

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie ist das Potential des makromolekularen Blutpoolkontrastmittel P792 in der Diagnostik des akuten Myokardinfarktes mit dem niedermolekularen Standardkontrastmittel Gd-DOTA verglichen worden. Die Untersuchungen dazu sind an zwei akuten Infarktmodellen (reperfundiert/nicht-reperfundiert) am Schwein durchgeführt worden. P792 erweist sich als geeignetes Kontrastmittel zur Darstellung des Infarktareals. Dabei ist die Bildgebung nicht nur in einer First Pass Messung, sondern auch im Late Enhancement möglich.

5.1 Wahl des Tiermodells

Bei jeder tierexperimentellen Studie stellt sich grundsätzlich die Frage nach der Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse auf den Menschen und somit nach der Güte des Tiermodells. Die Qualität eines Infarktmodells bemisst sich insbesondere an der anatomischen Ähnlichkeit der Koronararterien und der Physiologie des Herzens zwischen Versuchstierspezies und Mensch. Weiterhin spielen bei der Auswahl der Tierart auch wirtschaftliche und technische Faktoren eine Rolle.

In den von uns durchgeführten Versuchen sind zwei „closed chest“ Schweinemodelle eingesetzt worden. Der Grund für die Wahl des Schweins ist die große Ähnlichkeit von Anatomie, mit nur minimal vorgebildeten Kollateralgefäßen, und Physiologie seines Herzens zu dem des Menschen (Allwork 1987; Meyer et al. 2000). Außerdem ist das Schwein bislang in zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen eingesetzt worden und hat sich bereits auf dem Forschungsgebiet der „KHK“ incl. der damit verbundenen Komplikationen bewährt. Die Forschungsthemen am Schwein konzentrieren sich auf myokardiale Ischämien und Perfusionsänderungen, Arteriosklerose, Thrombose und Therapiemöglichkeiten (Buchwald et al. 1992; Gerber et al. 2002a; Kroft et al. 1999a; Pearlman et al. 2000). Der Hund dagegen erscheint aufgrund seiner reichlichen Kollateralversorgung als Tiermodell für Myokardinfarktstudien ungeeignet (Allwork 1987). Als Ischämiemodell wird er allerdings häufig in den amerikanischen Ländern verwendet. Primaten werden trotz guter Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen aus technischen, ökonomischen und ethischen Gründen meist nicht als Versuchstiere eingesetzt.

Für die Verwendung von Minischweinen, statt den kostengünstigeren Läufer Schweinen, entschieden wir uns aus Gründen der einfacheren Haltung und Handling, sowie ihrer

bisweilen guten Etablierung in tierexperimentellen Infarktstudien. Insgesamt weisen Minipigs bedingt durch die Ähnlichkeit des Hämatokritwertes und des relativen Herzgewichts zum Menschen ein höheres kardiovaskuläres Untersuchungspotential auf, als die reinen Nutzschweine (Bloor et al. 1992). Weiterhin ermöglicht der weit verbreitete Einsatz von Minischweinen eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit Studien, die unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt wurden.

Sowohl unsere Untersuchungen zur Myokardvitalität, als auch die zur myokardialen Perfusion sind an einem akuten Infarktmodell durchgeführt worden. Das ausgewählte Blutgefäß (LCX) wies vor der Infarktinduktion keine Flusslimitierung auf, so dass das von ihm versorgte Myokard keiner ischämischen Beeinträchtigung ausgesetzt war. Die Modelle repräsentieren also eine unvorhergesehene, plötzliche Infarktsituation. Das ischämische Gewebe grenzt sich bei diesen akuten Infarktmodellen scharf, aber unregelmäßig vom gesunden Myokard ab. Von Nachteil bei diesen akuten Modellen ist die fehlende „Randzone“, die aus intermediär geschädigtem Myokardgewebe besteht. Beim Menschen hingegen tritt der Infarkt häufig als Komplikation einer langsam fortschreitenden KHK auf, so dass in diesen Fällen eine „Randzone“ zu beobachten ist (Hearse 1983). Zahlreiche tierexperimentelle, akute Infarktstudien an dieser Spezies sind bereits durchgeführt worden. Sie machen größtenteils eine Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen wahrscheinlich (Dewey et al. 2005). In Anbetracht des Entwicklungsstandes von P792 wurden die Untersuchungen zur Myokardperfusion nur an einem nicht-reperfundierten Infarktmodell durchgeführt. Der sicher fehlende Blutfluss im Infarktareal erleichtert dabei die Abgrenzung zwischen perfundiertem und nicht-perfundiertem Myokard in der Bildgebung.

Der größte Vorteil bei der „closed chest“ Infarktinduktion mittels koronarer Katheterisierung ist der, soweit möglich, schonende Umgang mit dem Tier. Die Tiere werden dabei, neben dem akuten Myokardinfarktgeschehen, keinem zusätzlichen Operationsstress, wie durch einen chirurgischen Eingriff beim „open chest“ Modell ausgesetzt. Vorteilhaft ist weiterhin, dass die Versuchsergebnisse bei der Auswahl dieser Methode nicht durch unnötige Nebeneffekte, wie z.B. Folgen einer Wundinfektion nach operativem Eingriff, nachteilig beeinflusst werden.

Obwohl beim Menschen ein akutes, myokardiales Infarktgeschehen zu 50 % im RIVA abläuft, entschieden wir uns für ein Infarktmodell mit Verschluss des LCX. Einer der Gründe für diesen Entschluss war der, dass einige Autoren von sog. „black spot“ Artefakten im Septumbereich berichteten (Kroft et al. 1999b; Wilke et al. 1995). In einer experimentellen Studie von Kroft et al. (1999b) an einem Infarktmodell beim Schwein wiesen die meisten Tiere derartige Artefakte auf. Diese, sich hypointens darstellenden Bereiche, sind zwar eindeutig erkennbar, doch kann eine adäquate Perfusionsmessung bzw.

Signalintensitätsmessung dadurch evtl. negativ beeinflusst werden. Bei Okklusion des LCX befindet sich das resultierende Infarktareal in der posterolateralen Herzwand. Würden also „black spots“ im Septum auftreten, so hätten sie keinen Einfluss auf die MRT-Messungen und deren Auswertung.

Die MRT-Messungen dieser Studie sind von uns jeweils am zweiten und dritten Tag nach der Intervention durchgeführt worden. Dabei begründen wir die Auswahl dieser Messzeitpunkte mit den Ergebnissen zweier tierexperimenteller Studien. Rochitte et al. (1998) stellten in ihrer Studie am Hund nach 90 minütiger Okklusion der LAD fest, dass sich die hypointense „no reflow“ Zone, bedingt durch mikrovaskuläre Obstruktion, über den Untersuchungszeitraum von 48 Std. ausdehnt. In einer weiteren Untersuchung am Hund mit reperfundiertem Infarkt erhielten Wu et al. (1998a) folgendes Ergebnis: im MRT konnten am zweiten und neunten Tag post interventionem sowohl bzgl. der „no reflow“ Zone, als auch der Infarktgröße keine Veränderungen der Ausdehnung dargestellt werden. Ebenfalls konnte keine Änderung des mit radioaktiven Mikrosphären gelabelten Blutflusses im Myokard während des Untersuchungszeitraums festgestellt werden. Wir nehmen an, dass sowohl die Infarktgröße, als auch der Bereich der „no reflow“ Zone ab dem zweiten Tag konstant ist.

Letztendlich kann man sagen, dass das Versuchstier „Schwein“ eine gute Wahl für die Bildgebung von Myokardinfarktstudien ist und aus den gewonnenen Erkenntnissen wichtige Schlüsse für humanmedizinische Fragestellungen gezogen werden können.

5.2 Magnetresonanztomographie

5.2.1 Kardio-MRT

In Bezug auf die bildliche Darstellung ist das Herz das Organ, das die größten technischen Anforderungen an die radiologischen Untersuchungsgeräte stellt. Zur Vermeidung von kardiorespiratorischen Bewegungsartefakten können für die MRT-Bildgebung nur Sequenzen mit einer hohen zeitlichen Auflösung verwendet werden. Daher muss der Tomograph Gradientensysteme mit einer hohen Gradientenamplitude und kurzen Schaltzeiten aufweisen. Nur so kann die ultraschnelle Bildgebung ermöglicht werden, die aufgrund der Herzeigenbewegung von Nöten ist (Kivelitz et al. 1999). Neben der Nichtinvasivität und der Strahlungsfreiheit, aufgrund dessen die Bildakquisition beliebig oft wiederholt werden darf, bietet die MRT ebenfalls den Vorteil einer hohen räumlichen

Auflösung sowie eines hohen Weichteilkontrastes. Zudem können die Schnittbilder bei der Planung variabel im dreidimensionalen Raum angeordnet werden, wodurch die Untersuchungen eine hohe Flexibilität erhalten.

Die Kombination von ultraschnellen Messsequenzen (Turbo-FLASH, IR oder Echo-Planar Imaging) mit Kontrastmitteln ermöglicht die Evaluierung der wichtigsten Aspekte in der kardiovaskulären Bildgebung. So können angiographische, perfusions- und funktionsspezifische Parameter in nur einer Session („one-stop-shop“) untersucht werden. Plein et al. (2002) entwickelten ein MRT-Untersuchungsprotokoll, mit dem es innerhalb einer Stunde möglich ist, das Koronarleiden von Patienten zu diagnostizieren. Neben der Myokardvitalität wurde gleichzeitig die kardiale Funktion, Perfusion und Koronaranatomie dargestellt. Dabei konnten Bilder mit einer hohen Qualität und Informationen mit hoher diagnostischer Aussagekraft gewonnen werden. Kraitchman et al. (1996) zeigten neben weiteren Autoren (Kim et al. 1999; Kim et al. 2000; Wu et al. 1998; Wu et al. 1998b) in einer Studie, dass avitales, „stunning“ und „hibernating myocardium“ durch eine Kombination der Untersuchungsparameter voneinander differenziert werden können.

Derzeit sind Myokardinfarkte, insbesondere wenn es sich um kleine, subendokardiale Infarktareale handelt, mit Standardkontrastmitteln in MRT Late Enhancement Messungen schon signifikant besser darstellbar, als mit den bisherigen nuklearkardiologischen Routineuntersuchungsverfahren (z.B. SPECT) (Wagner et al. 2003). Bezüglich der myokardialen Perfusionsuntersuchung liegen die Vorteile der MRT im Vergleich zum derzeitigen Goldstandard der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) neben einer höheren räumlichen Auflösung, in ihrer breiteren Verfügbarkeit sowie geringeren Untersuchungskosten.

Die MRT Messungen in der vorliegenden Studie sind an einem 1,5 T Magnetom Sonata durchgeführt worden. Aufgrund seiner hohen, maximalen Gradientenamplitude von 40 mT/m und einer minimalen Schaltzeit von 200 μ s (gebräuchlich sind 1-15 mT/m mit ca. 1000 μ s (Laubenberger und Laubenberger 1999)) ist dieses Gerät besonders gut für die Herzbildgebung geeignet. Die von uns angewendete FLASH Sequenz weist eine räumliche Auflösung von 1,1 x 1,4 mm auf; die trueFISP Sequenz für die Perfusionsbildgebung wird mit einer zeitlichen Auflösung von drei Bildern pro Herzschlag und einer räumlichen Auflösung von 2,3 x 1,7 mm eingesetzt. Sie erfüllen somit die Erfordernisse für eine gute Bildgebung am Herzen und gelten insgesamt in der Kardio-MRT als moderne Standardsequenzen.

Eine Restriktion der zeitlichen und räumlichen Auflösung liegt im SNR bzw. CNR. Da das SNR proportional zu $B_0^{3/2}$ ist, kommt es beim Übergang zu einer höheren Feldstärke (1,5 zu

3 T) zu einer Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses. Andererseits führt die Erhöhung des SNR's jedoch nicht zwangsläufig zu einer verbesserten Bildqualität, denn zusätzliche Artefakte werden besonders durch erhöhte, suszeptibilitätsbedingte B_0 -Feld Inhomogenitäten und speziell bei der Kardio-MRT durch B_1 -Feld Inhomogenitäten in verschiedenen Gebieten des Herzens erzeugt (Gutberlet et al. 2004). In wie weit nun ein höheres statisches Magnetfeld (B_0) z.B. 3 T die kardiale MR-Bildgebung mit Einsatz von P792 u./o. Gd-DOTA verbessern könnte, müsste in weiteren Studien untersucht werden.

5.2.2 Untersuchungen zur Myokardvitalität

Die MR-Bildgebung der myokardialen Vitalität mit niedermolekularen, Gd-haltigen Kontrastmitteln ist derzeit eine etablierte, nichtinvasive Standardmethode zur Unterscheidung von akutem Myokardinfarkt, myokardialer Narbe und ungeschädigtem Myokard (Kim et al. 1999; Wu et al. 2001). Bezüglich der Untersuchungen des Myokards mit den höhermolekularen Blutpoolkontrastmitteln steckt die MRT-Bildgebung jedoch noch in ihren Anfängen.

In wie weit das Muster der Kontrastmittelanreicherung im Late Enhancement in Folge eines AMI's generell eine prognostische Aussagekraft bzgl. der Verbesserung der kontraktile Funktion zulässt, wird noch diskutiert (Gerber et al. 2002b). Einige erste Studien belegen, dass sich niedermolekulare Kontrastmittel nur in nekrotischen Herzmuskelarealen, nicht jedoch im „hibernating“ und „stunned myocardium“ anreichert (Fieno et al. 2000; Kim et al. 1999; McNamara et al. 1986; Wu et al. 2001). So ist z.B. in einer tierexperimentellen Studie an einem ex vivo Hundeherzen eine sehr genaue räumliche Übereinstimmung von Hyperenhancement der Spätanreicherung und myokardialer Nekrosezone nachgewiesen worden (Kim et al. 1999).

Im Gegensatz dazu berichten einige Autoren bei der in vivo MR-tomographischen Größenbestimmung jedoch von einer Überschätzung der wahren Infarktgröße (Kim et al. 1999; Lee et al. 2003; Saeed 2001a). Es wurde gezeigt, dass es nicht nur in Regionen zellulärer Nekrose, sondern auch in der Randzone aus geschädigtem, aber vitalem Myokard („stunning“ u. „hibernating myocardium“) zu einem späten Hyperenhancement kommt (Baer et al. 1994; Nishimura et al. 1989). Inoue et al. (1999) sehen die generelle Ursache für ein Hyperenhancement im erhöhten interstitiellen Wassergehalt. In einer experimentellen Vergleichsstudie von reperfundierten und okkludierten Myokardinfarkten fanden sie eine erhöhte Gd-DTPA-Konzentration in reperfundiertem Gewebe. Darüber hinaus wies die

Arbeitsgruppe in diesen Infarkten einen höheren interstitiellen Wassergehalt nach, als im okkludierten Gewebe. Die Gd-DTPA-Konzentration zeigte eine lineare Korrelation mit dem Infarkttyp assoziiertem myokardialen Ödem.

KIM und seine Mitarbeiter warfen hingegen 1999 in einer Pionierarbeit die Frage auf, ob die Größenüberschätzung des Infarktareals beim Einsatz von unspezifischen KM's auf den Partial-Volumen-Effekt zurückzuführen ist. In einer weiteren Studie konnte diese Arbeitsgruppe zeigen, dass die im Late Enhancement mit Gadolinium angereicherte Region, Rupturen der Sarkomermembran aufzeigt und somit das räumliche Ausmaß der Nekrosezone widerspiegelt. Durch die Membranrupturen kommt es zum freien Austausch zwischen intrazellulärem und extrazellulärem Kompartiment, so dass sich das Verteilungsvolumen des extrazellulären Kontrastmittels erhöht. Des Weiteren kommen auch die Veränderung der „wash in“ und „wash out“ Kinetik als Ursache für das Late Enhancement und somit einer Hyperintensität im Infarktgebiet in Betracht (Kim et al. 1996). Vitales, aber motilitätsgestörtes Gewebe im Randbereich bleibt strukturell weitgehend intakt, so dass diese Mechanismen hier nicht greifen und sich das Gewebe isointense zum gesunden Myokard darstellen müsste. Die Frage, in wie weit sich das KM auch im Randbereich des Infarktes anreichert, bleibt also nach wie vor weiterhin ungeklärt.

In der vorliegenden Studie zeigt der intraindividuelle Vergleich der MR-tomographisch bestimmten Infarkt volumina mit dem neu entwickelten Blutpoolkontrastmittel P792 und dem niedermolekularen Standardkontrastmittel Gd-DOTA insgesamt eine nahezu exakte Übereinstimmung der Werte ($p = 1,0$). Daher kann davon ausgegangen werden, dass sich P792 zur Infarktgrößenbestimmung in gleichem Maße eignet, wie das etablierte Standardkontrastmittel. Der Vergleich der mittels MRT bestimmten Infarkt volumina mit den Ergebnissen aus der Makrohistologie ergibt im Gegensatz zu den o. g. Arbeiten eine geringfügige Unterschätzung der Volumina mit den MRT Messungen (Dewey et al. 2004). Die Daten aus der 2d-IR-FLASH Sequenz liegen mit P792 dabei durchschnittlich um $0,022 \text{ cm}^3$ ($p > 0,79$) und mit Gd-DOTA um $0,024 \text{ cm}^3$ ($p > 0,72$) unter den histologischen Werten. Ausgedrückt in Prozent entspricht dies für beide KM's einer mittleren Unterschätzung von weniger als 1 %. In der SR-trueFISP Sequenz zeigt der intraindividuelle Vergleich keine so gute Übereinstimmung, was auf die geringere räumliche Auflösung dieser Sequenz zurückgeführt werden kann. Die mit Gd-DOTA bestimmten Werte sind im Mittel hier ebenfalls kleiner als die Werte aus der Makrohistologie ($0,035 \text{ cm}^3/p > 0,5$). Im Gegensatz dazu liegen die mit P792 bestimmten Volumina über den histologischen Werten (nur die Gruppe der reperfundierten Infarkte gemessen ($0,036 \text{ cm}^3/p = 0,5$)).

Es ist möglich, dass in dieser Studie die Unterschätzung bzw. Überschätzung der Infarkt volumina mittels MRT aus dem hier eingesetzten visuellen Auswertemodus resultiert. Denn sowohl die MRT-Werte, als auch die Werte aus der Makrohistologie wurden durch manuelle Abgrenzung des infarzierten Areals gewonnen. Auf diese Art und Weise treten untersucherabhängige Variabilitäten der Messungen auf. Die Ungenauigkeit dieser Methode würde auch die relativ große Streubreite der Volumenabweichungen (zwischen 0,64 und $-0,71\text{cm}^3$) erklären. Da die Streuung insgesamt recht hoch ist, und die Anzahl der Tiere mit überschätztem bzw. unterschätztem Infarktareal relativ ausgeglichen ist, können die gemittelten Werte nur eine Tendenz widerspiegeln. Auf Grund der Tatsache, dass die Abweichungen im Mittel unter einem Prozent liegen, betrachten wir sie jedoch als klinisch nicht relevant.

Bezüglich der Vitalitätsuntersuchungen mit Blutpoolkontrastmitteln zeigte eine experimentelle Studie an Ratten mit dem auf Eisenoxidpartikeln basierenden NC100150 im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen, eine signifikante Überschätzung der Infarktgröße im Late Enhancement, während die „area at risk“ leicht unterschätzt wurde. Daher stellten die Autoren die Hypothese auf, dass die Blutpoolkontrastmittel über Gefäßdefekte in den Extravasalraum gelangen. Dies legt nahe, dass die makromolekularen Kontrastmittel wie NC100150 nützliche Marker zur mikrovaskulären Integrität wären (Krombach et al. 2002a; Krombach et al. 2002c). Trotz dieser Vorteile ist die weitere Entwicklung von NC100150 durch den Pharmakonzern eingestellt worden.

Da in unserer Studie kein Unterschied bzgl. der Infarktgrößenbestimmung mit beiden Kontrastmitteln beobachtet werden konnte, führen wir das Hyperenhancement auf das vergrößerte Verteilungsvolumen aufgrund von Membranrupturen im nekrotischen Myokardgewebe zurück, wobei P792 nur durch Gefäßdefekte ins myokardiale Interstitium gelangt. Inwieweit die Differenz zwischen den Werten aus MRT und Makrohistologie von den eingesetzten Sequenzen, dem Partial-Volumen-Effekt u./o. den individuellen Gewebeeigenschaften im geschädigten Randbereich bestimmt wird, müsste in weiteren Studien näher untersucht werden.

Ein weiterer spezifischer Versuch myokardiale Infarkte im Late Enhancement sichtbar zu machen, ist der Einsatz nekrosespezifischer Kontrastmittel (z.B. Mesoporphyrin). Saeed und seine Mitarbeiter (2001b) und Lee et al. (2003) zeigten in tierexperimentellen Studien sowohl an reperfundierten, als auch an nicht-reperfundierten Infarkten eine enge Korrelation der mit Mesoporphyrin bestimmten Infarktgröße zu der mit TTC bestimmten wahren Größe des infarzierten Areals.

Das in unserer Studie beobachtete signifikant spätere Einsetzen des Late Enhancements mit P792 im Vergleich zu Gd-DOTA führen wir auf die unterschiedliche molekulare Struktur dieser beiden Kontrastmittel zurück. Der signifikante Unterschied zwischen den beiden Infarktgruppen steht im Zusammenhang mit der, von der Schwere der Schädigung abhängigen Veränderungen der „wash in“ und „wash out“ Kinetik.

Ebenfalls basiert die Änderung von SNR und CNR zwischen der reperfundierten und nicht-reperfundierten Infarktgruppe in der unterschiedlichen „wash in“ und „wash out“ Kinetik. Mit P792 sind beide Werte in der Gruppe der nicht-reperfundierten Infarkte signifikant höher, wobei die Werte aus der trueFISP Sequenz insgesamt noch über den Werten der FLASH Sequenz liegen. Mit Gd-DOTA findet sich für das SNR und CNR zwischen den beiden Infarktgruppen nur in der trueFISP Sequenz ein signifikanter Unterschied, zugunsten der Gruppe der nicht-reperfundierten Infarkte. Insgesamt kann man sagen, dass der Wert des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses in der trueFISP Sequenz die höchste Aussagekraft bzgl. der Differenzierung der Gruppen besitzt. Die erhöhte Signalintensität, die mit einer höheren Kontrastmittelkonzentration einhergeht, weist neben einer stärker veränderten „wash out“ Kinetik in der Gruppe der nicht-reperfundierten Infarkte, auf ein erhöhtes Verteilungsvolumen hin. Da Inoue et al. (1999) allerdings bei reperfundierten Infarkten einen höheren interstitiellen Flüssigkeitsgehalt feststellte, führen wir das erhöhte KM-Verteilungsvolumen zum Großteil auf Defekte der Zellmembranen zurück, die in der Gruppe der nicht-reperfundierten Infarkte als massiver anzunehmen sind.

Bei der visuellen Beurteilung der MRT-Bilder aus den von uns durchgeführten Untersuchungen konnte im Late Enhancement bei insgesamt drei Tieren (zwei Tiere aus der Gruppe der reperfundierten Infarkte und ein Tier mit nicht-reperfundiertem Infarkt) eine hypointense „no reflow“ Zone im zentralen Infarktbereich festgestellt werden. Dieser zentral dunkle Bereich kann mit beiden Kontrastmitteln gleich gut differenziert werden. Die „no reflow“ Zone spricht für eine besonders schwerwiegende Myokardschädigung die mit einer ausgiebigen, mikrovaskulären Obstruktion und Hämostase einhergeht (Ambrosio et al. 1989; Kloner et al. 1974). Wu et al. (1998b) untersuchten in einer Patientenstudie die Aussagekraft der „no reflow“ Region bzgl. ihrer Langzeitprognose. Sie stellten fest, dass das Vorhandensein einer mikrovaskulären Obstruktion ein wirksamerer, prognostischer Parameter für kardiovaskuläre Komplikationen darstellt, als die alleinige Bestimmung der Infarktgröße.

5.2.3 Untersuchung der Myokardperfusion

Für die Aufdeckung von myokardialen Perfusionsveränderungen mittels MRT gibt es zwei verschiedene Untersuchungsstrategien. Der Kontrastmittelfluss kann erstens nach Bolusapplikation mit der First Pass Bildgebungstechnik verfolgt werden. Die zweite Untersuchungsmodalität ist die Bildakquisition in der Equilibriumphase des KM's (Canet et al. 1999). Derzeit ist die First Pass Technik mit niedermolekularen Kontrastmitteln am weitesten verbreitet. Sie ist nicht nur im Tierversuch, sondern auch bei KHK-Patienten in der kardialen Perfusionsdiagnostik eine etablierte Untersuchungsmethode. Dabei reflektieren die verschiedenen Kontrastmittelverteilungsmuster die regionale Myokardperfusion. In der Equilibriumphase kann die Differenz des SI-Anstiegs in den unterschiedlich perfundierten Myokardarealen jedoch nur mit intravasal verbleibenden Kontrastmitteln dargestellt werden.

Die in dieser Studie eingesetzten T1-Kontrastmittel P792 und Gd-DOTA bewirken abhängig von ihrer Konzentration, eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit. Das führt dazu, dass sich das normal perfundierte Myokard in der hier eingesetzten T1-gewichteten Messsequenz hyperintens gegenüber seiner Leerwertmessung darstellt. Beim okkludierten Infarkt kann das Blutpoolkontrastmittel das Gefäßbett distal der Okklusion nicht erreichen, so dass es in den nicht-perfundierten Herzmuskelarealen zu keinem Anstieg der Signalintensität kommt. Diese Gebiete stellen sich somit hypointens zu ihrer Umgebung dar.

Kürzlich durchgeführte Studien zeigen, dass bei Einsatz von niedermolekularen Kontrastmitteln die Perfusionsmuster im Myokard von Patient zu Patient variieren. Diese Variabilität basiert auf verschiedenen Parametern, wie der Größe der „area at risk“, dem Stadium der myokardialen Entzündung, der Kollateralversorgung sowie der Kontrastmitteldosis und einigen weiteren Faktoren (Saeed 2001a). Daher ist die Quantifizierung der absoluten, myokardialen Perfusion mit niedermolekularen Kontrastmitteln sehr komplex und so erfolgt in den meisten Fällen die praktikablere, semiquantitative oder qualitative Auswertung der akquirierten Bilder (Jerosch-Herold et al. 1998).

Beim Einsatz von Blutpoolkontrastmitteln können neben der myokardialen Durchblutung auch Informationen über die mikrovaskuläre Integrität und Permeabilität gewonnen werden. Es gibt Arbeiten, die darauf hinweisen, dass sich diese makromolekularen KM's für die Quantifizierung des Blutvolumens und somit der Perfusion besonders eignen (Wilke et al. 1999). Des Weiteren haben die intravasal verbleibenden KM's aufgrund ihrer langen Blutpersistenz in der MR-Angiographie ein hohes Einsatzpotential. Da sich P792 noch in der klinischen Prüfungsphase befindet und es sich bei der von uns durchgeführten Studie um

erste Untersuchungen zur Perfusion mit diesem Kontrastmittel handelt, sind die Messungen nur im Ruhezustand und mit vollständigem Verschluss des LCX durchgeführt worden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen folgendes: Das durch ein Hypoenhancement mit beiden Kontrastmitteln optisch sichtbare Perfusionsdefizit weist dieselbe Lokalisation im Myokard auf, wie die späte Kontrastmittelanreicherung der Vitalitätsuntersuchung. Es kann also von einer eindeutigen Minderperfusion im Infarktbereich ausgegangen werden (Dewey et al. 2004b). Bezüglich der Größenbestimmung der ischämischen Fläche gibt es hier jedoch keine so gute Übereinstimmung mit den Daten aus der Makrohistologie, wie beim Volumenvergleich mit den Ergebnissen aus den Late Enhancement Messungen. Mit P792 wird die Infarktfläche deutlich unterschätzt. Sie liegt im Mittel um $0,41 \text{ cm}^2$ unter den Werten aus der Histologie, wobei die Daten einen großen Streubereich aufweisen ($1,33 \text{ cm}^2$ bis $-0,51 \text{ cm}^2$; $p = 0,08$). Die Werte aus den Messungen mit Gd-DOTA fallen ähnlich aus. Auch hier kommt es zu einer deutlichen Unterschätzung der Infarktfläche, wobei die Werte im Mittel noch kleiner sind, so dass P792 in diesem Punkt eine etwas genauere Aussagekraft zeigt, als das niedermolekulare Kontrastmittel. Im intraindividuellen Vergleich unterscheiden sich P792 und Gd-DOTA hier nicht signifikant voneinander ($p > 0,68$).

Kraitchman et al. (2002) zeigten in einer Studie am Schwein, dass das MR-tomographisch dargestellte, myokardiale Perfusionsdefizit mit dem an Albumin bindenden Blutpoolkontrastmittel MS-325 eine gute Übereinstimmung zu den Ergebnissen aus den Goldstandardverfahren aufweist. Dazu wurden die Daten nicht nur mit den Ergebnissen aus der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) verglichen, sondern auch mit dem experimentellen Goldstandard, der Bestimmung des koronaren Blutflusses mittels Mikrosphären. Gerber und seine Mitarbeiter (2002a) zeigten, dass das Blutpoolkontrastmittel Gadomer-17 eine Differenzierung von ischämischem und ungeschädigtem Gewebe ermöglicht. Die experimentelle Untersuchung dieser Arbeitsgruppe wurde ebenfalls am Schwein, im Vergleich zu einem niedermolekularen Standardkontrastmittel durchgeführt und mit den Ergebnissen aus einer SPECT Untersuchung verglichen. Die Daten weisen ebenfalls eine hohe Korrelation zu einander auf. Der Perfusionsdefekt, bestimmt mit dem Standardkontrastmittel Gd-DTPA ist im Gegensatz zu unserer Studie im Mittel etwas größer, als mit Gadomer-17. In keiner dieser Studien ist jedoch unter Einsatz der Blutpoolkontrastmittel zusätzlich eine Late Enhancement Messung zur Bestimmung der Myokardvitalität durchgeführt worden.

Eine experimentelle Studie von Bjerner et al. (2000) zeigt an einem ex vivo Schweineherzen, dass es möglich ist mit NC100150 ein Perfusionsdefekt infolge eines nicht-reperfundierten Myokardinfarktes in der Equilibriumphase darzustellen. Die Größenbestimmung des nicht-

perfundierten Arealen mit diesem eisenhaltigen Blutpoolkontrastmittel ergab im Vergleich zur Histologie variable Ergebnisse. Es zeigte sich, dass dieser Untersuchungsparameter neben der verwendeten Sequenz, stark von der Dosis des Kontrastmittels abhängt. Auch die CNR-Werte wiesen dementsprechend große Schwankungen auf.

Die Berechnung einfacher Parameter, wie der prozentualen Signalintensitätsänderungs-Zeit-Kurve (PSIC Verlauf) ermöglicht die zuverlässige Erkennung von nicht-perfundierten Myokardregionen im Vergleich zu normal durchblutetem Herzmuskelgewebe (Dewey et al. 2004b). Abbildung 4-21 und 4-25 zeigen den gemittelten PSIC Verlauf von normalem Myokard und Ischämieareal in Abhängigkeit der Zeit mit dem Kontrastmittel P792 bzw. Gd-DOTA. Wie erwartet, liegen die Spitzenwerte im First Pass mit P792 deutlich unter den Werten aus den Messungen mit Gd-DOTA. Im normalen Myokard betragen sie 70 % mit P792 gegenüber 180 % mit Gd-DOTA. Die PSIC-Kurve im ischämischen Perfusionsdefekt verläuft mit P792 ebenfalls deutlich flacher. Der prozentuale Signalintensitätsanstieg liegt mit P792 zum Zeitpunkt 30 Sekunden bei 20 % im Gegensatz zu 60 % mit Gd-DOTA. Diese Ergebnisse reflektieren das wesentlich geringere Verteilungsvolumen des Blutpoolkontrastmittels während des First Pass im Vergleich zum niedermolekularen Gd-DOTA. Des Weiteren resultieren die unterschiedlichen molekularen Eigenschaften der beiden Kontrastmittel in der verlängerten Beurteilbarkeit des Perfusionsdefizits mit P792. Dieser Effekt basiert auf seiner signifikant längeren Persistenz im Blut. So ist das Perfusionsdefizit mit P792 auch in der Equilibriumsphase über den gesamten Messzeitraum von 10 min visuell zu erkennen. Die PSIC-Kurven von Infarktareal und normalem Myokard verlaufen über den Gesamtmesszeitraum nahezu parallel, wobei sie sich insgesamt annähern. Dabei ist die Annäherung signifikant. Mit Gd-DOTA kreuzen sich die beiden Kurven ungefähr zum Zeitpunkt 140ste Sekunde. Ab diesem Zeitpunkt kommt es zur Anreicherung des KM's im infarzierten Myokardbereich und damit zum Hyperenhancement.

Das CNR zwischen ischämischem und normalem Myokard ist mit P792 über den gesamten Messzeitraum insgesamt signifikant kleiner als nach Applikation von Gd-DOTA. Da P792 sich anfänglich nur im myokardialen Blutgefäßsystem befindet, welches nur ca. 7 % des Myokardvolumens beträgt, fällt der Signalintensitätsunterschied zwischen perfundierten und nicht-perfundierten Arealen deutlich niedriger aus, was die visuelle Bildinterpretation erschwert. Es ist davon auszugehen, dass es in der Gruppe der nicht-reperfundierten Infarkte während der ersten 10 Minuten post appl. zu keiner signifikanten Diffusion von P792 aus dem Intra- in den Extravasalraum kommt. Dieses Ergebnis lässt sich auch durch den Beginn des Late Enhancements in der Vitalitätsuntersuchung verifizieren. Durch die Verwendung einer höheren Dosis des Blutpoolkontrastmittels P792 kann der potenzielle

Nachteil des niedrigen CNR's eventuell aufgehoben werden. Weiter Studien z.B. mit doppelter Dosis wären hierzu nötig.

5.3 Kontrastmittel

MR-Kontrastmittel können auf vielfältige Art und Weise zur Erhöhung der MRT-Sensitivität bei der Darstellung und Untersuchung von ischämisch geschädigtem Myokard eingesetzt werden. Dabei weisen Blutpoolkontrastmittel wie P792 gegenüber niedermolekularen Kontrastmitteln folgende Vorteile auf:

1. durch die längere Plasmahalbwertszeit der Blutpoolkontrastmittel entsteht ein längeres Untersuchungszeitfenster für die MRT
2. aufgrund der hohen T1-Relaxivität erzielen diese Blutpool-KM's gute Dosis-Effektivitätsraten
3. es kann eine hohe Genauigkeit bei der Bestimmung von myokardialen Blutvolumen und Perfusion erreicht werden
4. die mikrovaskuläre Integrität beziehungsweise Hyperpermeabilität geschädigter Gefäße kann erfasst werden (Krombach et al. 2002; Krombach et al. 2002b).

Das hier eingesetzte Blutpoolkontrastmittel P792 ist von intermediärer Molekülgröße und zählt aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften in die Gruppe der so genannten RCBPA's (rapid clearance blood pool agents). Sein Molekulargewicht beträgt 6,47 kDa, so dass die transkapilläre Diffusion eingegrenzt ist, die glomeruläre Filtration jedoch uneingeschränkt stattfindet (Corot et al. 2003; Port et al. 2001a; Port et al. 2001b). P792 befindet sich derzeit noch in der klinischen Prüfung. Es ist ursprünglich für die MR-Angiographie entwickelt worden und wurde bereits in einigen experimentellen Studien für seinen Einsatz in der MR-Koronarangiographie geprüft. Taupitz et al. (2001) und Dirksen et al. (2003) untersuchten in einer Studie am Schwein die Koronargefäßdarstellung im Vergleich zu den beiden niedermolekularen Kontrastmitteln Gd-DTPA und Gd-BOPTA. Dabei erwies sich P792 als ein sehr geeignetes Kontrastmittel für dieses Einsatzgebiet. Die Kombination von intravaskulärer Persistenz und hoher T1-Relaxivität bei starkem intravasalem SI-Anstieg, im Gegensatz zum umgebenden Myokard, ermöglicht eine exzellente Darstellung der Koronararterien.

Das ebenfalls in unserer Studie verwendete Gd-DOTA war das erste Kontrastmittel, das für die MRT-Angiographie zugelassen wurde. Es handelt sich bei dieser Substanz um einen stabilen, makrozyklischen Gadolinium-Komplex. Doch aufgrund der Tatsache, dass dieses Kontrastmittel eine sehr geringe Molekülgröße aufweist (0,56 kDa), extravasiert es auch sehr schnell. Nach der Applikation von Gd-DOTA über eine periphere Vene kommt es zu einer relativ langsamen Anflutung des KM's im linken Ventrikel. Das Kontrastmittel diffundiert bereits während des First Pass zu einem Großteil aus dem intravaskulären Raum in das myokardiale Interstitium und verbleibt dort bis zur kompletten Clearance. Liegt eine regionale Veränderung der „wash out“ Kinetik vor, kann das KM nicht im üblichen Rahmen ausgewaschen werden und verbleibt hier folglich für einen längeren Zeitraum liegen. Es kommt in diesem Bereich zu einem Late Enhancement.

In der vorliegenden Studie wird der Unterschied im Verteilungsverhalten der beiden Kontrastmittel durch die Persistenz im Blut des linken Ventrikels 10 Minuten nach Bolusapplikation aufgezeigt. Das prozentuale SNR von P792 ist zu diesem Zeitpunkt knapp doppelt so hoch wie das von Gd-DOTA ($p = 0,043$). Bedingt durch diese Tatsache kann das Untersuchungszeitfenster mit P792 deutlich verlängert werden, was sowohl die Ergebnisse aus der Perfusionsuntersuchung, als auch die der Vitalitätsuntersuchung widerspiegeln. Insgesamt jedoch haben die Blutpoolkontrastmittel aufgrund ihres geringen Verteilungsvolumens im Vergleich zu den konventionellen, niedermolekularen Kontrastmitteln den Nachteil einer nur gering verstärkenden Wirkung auf die Signalintensität im Gewebe. Die hohe Signalintensitätssteigerung von unspezifischen KM's ist auf ihre Diffusion ins Interstitium und damit einer Vergrößerung ihres Verteilungsvolumens zurückzuführen.

Eine quantitative Bestimmung der Myokardperfusion gestaltet sich aufgrund der vielen verschiedenen zu beachtenden Parameter als sehr schwierig. Besonders beim Einsatz von niedermolekularen Kontrastmitteln erschweren Diffusionsparameter zusätzlich die Berechnung des Blutflusses. Durch die hohe Komplexität der Auswertelgorithmen ist die absolute Perfusionsbestimmung des Myokards in der klinischen Routine derzeit noch nicht anwendbar (Wintersperger et al. 2000). Blutpoolkontrastmittel hingegen erleichtern die Berechnung zwar, da mit ihnen die Kinetik der Perfusion leichter zu interpretieren ist, doch die Anwendung im Alltag ist mit ihnen dennoch zur Zeit auch noch nicht möglich (Canet et al. 1999). Zudem bieten die Blutpoolkontrastmittel den Vorteil die Intaktheit der kapillären Perfusionsschranke mit einer höheren Genauigkeit bestimmen zu können, als dies niedermolekulare KM's können (Brasch 1991).

In der Kardio-MRT sind auch weitere Kontrastmitteltypen von Interesse. So spielen neben den T2-Kontrastmitteln auch spezifische KM's eine große Rolle. In einer tierexperimentellen Studie testete Flacke et al. (2003) ein intrazelluläres, manganhaltiges Kontrastmittel zur Darstellung vitaler Kardiomyozyten. Dieses spezifische Kontrastmittel gelangt über die Kalziumkanäle in den intrazellulären Raum. Im Vergleich zu der histologisch ermittelten Infarktgröße fand sich eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der MRT. Die Abweichungen betragen ca. 10 %. Von Nachteil ist jedoch das späte Sichtbarwerden des vitalen Myokards und damit die Abgrenzung des infarzierten Bereiches erst nach ungefähr 30 Minuten. Für Untersuchungen zur Überbrückung der Zeit wie z.B. Perfusionsmessungen oder MR-Angiographien ist dieses Kontrastmittel nicht geeignet.

Allgemein kann man sagen, dass die MR-Kontrastmittel zu den bestverträglichsten Pharmazeutika in der Medizin gehören. Die meisten Nebeneffekte sind auf das verabreichte Volumen bzw. deren osmotische Effekte zurückzuführen. Daher können sie auch bei niereninsuffizienten und Patienten mit Neigung zu anaphylaktoiden Reaktionen eingesetzt werden. Bezüglich angiographischer Darstellungen ergibt sich im Gegensatz zu den nephrotoxischen, iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln hier ein Vorteil zugunsten des MRT's (Saeed 2001a; Speck 2003). Heute werden bereits periphere Angiographien standardmäßig mit der MRT in hoher Qualität durchgeführt. Ein Nachteil speziell der MRT-Blutpoolkontrastmittel ist ihre niedrige Ausscheidungsrate. Untersuchungsschemata mit multiplen KM-Applikationen werden dadurch erheblich erschwert. Die Auswahl der einzelnen KM's wird zukünftig noch stärker von der diagnostischen Fragestellung und Zielsetzung abhängen. Da in der Kardio-MRT sehr viele, schnelle T1 gewichtete Sequenzen zum Einsatz kommen, sind auch in Zukunft insbesondere Kontrastmittel mit hoher T1-Relaxivität von großer Bedeutung.

5.4 Histologische Auswertung

Die Färbung der Gewebeschnitte mit TTC gilt als klinischer und experimenteller Goldstandard zur Bestimmung des nekrotischen Gewebeanteils. Dabei färbt sich das gesunde Myokard rot an, das nekrotische Gewebe bleibt blass grau. Ein membrangebundenes Protein (Diaphorase) reduziert das TTC zu einem roten Formazanpigment, wobei NADH (NADPH) als Protonendonator benötigt wird. Bei einem akuten Herzinfarkt kommt es zu einem steilen Abfall der Cofaktoren und das TTC kann nicht mehr umgewandelt werden (Vivaldi et al. 1985). Mit TTC kann ischämisches Myokard schon im Frühstadium identifiziert werden. Zu diesem Zeitpunkt lassen sich schwere

ultrastrukturelle Schäden nachweisen. Histologisch ist noch keine Nekrose offensichtlich (Kloner et al. 1981)

Die Anfärbung der makrohistologischen Schnitte mit TTC in der vorliegenden Studie zeigt bei allen Tieren eine transmurale Infarktausdehnung. Das Infarktgebiet ist deutlich und scharf abgrenzbar. Eventuelle Schrumpfungen oder Aufquellungen des Myokards während des Färbeprozesses könnten die histomorphometrische Größenbestimmung negativ beeinflussen. In unserer Studie gehen wir davon aus, dass das Volumen nach der Färbung falls, nur unwesentlich verändert ist, da optisch keine Gewebeveränderungen festgestellt werden konnten und zwischen Tötung, Färbung und Größenbestimmung nur ein sehr kurzer Zeitraum liegt.

5.5 Limitationen der durchgeführten Untersuchungen

Eine bedeutende Limitation dieser Studie ist die geringe Tierzahl in beiden Infarktgruppen. Die Größe der einzelnen Gruppen lässt zwar eine statistische Berechnung zu, doch die Streuung der Einzelwerte innerhalb einer Gruppe ist sehr deutlich. Die mit Rücksicht auf den Tierschutz gewählte Tierzahl ermöglicht dennoch eine tendenzielle Aussage bzgl. des Vergleichs der beiden Kontrastmittel. Für eine genauere statistische Beurteilung und die Bekräftigung der Ergebnisse wäre eine größere Anzahl von Tieren notwendig.

Das eingesetzte experimentelle Tiermodell reproduziert in beiden Infarktgruppen die klinische Situation nach plötzlichem Verschluss einer Koronararterie (in diesem Fall der LCX). Das Myokard des hier verwendeten Modells wird, wie oben bereits erwähnt, im Gegensatz zu der Situation der meisten KHK-Patienten, keiner vorhergehenden ischämischen Beeinträchtigung ausgesetzt. Dem zufolge kann hier nur ein kleiner Teil der Infarktpatienten vollständig repräsentiert werden. Dennoch ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine breitere Patientenpopulation auszugehen.

Problematisch für die Auswertung der Daten war es, dass die durchgeführten MR-Untersuchungen mit den beiden verschiedenen Kontrastmitteln nicht am selben Tag stattfanden. Daher kam es zu unvermeidbaren, geringen Abweichungen in der Positionierung der Kurzachsenschnitte im MRT. Der Zeitraum von 24 Stunden zwischen den Messungen wurde als Wartezeit für das „wash out“ des Kontrastmittels gewählt, um sicher zu sein, dass das vorher verabreichte KM keinerlei Einfluss mehr hat. Wären beide Kontrastmittel an einem Tag untersucht worden, hätte keine Randomisierung der Tiere stattfinden können, da das

Blutpoolkontrastmittel eine wesentlich höhere intrakorporale Halbwertszeit aufweist, als das niedermolekulare KM und somit nicht als erstes hätte gegeben werden können. Weiterhin hätten die Tiere im Falle der Messungen an nur einem Tag, über den Zeitraum des „wash outs“ des ersten Kontrastmittels in Narkose verbleiben müssen, um eine erneute Platzierung im MRT zu vermeiden.

Eine weitere wichtige Limitation dieser Studie ist es, dass die Untersuchungen zur Perfusion nur an einem nicht-reperfundierten Infarktmodell durchgeführt wurden. Reperfundierte Infarkte und koronare Stenosen spielen im klinischen Alltag eine große Rolle, sind hier jedoch nicht mit einbezogen worden. Der Grund hierfür liegt in der frühen Prüfungsphase von P792. Auch hierzu wären weitere Studien nötig.

Die Untersuchungen zur Perfusion sind über einen Zeitraum von 90 Sekunden in Atemanhaltetechnik durchgeführt worden. Der Grund dafür ist die Optimierung der Bildqualität. Bei der Durchführung der Untersuchung am Menschen ist jedoch zu bedenken, dass in der Regel die Atmung nicht über einen so langen Zeitraum angehalten werden kann. Daher sind Korrektionalgorithmen zur Eliminierung der Bewegungsartefakte in Erprobung (Delzescaux et al. 2003).

Für die Auswertung der Perfusionsuntersuchung existiert derzeit noch kein Standardverfahren. Allgemein ist es schwierig für die Perfusionsmessungen Normwerte mit interindividueller Gültigkeit zu erstellen, da unterschiedliche Herz-Zeit-Volumina der Patienten oder auch eine unterschiedliche Geschwindigkeit der Kontrastmittelapplikation zu einer erheblichen Variabilität der Signalintensitätszeitkurve führen.

Bezüglich der Größenbestimmung der Infarktareale ist zu erwähnen, dass in dieser Studie die Fläche bzw. das Volumen nur als Absolutwert betrachtet wurde. Die Berechnung der einzelnen Flächen unterliegt allerdings Schwankungen, die von der exakten Position der einzelnen Schnittflächen abhängig sind. Neben den Abweichungen der intraindividuellen Kurzachsenschnitte ist es wahrscheinlich, dass die makrohistologischen Schnitte nicht exakt mit den Schichten aus den MRT-Messungen übereinstimmen. Beim statistischen Vergleich der Daten können daher größere Differenzen aufgetreten sein, was die große Streuung der Werte erklären würde. Um dieses Problem zu minimieren, wäre es denkbar das Infarktareal als prozentuale Fläche u./o. Volumen des Myokards zu bestimmen. Die Anfertigung der makrohistologischen Schnitte ist allerdings kaum zu verbessern. Hier bleibt also immer eine Restvariabilität bestehen.

Eine weitere Limitation liegt im manuellen Auswertemodus der MRT-Bilder. Hier gibt es erste Lösungsansätze durch den Einsatz eines semiautomatischen Auswerteprogramms, welches die einzelnen Voxel zur Größenbestimmung anhand ihrer Signalintensität auswählt (Delzescaux et al. 2003).

5.6 Klinische Anwendbarkeit

Nach einem überlebten Herzinfarkt stehen die Differenzierung von infarziertem und nicht geschädigtem Myokard, sowie die Größenbestimmung und Beurteilung der Ausdehnung des Infarktareals in direktem Zusammenhang mit der Prognose und Therapieplanung für den Patienten. Die Bestimmung von ischämischem aber noch vitalem Myokard ist von besonderer Bedeutung, da sich die „stunned“ u./o. „hibernating“ Myokardbereiche nach erfolgreicher Reperfusion wieder vollständig erholen können. Mit Hilfe der MRT Untersuchungsmethoden, wie Late Enhancement und First Pass Messungen kann die Erfolgsaussicht einer Revaskularisation bereits vor der Intervention beurteilt werden. Dem Patienten kann so ein invasiver Eingriff erspart werden, falls das Myokardgewebe bereits avital ist. Des Weiteren kann im Late Enhancement die transmurale Ausdehnung des Infarktareals bestimmt werden, die in direkter Korrelation mit der funktionellen Wiederherstellung des Myokards steht. Die Beurteilung von mikrovaskulären Obstruktionen in vivo ist für die Prognose nach akutem Myokardinfarkt ebenfalls von großer Bedeutung, da die Schwere der Myokardschädigung auch hier proportional zum Ausmaß der koronaren Obstruktion ist und mit einem erhöhten Komplikationsrisiko für den Patienten einhergeht.

Auf Grund dessen, dass das Blutpoolkontrastmittel P792 neben der koronaren MR-Angiographie zusätzlich die Darstellung der myokardialen Perfusion und Vitalität ermöglicht, ist es für eine komplexe Untersuchung des Herzens geeignet. Nach der Bolusapplikation des Kontrastmittels für die First Pass Messung, kann die MR-Angiographie durchgeführt werden. Mit P792 steht für diese beiden Untersuchungsmodalitäten ein ausreichend langes Zeitfenster bis zum Eintreten des Late Enhancements zur Verfügung. Im Anschluss kann die Vitalität anhand der Spätanreicherung bestimmt und anatomische Details weiter abgeklärt werden. Da mit P792 das Perfusionsdefizit über einen längeren Zeitraum darstellbar ist, als mit den niedermolekularen Kontrastmitteln, kann bei der Bildgebung auf eine hohe zeitliche Auflösung verzichtet werden. Die „gewonnene“ Zeit könnte stattdessen für eine höhere räumliche Auflösung genutzt werden. In dem Fall dass keine MR-Angiographie durchgeführt werden soll, ist die lange Zeitspanne bis zum Einsetzen des Late Enhancements allerdings von Nachteil für Patient und Untersucher. Dieses komplexe Untersuchungsschema ist weder

mit niedermolekularen noch mit spezifischen Kontrastmitteln in einer einzigen Session durchführbar.

Ein enormer Vorteil von Gd-DOTA ist jedoch die einfache Auswertung, die aufgrund des hohen CNR's visuell erfolgen kann und die infarzierten Myokardareale sowohl in der First Pass, als auch in der Late Enhancement Messung eindeutig darstellt. Von Nachteil ist die eingeschränkte Verwendung der niedermolekularen KM's für die Bildgebung in der Equilibriumphase, bedingt durch ihre kurze Plasmahalbwertszeit. Daher ist die räumliche Auflösung und Wiederholbarkeit der Messungen stark eingeschränkt.

Insgesamt ist die kontrastmittelverstärkte MRT nicht nur bei Infarktpatienten (Kwong et al. 2003), sondern auch bei Patienten mit KHK (Plein et al. 2002), sowie Patienten mit atypischem Brustschmerz ein sensitives Diagnostikum. Die MRT eignet sich durch ihre vielfältigen Untersuchungsmöglichkeiten zur breiten Beurteilung des Herzens. Neben Nachsorgeuntersuchungen und Therapieverlaufsuntersuchungen können operative Eingriffe geplant und kontrolliert werden. Doch trotz der vielen Vorteile die die MRT bietet, ist die konventionelle Koronarangiographie bislang die Methode der Wahl bei der Diagnostik der KHK geblieben.

Eine technische Schwierigkeit liegt darin, dass eine zunehmende Anzahl von Patienten aus der klinischen Routine bereits koronare Stents implantiert bekommen hat. Diese werden im konventionellen MRT zwar nicht so stark ausgelenkt, dass es zu einer Gefährdung des Patienten kommen kann, allerdings können sie erhebliche Artefakte in der Bildgebung verursachen. Eine detaillierte Beurteilung des umgebenden Myokards ist daher in diesen Fällen nicht möglich.

5.7 Ausblick

Die Zukunft der Kardio-MRT zielt auf eine multimodale Akquisition der kardialen Makro- und Mikrozirkulation, pathologischer Veränderungen, myokardialer Funktionsstörungen sowie metabolischer und molekularer Störungen in einer „one-stop-shop“ Untersuchung. Somit könnten alle relevanten Informationen in einer Untersuchung erfasst werden.

Insbesondere die Quantifizierung der Myokardperfusion ist von hohem klinischem Interesse. Mit Blutpoolkontrastmitteln ist eine quantitative Perfusionsanalyse und die Bestimmung des regionalen myokardialen Blutflusses leichter möglich. Neben der absoluten Quantifizierung

des Blutvolumens spielt auch die Darstellung der Blutverteilung klinisch eine große Rolle. Die Blutpoolkontrastmittel ermöglichen die Darstellung der Perfusionsdefizite über einen längeren Zeitraum, so dass Untersuchungen in Ruhe und unter pharmakologischem Stress mit einer einzigen Kontrastmittelbolusapplikation durchgeführt werden können.

Für die Bestimmung der Myokardperfusion gibt es Ansätze diese auch ohne Kontrastmittel im MRT bestimmen zu können. Die Spin-Labeling Methode ist eines dieser Verfahren. Dabei wird das Labeling der Kernmagnetisierung von Wasserstoffprotonen entweder direkt durch Präparation der einfließenden Spins, oder aber durch spezifische Präparation der Schnittebene ohne Beeinflussung der einfließenden Spins ausgenutzt. In beiden Fällen wird Wasser als frei diffundierendes Kontrastmittel genutzt. Erste Untersuchungen zur Quantifizierung der Myokardperfusion beim Menschen zeigten, dass diese Methode eine Alternative zur kontrastmittelgestützten MRT sein könnte. Von Nachteil ist jedoch das niedrige SNR (Wacker et al. 2003).

Weiterhin wird die Blutsauerstoff abhängige MR-Bildgebung (BOLD-Methode) zur Bestimmung der myokardialen Perfusion geprüft. Hierbei wird ebenfalls ohne Kontrastmittel die Oxygenierung des Gewebes reflektiert. So kann der Blutfluß, das Blutvolumen und die Sauerstoff-Hämoglobinsättigung auf mikrovaskulärer Ebene bestimmt werden. Erste Ergebnisse der BOLD-MRT sind viel versprechend, doch variieren sehr stark, bedingt durch eine eingeschränkte räumliche Darstellung und Bildqualität (Friedrich et al. 2003).

Eine ebenfalls sehr viel versprechende Perspektive ist die koronare Plaquecharakterisierung, die sich derzeit noch in der experimentellen Entwicklungsphase befindet. Diese Methode eröffnet sowohl die Chance eine koronare Arteriosklerose zu identifizieren bevor sich eine flusslimitierende Stenose entwickelt hat, als auch die Wirksamkeit einer pharmakologischen Therapie zu verifizieren (Botnar et al. 2000; Fayad et al. 2002). Das Ziel der Kliniker bleibt es, Patienten mit einem hohen KHK-Risiko durch die Kombination von konventionellen Risikofaktoren, Blutparametern und Bildgebung zu filtern.

Die Phosphor-31-Magnetresonanzspektroskopie (MRS) analysiert den myokardialen Metabolismus, indem der Status der energiereichen Phosphate (ATP und Phosphokreatinin) gemessen wird. Eine Belastungsischämie kann durch den Abfall des Verhältnisses von Kreatininphosphat zu ATP nachgewiesen werden. Der Nachweis energiereicher Phosphate an sich belegt die Vitalität des Myokards. Inwieweit dieses Messverfahren zukünftig in der klinischen Routine eine Rolle spielen wird, bleibt abzuwarten.

Langfristig ist es wahrscheinlich, dass die MR-Herzdiagnostik als Basisuntersuchung bei der Mehrzahl der Herzerkrankungen eingesetzt werden kann. Durch die weitere Entwicklung intravasaler und molekularer Kontrastmittel wird sich der Informationsgehalt der kontrastmittelverstärkten MRT stetig erweitern.