T1-Relaxationszeitverkürzung zu einer SI-Zunahme. Die „negativen“ sog. „Suszeptibilitätskontrastmittel“ bewirken hingegen eine Abnahme der Signalintensität durch Verkürzung der T2*-Relaxationszeit (Köchli and Marincek 1998a; Vogl et al. 1994). Eine weitere Möglichkeit ist die Einteilung bezüglich ihres Molekulargewichtes. So können hier niedermolekulare von makromolekularen Kontrastmitteln unterschieden werden.

Neben diesen gängigen Gruppierungen der MR-Kontrastmittel findet man in der einschlägigen Literatur noch viele weitere Möglichkeiten der Einteilung auf die hier jedoch nicht weiter eingegangen werden kann.

2.5.5 Liganden

Elemente, die aufgrund ihrer magnetischen Momente im KM eingesetzt werden wie z.B. das Gadoliniumion sind in ihrer freien Form hoch toxisch. Gd^{3+} bildet in vivo unlösliche Salze und wirkt als Kalzium-Antagonist. Daher werden die Kontraktilität des Myokards und das Gerinnungssystem hemmend beeinflusst. Zudem werden freie Gadoliniumionen im Knochen, Leber und Milz gespeichert. Bedingt durch die hohe Toxizität müssen die magnetischen Elemente von einem Liganden in ein Chelat eingebunden werden, so dass sie in ihrer Molekülstruktur fest verankert sind und nicht mit endogenen Strukturen des Organismus in Kontakt kommen können. Häufig werden Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA),

Diethylentriaminopentaessigsäure (DTPA) und Dodecantetraessigsäure (DOTA) als Chelatbildner in Verbindung mit Gadolinium eingesetzt, wodurch das Ion von seiner Umgebung abgeschirmt wird. Alle drei Liganden bilden wasserlösliche Chelate und weisen aufgrund dessen, ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften auf (Niendorf and Balzer 1997; Schmidt 1987).

Da die relaxierende Wirkung der magnetischen Substanzen mit der Entfernung schnell abfällt, sind kleine Fenster in der molekularen Ummantelung nötig, über welche die magnetischen Ionen mit den Protonen der Umgebung in Verbindung treten können (Schmidt 1987).

Abhängig vom pH-Wert, der Temperatur und anderen, konkurrierenden, endogenen Ionen liegt ein geringer Teil der toxischen Metallionen in freier Form vor. In welchem Ausmaß diese in ihrem Komplex möglicherweise durch andere Ionen ersetzt werden, hängt unter anderem von der Selektivität der Liganden für die unterschiedlichen Ionen ab. Wie stabil ein Komplex ist, drückt seine Komplexbildungskonstante k aus. In der Regel ist die Menge der frei werdenden Metallionen sehr klein. Bei der Verabreichung der MRT-Kontrastmittel ist daher nicht mit einer toxischen Wirkung zu rechnen (Niendorf and Balzer 1997).

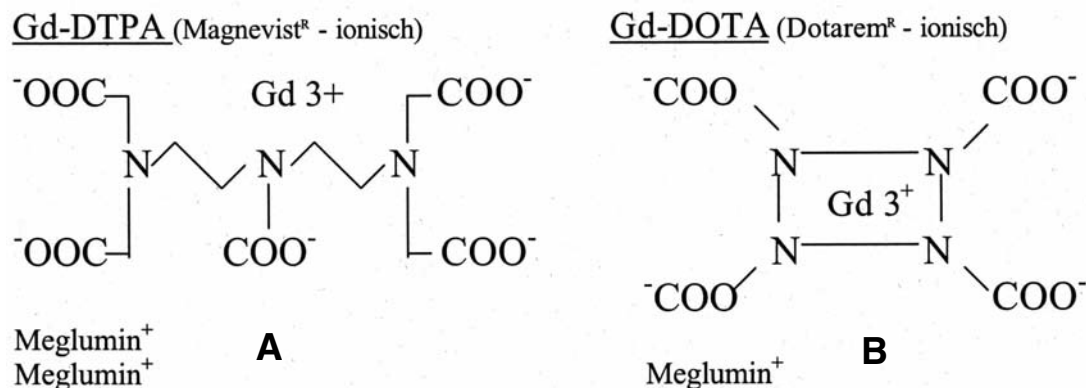


Abb. 2-5: Beispiele für lineare und makrozyklische Gd-Liganden-Verbindungen

A linearer Ligand

B makrozyklischer Ligand

Grundsätzlich werden die makrozyklischen Liganden, hier ist der Chelatkomplex als ringförmige Struktur um das Metallion angeordnet, von den linearen Liganden unterschieden (s. Abb. 2-5). Die linearen Liganden verankern das Ion durch nebeneinander liegende Stickstoff, Kohlenstoff- und Sauerstoffverbindungen. Sie zeigen in vivo eine etwas geringere

Stabilität, als die makrozyklischen Liganden (Köchli and Marincek 1998a; Niendorf and Balzer 1997).

2.5.6 Extrazelluläre Kontrastmittel

Bei den extrazellulären Kontrastmitteln handelt es sich um niedermolekulare, wasserlösliche Verbindungen mit einem Molekulargewicht von 650-2500 Dalton, die sich im Extrazellularraum des Körpers unspezifisch verteilen (Köchli and Marincek 1998a; Saeed 2001a). In der Regel bestehen die Metallkomplexe dieser KM-Gruppe aus einer gadoliniumhaltigen Struktur. Die Wirkung des Chelatkomplexes auf die Signalintensität wird dabei hauptsächlich durch das paramagnetische Ion bestimmt. Die pharmakokinetischen Eigenschaften hingegen hängen größtenteils von den verwendeten Liganden ab (Niendorf and Balzer 1997).

Paramagnetische Kontrastmittel wie z.B. Gd-DOTA (Gadoterat-Meglumin, Dotarem®; Guerbet) oder Gd-DTPA (Gadopentetat-Dimeglumin, Magnevist®; Schering) können aufgrund ihrer Hydrophilie intakte Zellmembranen nicht passieren. Nach der intravenösen Verabreichung breitet sich das KM daher ausschließlich im intravasalen Raum, sowie im Interstitium aus (Duroux 1995). Aufgrund der äußerst geringen Proteinbindung wird es relativ rasch über die Niere ausgeschieden, wobei das Verteilungs- und Ausscheidungsverhalten dosisunabhängig ist. Eine extrarenale Ausscheidung z.B. über die Leber findet nur in sehr geringem Ausmaß statt. Die Halbwertszeit liegt bei ca. 90 min und ist direkt proportional zur glomerulären Filtrationsrate. Eine messbare Metabolisierung, Dissoziation oder Retention der gadoliniumhaltigen Komplexe konnte bislang nicht festgestellt werden. Daher wird davon ausgegangen, dass die Substanzen in unveränderter Form über die Niere ausgeschieden werden (Laniado and Kopp 1997; Vogl et al. 1994).

In der diagnostischen MRT sind die extrazellulären Kontrastmittel, aufgrund ihrer vielfach belegten Relevanz, gegenwärtig sehr weit verbreitet. Sie werden für die unterschiedlichsten Fragestellungen eingesetzt, wobei die pathologische Anreicherung in einem Gewebe auf einer Permeabilitätsstörung basiert. Das verschiedene Perfusionsverhalten zwischen gesundem und geschädigtem Gewebe wird beim Einsatz der niedermolekularen, extrazellulären Kontrastmittel zur Bildgebung genutzt.

2.5.6.1 Gd-DOTA

Das Gadolinium-Metallion ist in dieser Verbindung mit dem makrozyklischen Liganden DOTA komplexiert (s. Abb. 2-5/Abb. 2-7). Gadoterat-Meglumin (Gd-DOTA/Meg) hat ein Molekulargewicht von 0,56 kDa und einen Durchmesser von 0,9 nm. Es ist 1-fach negativ geladen. Unter Standardbedingungen (H_2O ; 37 °C) lässt sich eine Osmolalität von 1350 mOsmol/kg messen und es zeigt eine Viskosität von $3,2 \text{ mPa}\cdot\text{s}^{-1}$ bei 20 °C und $2,0 \text{ mPa}\cdot\text{s}^{-1}$ bei 37 °C (Reimer and Vosshenrich 2004). Das hydrophile KM (0,5 M) geht keine nennenswerte Proteinbindung ein und weist eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 48 min auf. Die T1-Relaxivität (R1) in 37 °C warmen Wasser beträgt $3,5 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ und in Plasma $4,3 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ (bei 20 MHz, 0,47 T) (Niendorf and Balzer 1997).

Dotarem® ist erstmalig 1989, nach Gd-DTPA als zweites Kontrastmittel, für die kraniale und spinale MRT in einigen europäischen Ländern zugelassen worden. Weitere Zulassungen in unterschiedlichen Einsatzbereichen folgten (Niendorf and Balzer 1997). Im klinischen Alltag hat sich Gd-DOTA als ein sehr risikoarmes Kontrastmittel bewährt.

2.5.7 Blutpoolkontrastmittel

Die extrazellulären Kontrastmittel sind für die Bolus- oder auch First Pass MR-Angiographie einsetzbar. Derzeit gelten sie in einigen Anwendungsbereichen sogar als Goldstandard. Neben diesen werden heutzutage Kontrastmittel mit einem höheren Molekulargewicht (>50.000 Dalton) entwickelt. Es handelt sich bei diesen sog. Blutpoolkontrastmitteln (BPA) vielfach um Gadoliniumkomplexe, die an größere Makromoleküle (wie z.B. Albumin, Dextran) gebunden werden, oder auch um USPIO's (ultra small particles of iron oxide). Die Moleküle der Blutpoolkontrastmittel sind größer als die Kapillarfenster und können daher nicht oder nur sehr langsam durch die Gefäßwände diffundieren.

Generell lassen sich die BPA's in verschiedene Kategorien einteilen. Neben den „low diffusion contrast agents“ (LDA) gibt es die „rapid clearance blood pool contrast agents“ (RCBPA) und die „slow clearance blood pool contrast agents“ (SCBPA). Die LDA's können durch gesundes Endothel diffundieren. Dies geschieht jedoch viel langsamer, als es bei den unspezifisch, extrazellulären KM's der Fall ist. Bei den RCBPA's ist die Diffusion durch ungeschädigtes Endothel zwar stark limitiert oder gar vollständig eingeschränkt, die renale Clearance kann aber in einem normalen Umfang stattfinden. Im Falle der SCBPA's ist auch

diese aufgrund ihrer Molekülgröße oder eingegangenen, chemischen Verbindungen eingeschränkt (Kroft and de Roos 1999c).

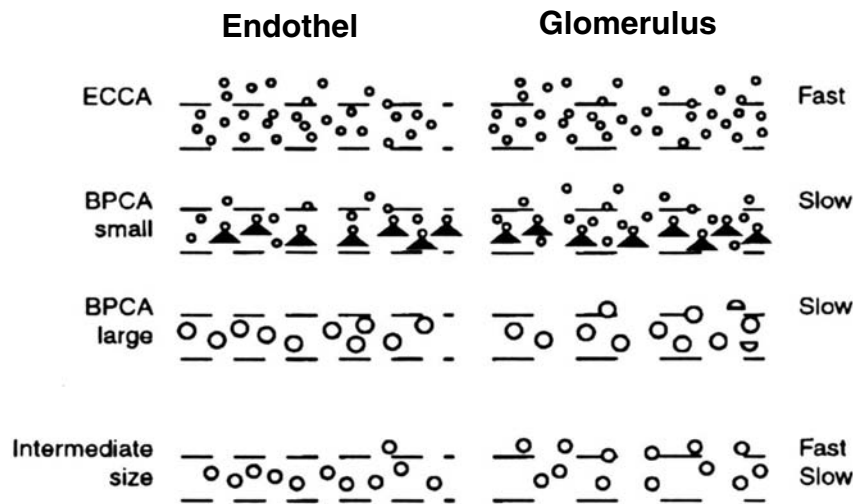


Abb. 2-6: Extravasation und Elimination der Kontrastmittel (modifiziert nach KROFT et al., 1999c); Endothel und Glomerulus weisen eine unterschiedliche Größe der Kapillarfenster auf.

Durch das länger anhaltende, intravasale Signal kommt es beim Einsatz der BPA's zu einer guten Darstellung aller Blutgefäße. Man hofft auf gute Erfolge, insbesondere bei der Darstellung von sehr kleinen Gefäßen. Des Weiteren verspricht man sich in vielen Bereichen eine bessere Differenzierung von infarziertem und ungeschädigtem Gewebe, sowie eine bessere Identifizierung von Geweben mit pathologisch veränderter Kapillardurchlässigkeit. Ein Nachteil bei der Anwendung dieser Kontrastmittel ist jedoch die venöse Überlagerung der arteriellen Gefäßbahnen im aufgenommenen Bild.

2.5.7.1 P792

P792 (Vistarem®; Guerbet) ist ein neu entwickeltes, makrozyklisches, auf Gd-DOTA basierendes MR-Blutpoolkontrastmittel. Es ist mit vier langen, hydrophilen Armen, die hauptsächlich aus Stickstoffatomen aufgebaut sind, substituiert (s. Abb. 2-7). Ein Molekül besteht dabei nur aus einem einzigen Gadoliniumchelate. Vistarem® ist ein symmetrisches Molekül mit einem Gewicht von 6,473 kDa. Der mittlere Moleküldurchmesser dieses Monogadoliniumchelates ist mit 5,05 nm etwa fünfmal so groß wie der Durchmesser von Gd-

DOTA. In Mannitol gelöst weist die Substanz eine Osmolalität von 300 mOsmol/kg auf, ist also somit isoosmolar zum Plasma. Bei der Entwicklung dieses Kontrastmittels wurde seine chemische Struktur dahingegen optimiert, dass eine hohe Relaxivität, ein hohes Biokompatibilitätsprofil und ein hohes molekulares Volumen erreicht worden ist. Die T1-Relaxivität bei 20 MHz in 37 °C warmen Wasser ist mit $39,0 \pm 1,5 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ sehr hoch. Bei 60 MHz liegt sie bei $29,0 \pm 1,0 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Aufgrund seiner Molekülgröße wird P792 zu der Kategorie der RCBPA's gezählt. Die Diffusion durch ungeschädigtes Endothel ist eingeschränkt, wodurch die Gefäßdarstellung auch in der Equilibriumphase ermöglicht wird. Die renale Clearance von Vistarem® findet in äquivalentem Maß zur glomerulären Filtrationsrate statt, wobei die Eliminationshalbwertszeit bei ungefähr 41 min liegt. Es wird hauptsächlich renal ausgeschieden, die Retention in die Leber ist mit 1,9 % in sieben Tagen sehr gering. In einem geringen Umfang wird das Kontrastmittel auch in die Lymphknoten aufgenommen, was zum Teil für die Bildgebung ausgenutzt werden kann.

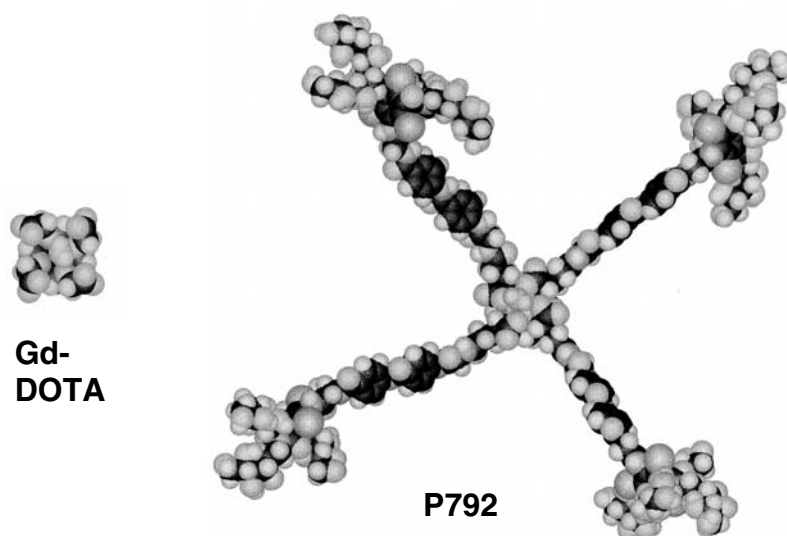


Abb. 2-7: Molekularer Aufbau von P792 im Vergleich zu Gd-DOTA

Die Plasmakonzentration von P792 im Vergleich zu Gd-DOTA ist während der ersten zehn Minuten post injectionem viel höher. Eine „Fünf-Minuten-Messung“ ergab ungefähr eine dreifach höhere Konzentration für P792, was sein Verteilungsverhalten in den unterschiedlichen Kompartimenten widerspiegelt. Sein Verteilungsvolumen ist folglich geringer als das von Gd-DOTA, die renale Clearance jedoch äquivalent.

Derzeit ist P792 noch nicht zugelassen. Im Rahmen einiger experimenteller und klinischer Studien wird das Potential hinsichtlich der Bildgebung von anatomischen Gefäßstrukturen, Perfusion, sowie die Sichtbarmachung von generellen Permeabilitätsstörungen untersucht. Aufgrund seiner hohen Relaxivität und seiner Pharmakokinetik sieht man den Ergebnissen zuversichtlich entgegen (Corot et al. 2003; Gaillard et al. 2002; Port et al. 2001a; Port et al. 2001).