

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Myokardiale Vitalitätsbeurteilung mittels Delayed-
Enhancement-MRT: Intra-individueller Vergleich der
Kontrastmittel Gadovist®, Magnevist® und Dotarem®

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Patrick Johannes Doeblin

aus Nürnberg

Gutachter: 1.: Prof. Dr. med. M. Taupitz
2.: Prof. Dr. med. J. Schulz-Menger
3.: Priv.-Doz. Dr. med. K. Kreitner

Datum der Promotion: 01.02.2013

Inhalt

1 Einleitung	1
1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK).....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Pathogenese.....	1
1.1.3 Diabetes mellitus und KHK.....	2
1.1.4 Akutes Koronarsyndrom und Herzinfarkt.....	3
1.1.4.1 Pathophysiologie.....	3
1.1.4.2 Symptome.....	3
1.1.4.3 Einteilung.....	3
1.1.4.4 Therapie.....	3
1.1.4.5 Komplikationen	4
1.1.4.6 Nachsorge	5
1.1.5 Ischämie und Vitalität.....	5
1.1.5.1 Definition.....	5
1.1.5.2 Bedeutung.....	6
1.1.5.3 Nicht-invasive Diagnostik.....	6
1.2 Magnetresonanztomographie (MRT).....	7
1.2.1 Kernspin.....	7
1.2.2 Anregung und Resonanz.....	8
1.2.3 Ortskodierung.....	9
1.2.4 T1- und T2-Relaxation.....	9
1.2.5 Spin-Echo.....	11
1.2.6 Gradienten-Echo.....	12
1.2.7 Segmentierte IR-TurboFLASH.....	14
1.2.7.1 Segmentierung.....	14
1.2.7.2 Inversion-Recovery-Pulse (IR-Pulse).....	15
1.3 MRT-Kontrastmittel.....	16
1.3.1 Einleitung.....	16
1.3.2 Physikalische Eigenschaften.....	17
1.3.2.1 Paramagnetismus.....	17
1.3.2.2 T1- und T2-Relaxivität.....	18
1.3.3 Chemische Eigenschaften.....	20
1.3.4 Nephrogene systemische Fibrose (NSF).....	22
1.3.5 Perfusionsmessungen.....	23
1.3.6 Delayed Enhancement (DE).....	23
1.3.6.1 Definition.....	23
1.3.6.2 Kardiale Pharmakokinetik.....	24

1.3.6.3 <i>Relation zur Infarktgröße</i>	24
1.4 Herleitung der Fragestellung.....	25
2 Material und Methoden.....	28
2.1 Studiendesign.....	28
2.2 Rechtlicher Rahmen.....	28
2.3 Verwendete Arzneimittel und Medizinprodukte.....	29
2.3.1 <i>Magnevist® 0,5 mmol/ml Injektionslösung</i>	29
2.3.2 <i>Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung</i>	29
2.3.3 <i>Dotarem® 0,5 mmol/ml Injektionslösung</i>	30
2.3.4 <i>Physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0,9%)</i>	31
2.3.5 <i>MRT-Gerät</i>	31
2.3.6 <i>Injektionssystem</i>	31
2.3.7 <i>Software</i>	32
2.3.7.1 <i>cmr42</i>	32
2.3.7.2 <i>Syngo.Via</i>	33
2.4 Studienpopulation.....	33
2.4.1 <i>Rekrutierung</i>	33
2.4.2 <i>Einschlusskriterien</i>	33
2.4.3 <i>Ausschlusskriterien</i>	34
2.4.3.1 <i>Nicht-einwilligungsfähige Personen</i>	34
2.4.3.2 <i>Kontraindikationen gegen die verwendeten Kontrastmittel</i>	34
2.4.3.3 <i>Kontraindikationen gegen die MRT-Untersuchung</i>	36
2.4.3.4 <i>Andere Ausschlusskriterien</i>	36
2.5 Randomisierung.....	36
2.6 Verblindung.....	39
2.7 Studienablauf.....	39
2.8 Untersuchungsablauf.....	40
2.8.1 <i>Vorbereitung</i>	40
2.8.2 <i>Lokalisator-Bildgebung</i>	42
2.8.3 <i>Kontrastmittelgabe</i>	43
2.8.4 <i>Perfusionsbildgebung</i>	43
2.8.5 <i>TI-Scout</i>	43
2.8.6 <i>Delayed Enhancement Bildgebung</i>	43
2.8.7 <i>Nachbeobachtung</i>	44
2.9 Auswertung der Bildgebungen.....	45
2.9.1 <i>Infarktgröße</i>	45
2.9.2 <i>Signalintensität (SI)</i>	46
2.9.3 <i>T1-Zeit</i>	47
2.10 Statistische Auswertung.....	48

2.10.1 Hypothese.....	49
2.10.2 t-Test für verbundene Stichproben.....	50
2.10.3 Wilcoxon-Signed-Rank-Test.....	50
2.10.4 Gemischtes lineares Modell.....	51
2.10.5 Bland-Altman-Plot.....	52
2.11 Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events).....	53
3 Ergebnisse.....	55
3.1 Gadovist® vs. Magnevist.....	55
3.1.1 Demographische Daten und Untersuchungsdaten der Probanden.....	55
3.1.2 Internistische Anamnese der Probanden.....	57
3.1.3 Technische Parameter.....	59
3.1.3.1 Inversions-Zeit (TI-Zeit) zu Beginn der IR-segmentierten-TurboFLASH (IR-GRE)....	59
3.1.3.2 Zeitabstände zwischen Kontrastmittelgabe und Aufnahme des für die SNR- Bestimmung ausgewählten Schnittbildes.....	60
3.1.4 Relatives Enhancement-Volumen.....	61
3.1.5 Signal-to-Noise-Ratio (SNR) und Contrast-to-Noise-Ratio (CNR).....	66
3.1.6 T1-Relaxationszeiten.....	72
3.2 Gadovist® vs. Dotarem®.....	76
3.2.1 Demographische Daten und Untersuchungsdaten der Probanden.....	76
3.2.2 Internistische Anamnese der Probanden.....	78
3.2.3 Technische Parameter.....	80
3.2.3.1 Inversions-Zeit (TI-Zeit) zu Beginn der IR-segmentierten-TurboFLASH (IR-GRE)....	80
3.2.3.2 Zeitabstände zwischen Kontrastmittelgabe und Aufnahme des für die SNR- Bestimmung ausgewählten Schnittbildes.....	81
3.2.4 Relatives Enhancement-Volumen.....	82
3.2.5 Signal-to-Noise-Ratio (SNR) und Contrast-to-Noise-Ratio (CNR).....	87
3.2.6 T1-Relaxationszeiten.....	93
4 Diskussion.....	96
4.1 Zusammensetzung der Studienpopulation.....	96
4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	97
4.2.1 Infarktgröße.....	97
4.2.1.1 Myokardvolumen.....	97
4.2.1.2 Enhancement-Volumen.....	97
4.2.1.3 Relatives Enhancement.....	97
4.2.2 Signal-to-Noise-Ratio (SNR) und Contrast-to-Noise-Ratio (CNR).....	98
4.2.2.1 SNR Myokard (gesundes Myokard)	99
4.2.2.2 SNR Enhancement (infarziertes Myokard).....	99
4.2.2.3 SNR Lumen (Ventrikellumen).....	99

4.2.2.4 CNR Enhancement zu Myokard (SNR-Differenz von infarziertem zu gesundem Myokard).....	100
4.2.2.5 CNR Enhancement zu Lumen (SNR-Differenz von infarziertem Myokard zu Ventrikellumen).....	101
4.2.3 T1-Zeiten.....	101
4.3 Beurteilung der Ergebnisse.....	104
4.4 Statistische Auswertung.....	110
4.5 Limitationen der Studie.....	111
4.5.1 Geringe Fallzahl.....	111
4.5.2 Bedeutung kardialen Delayed Enhancements (DE).....	111
4.6 Limitationen der verwendeten Sequenzen.....	112
4.6.1 Alternative Sequenzen.....	114
4.6.2 TI-Scout-Bildgebungen.....	115
4.7 Verwandte Studien.....	115
4.7.1 Vergleichende Studien zu kardialem Delayed Enhancement.....	115
4.7.2 Vergleiche von Gadovist® mit Magnevist® oder Dotarem® für andere Indikationen.....	116
4.8 Abschließende Beurteilung und Ausblick.....	117
5 Literatur.....	119
6 Abkürzungsverzeichnis.....	134
7 Abbildungsverzeichnis.....	136
8 Tabellenverzeichnis.....	138
9 Formelverzeichnis.....	140
10 Zusammenfassung.....	142
11 Abstract.....	144
12 Danksagung.....	146
13 Eidesstattliche Erklärung.....	147
14 Lebenslauf.....	148
15 Publikationsliste.....	149

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Synonyme für die KHK sind „Ischämische Herzerkrankung“ sowie die englischen Ausdrücke „Coronary Heart Disease (CHD)“ und „Ischemic Heart Disease (IHD)“.

1.1.1 Epidemiologie

Trotz zunehmender Kenntnis über die Ursachen und trotz der Entwicklung wirksamer Therapieformen ist die KHK mittlerweile die häufigste Todesursache weltweit.¹ Die WHO schätzte die Zahl der im Jahr 2004 an den Folgen einer KHK verstorbenen Menschen auf 7,198 Millionen, entsprechend 12,2% aller Todesfälle.¹ Aus dem gleichen Report geht ein Verlust von 62,6 Millionen DALYs (Disability Adjusted Life Years) pro Jahr hervor. Kardiovaskuläre Erkrankungen insgesamt (KHK, hypertensive Herzerkrankung, Schlaganfall) waren für fast ein Viertel aller Todesfälle verantwortlich.¹ Auch in den Entwicklungsländern nehmen mit steigendem Lebensstandard kardiovaskuläre Erkrankungen zu und lösen Infektionserkrankungen und Verletzungen in der Todesursachenstatistik nach und nach ab.²

1.1.2 Pathogenese

Die KHK ist gekennzeichnet durch eine chronische, progrediente Verengung der Herzkranzgefäße. Häufigste Ursache der KHK in den Industrieländern ist die Atherosklerose. Die Atherosklerose ist ein multifaktorieller entzündlicher Prozess, bei dem es zur Bildung fibröser Plaques in der Intima der Koronararterien kommt. Sie betrifft die großen und mittelgroßen Arterien des Körpers und kann durch Verengung des Gefäßes oder Ruptur eines instabilen Plaques mit Embolie chronische und akute Gefäßverschlüsse verursachen. Atherosklerose findet bei jedem Menschen im Laufe des Lebens zu einem gewissen Grade statt und kann in ihren Anfangsstadien als „Fatty Streaks“ in der Aorta bereits im zweiten Lebensjahrzehnt zu finden sein. Die KHK als Atherosklerose der Koronararterien kann asymptomatisch, als stabile Angina Pectoris (AP) oder als akutes Koronarsyndrom (s.u.) in Erscheinung treten. Als Folge kann es

zum plötzlichen Herztod oder zur Ausbildung einer chronischen Herzinsuffizienz kommen.³

Der Progress lässt sich entscheidend durch die Vermeidung bekannter Risikofaktoren verlangsamen. Auch bestimmte Grunderkrankungen wie der Diabetes mellitus und verschiedene Fettstoffwechselstörungen sind mit einem erhöhten Atherosklerose- und KHK-Risiko verbunden.⁴ Ein Auszug der in den Guidelines der International Atherosclerosis Society (IAS) genannten Risikofaktoren und prädisponierenden Begleiterkrankungen findet sich in **Tabelle 1.1**.⁴ Eine Abschätzung des individuellen Risikos für die Entwicklung einer KHK bzw. eines kardiovaskulären Ereignisses ist möglich anhand verschiedener in epidemiologischen Studien entwickelter Scores.⁵⁻⁸

Tabelle 1.1: Risikofaktoren für Atherosklerose nach IAS (2003)⁴

Hauptrisikofaktoren (major risk factors)	Andere Faktoren
Rauchen	Atherogene Diät
Arterielle Hypertonie	Übergewicht
Hohes LDL-Cholesterin	Körperliche Inaktivität
Niedriges HDL-Cholesterin	Dyslipoproteinämie
Alter (M>45J., F>55J.)	Genetische Faktoren
Positive Familienanamnese für vorzeitige KHK	Hyperhomozysteinämie
Hyperglykämie	

1.1.3 Diabetes mellitus und KHK

Diabetiker nehmen unter den KHK-Patienten aufgrund verschiedener Diabetes-typischer Komplikationen eine Sonderrolle ein. Die diabetische Makroangiopathie führt zu vorzeitiger Atherosklerose der mittleren und großen Blutgefäße mit einem stark erhöhten Myokardinfarkt-Risiko. Die autonome diabetische Polyneuropathie des kardiovaskulären Systems vermindert die Wahrnehmung der Symptome der KHK bis hin zum stummen Infarkt. Diabetiker stellen somit eine Patientengruppe dar, die in besonderer Weise auf kardiale Vitalitätsdiagnostik angewiesen ist. Über die diabetische Mikroangiopathie kommt es allerdings häufig zur Glomerulosklerose mit konsekutiver Niereninsuffizienz, weshalb bei Diabetikern nur diagnostische Verfahren mit geringer Nephrotoxizität durchgeführt werden sollten.

1.1.4 Akutes Koronarsyndrom und Herzinfarkt

1.1.4.1 Pathophysiologie

Pathophysiologisch ist der Infarkt definiert als Untergang von Herzmuskelgewebe infolge einer andauernden Ischämie.⁹ Eine Stenose von bis zu 80% des Koronararterien-Diameters kann durch Dilatation von Widerstandsgefäßen noch ausgeglichen werden. Übersteigt die Stenose die Kompensationsfähigkeit der Koronararterien, zum Beispiel durch eine Plaqueruptur, kommt es zur ischämischen Myokardschädigung.⁹

1.1.4.2 Symptome

Klinisch äußert sich die Myokardschädigung als akutes Koronarsyndrom (AKS). Als Hauptsymptom werden in der Akutphase Schmerzen/Engegefühl in der Brust (ca. 45-80%) und Atemnot (ca. 10-25%), aber auch unspezifische Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Schwächegefühl (ca. 10-30%) genannt.¹⁰ Weibliche und ältere Patienten berichten häufiger über unspezifische Symptome,¹⁰ während die Symptome bei Diabetikern in Form eines stillen Infarktes völlig fehlen können.

1.1.4.3 Einteilung

Die Unterteilung des akuten Koronarsyndroms (AKS) in instabile AP, Infarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) und Infarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) erfolgt präklinisch und klinisch in Abhängigkeit von EKG- und Troponin-Veränderungen.⁹ Bei Vorliegen einer ST-Streckenhebung oder eines neu aufgetretenen Linksschenkelblocks im Elektrokardiogramm gilt der Infarkt im Sinne eines STEMI als gesichert.¹¹ Bei negativem EKG-Befund wird nach dem Troponinlevel zwischen instabiler AP und NSTEMI unterschieden.^{12, 13}

1.1.4.4 Therapie

Eine rasche präklinische und klinische Versorgung nach den aktuellen Leitlinien senkt die Mortalität und Morbidität entscheidend.¹⁴ Die Therapie richtet sich dabei nach der Einteilung des akuten Koronarsyndroms. Bei STEMI sollte baldmöglichst eine Lysetherapie oder eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA, PCI) mit

dem Ziel der schnellstmöglichen Revaskularisation eingeleitet werden.¹¹ Bei NSTEMI und instabiler AP richtet sich das weitere Vorgehen nach individuellen Risikofaktoren.¹⁵ Der Übergang zwischen den Stufen ist graduell und der Progress in einen STEMI immer möglich. In der subakuten und chronischen Phase normalisieren sich ST-Streckenhebungen und Biomarkerlevel. Ein abgelaufener Infarkt gilt als gesichert bei Q-Wellen im EKG oder Nachweis avitaler (s.u.) Areale mit bildgebenden Verfahren.⁹

1.1.4.5 Komplikationen

Häufige Frühkomplikationen nach einem AKS sind Herzinsuffizienz/Lungenödem (ca. 10-20%), Vorhofflimmern (ca. 3-13%), Reinfarkt (ca. 2-8%), kardiogener Schock (ca. 4-5%), ventrikuläre Tachykardie/Kammerflimmern (ca. 4%), Blutungen (ca. 3-4%) und Schlaganfall (ca. 1%).^{14, 16, 17}

Die Mortalität nach einem Herzinfarkt ist in den letzten Jahrzehnten stark zurückgegangen. Killip und Kimball beschrieben 1967 eine Sterblichkeit während der initialen Hospitalisierung nach Herzinfarkt von 31%.¹⁸ Inzwischen liegt die Sterblichkeit während des Krankenhausaufenthaltes nach akutem Herzinfarkt bei deutlich niedrigeren Werten, meist unter der Sterblichkeit nach Entlassung. So ergab die Auswertung des Global Registry of Coronary Events (GRACE) für 2005 eine Krankenhaussterblichkeit von 4,6% für STEMI und 2,2% für NSTEMI bei einer 6-Monats-Sterblichkeit von 4,5% und 3,3% respektive.¹⁶ Die *Second European Heart Survey on Acute Coronary Syndrome* (EHS-ACS II) liefert Werte für Krankenhaussterblichkeit und 30-Tages-Sterblichkeit von 5,3% und 6,4% (STEMI), 2,5% und 3,4% (NSTEMI) sowie 6,6% und 8,5% für die Kategorie „undefined“. ¹⁴ Beim Vergleich mit historischen Daten ist allerdings zu beachten, dass die Definition des akuten Myokardinfarktes sich im Laufe der Zeit entsprechend der diagnostischen Möglichkeiten gewandelt hat. Die sichere Diagnose eines Infarktes ohne eindeutige EKG-Veränderungen (NSTEMI) wurde erst durch die Einführung spezifischer Biomarker (Kreatinkinase, Troponin) möglich. Dem beobachteten Rückgang der AKS-Mortalität liegt vermutlich eine Kombination aus besserer medizinischer Versorgung und sensitiverer Diagnostik von kleinen Infarkten mit geringer Mortalität zugrunde.⁹

1.1.4.6 Nachsorge

Da die Frühsterblichkeit nach AKS dank flächendeckender Akutversorgung nach standardisierten Leitlinien zumindest in den USA und Europa gesenkt werden konnte, nimmt die Zahl der Patienten zu, die unter den Spätfolgen eines abgelaufenen Herzinfarktes leiden.^{14, 16, 19} Das Risiko für Reinfarkt oder Tod innerhalb von 36 Monaten nach einem abgelaufenen Infarkt ist hoch (ca. 15-30%).²⁰ Zunächst wird das nekrotische Gewebe von Makrophagen abgebaut und durch Narbengewebe ersetzt. Die Narbe schrumpft mit der Zeit, was sich in einer Wandausdünnung bemerkbar macht.²¹ Wird die Wand zu dünn, besteht die Gefahr der Entwicklung eines Aneurismas und/oder der Ruptur. Die Pumpleistung des Herzens ist nach einem Infarkt aus verschiedenen Gründen vermindert. Da infarziertes Gewebe nicht mehr elektrisch erregbar ist, kommt es nach einem Infarkt im Bereich des Kammerseptums häufig zu Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblöcke). Die damit einhergehende asynchrone Kontraktion verringert die Pumpleistung des Herzens. Auch Erregungsbildungsstörungen durch eine Schädigung des Sinus- oder AV-Knotens können auftreten und zu Arrhythmien, Bradykardien und Asystolien führen. Am stärksten wirkt sich jedoch meist der Verlust an kontraktilem Herzmuskelgewebe durch den Infarkt in Form von Wandbewegungsstörungen auf die Herzleistung aus.²²

1.1.5 Ischämie und Vitalität

1.1.5.1 Definition

In der Histologie versteht man unter Vitalität die Aufrechterhaltung lebenserhaltender metabolischer Aktivität in einem Gewebe. Die Vitalität von Herzmuskelgewebe nach einem Infarkt ist abhängig vom Grad seiner ischämischen Schädigung. Bei Abfall der Myokardperfusion auf unter 20% des Normalwertes verliert das Myokard zunächst seine Kontraktilität, ist aber noch metabolisch aktiv, also vital - im Gegensatz zu metabolisch inaktivem Narbengewebe;²³ man bezeichnet dieses vitale, aber akontraktile Gewebe als „hibernating“ (engl. to hibernate: Winterschlaf halten).²⁴ Die Kontraktilität kann durch Revaskularisierung hier oft wieder hergestellt werden. In der Zeit zwischen Reperfusion und Wiedererlangen der Kontraktilität, die zwischen Stunden und Monaten andauern kann, wird das betroffene Myokard als „stunned“ bezeichnet (engl. to stun:

betäuben).^{11, 24} Sinkt die Perfusion unter eine kritische Schwelle, kommt es zur Nekrose. Nekrotisches Herzmuskelgewebe wird von Makrophagen abgebaut und durch Narbengewebe ersetzt.²⁵ Es verliert damit unwiederbringlich seine Fähigkeit zur Kontraktion und ist metabolisch inaktiv, also avital.

1.1.5.2 Bedeutung

Die Untersuchung des Herzgewebes bezüglich Vitalität ist klinisch aus mehreren Gründen wichtig. Allgemein erlaubt es die Unterscheidung einer Kontraktionsstörung nach der Genese: Eine ischämische Kardiomyopathie kann von einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie abgegrenzt werden.²⁴ Ein Infarkt, ob symptomatisch oder stumm, erhöht die Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung.²⁰ Nach einem Infarkt spiegelt die Infarktgröße den Erfolg oder Misserfolg einer Reperfusionstherapie wider und wirkt sich entscheidend auf die Prognose und den Erfolg einer weiteren Revaskularisierungs- oder Resynchronisationstherapie aus.^{11, 26-30}

Da revaskularisierende Maßnahmen mit nicht unerheblichen Risiken für den Patienten verbunden sind, ist es vor dem Eingriff entscheidend zu wissen, in welchem Maße noch viables Myokard vorhanden ist und der Patient von der Therapie profitieren kann.

1.1.5.3 Nicht-invasive Diagnostik

Für die Messung der Infarktgröße stehen klinisch eine Reihe von Methoden zur Verfügung. Dazu gehören 12-Kanal-EKG, kardiale Biomarker, Echokardiographie, SPECT, PET und Delayed Enhancement MRT. Eine erste Einschätzung der Infarktgröße ist möglich mit einem 12-Kanal-EKG³¹ und, in der Akutphase, durch kardiale Biomarker.³² Wandbewegungs- und Pumpfunktionsstörungen als Folge einer Ischämie können durch eine Echokardiographie gut erkannt werden, zu einem gewissen Grad ist auch eine Beurteilung der Vitalität durch Dobutamin-Stress-Echokardiographie möglich.¹¹ Single-Photon-Emission-Computer-Tomography (SPECT) ist eine weit verbreitete Methode zur direkten Beurteilung der Vitalität, hat allerdings eine geringe Sensitivität in der Erkennung nicht-transmuraler Infarkte.^{33, 34} Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist der SPECT an Sensitivität überlegen und wird teilweise noch als Goldstandard zur Vitalitätsbeurteilung angesehen.³⁵ PET ist allerdings aufgrund teurer apparativer Voraussetzungen nicht breit verfügbar und die als

Positronenquelle verwendeten Radiopharmaka sind nicht unproblematisch in der Herstellung und Handhabung.³⁵ Die kontrastmittelverstärkte MRT ermöglicht eine hochauflösende und sensitive Darstellung transmuraler und nicht-transmuraler Infarkte bei gleichzeitiger Beurteilung der Morphologie und Pumpfunktion.^{36, 37} In der Darstellung nicht-transmuraler Infarkte ist sie den nuklearmedizinischen Methoden überlegen.^{34, 38} Im Gegensatz zu nuklearmedizinischen Methoden spielt ionisierende Strahlung in der MRT-Diagnostik keine Rolle. Ausgelöst durch die Erkenntnisse aus den modernen Methoden der Vitalitäts-Diagnostik, insbesondere der Delayed-Enhancement-Bildgebung, hat sich in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel in der Diagnose chronischer Infarkte vollzogen. Während früher hypo- oder akinetische Areale mit Ausdünnung der Myokardwand, traditionell diagnostiziert in der Echokardiographie, als hinreichender Beweis für einen chronischen Infarkt galten, kann heutzutage auch akinetisches Myokard in vital und avital unterschieden werden.

1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

1.2.1 Kernspin

Die MRT macht sich eine quantenmechanische Eigenschaft der Elementarteilchen zu Nutze, die als Spin bezeichnet wird. Eine Grundthese der Quantenphysik besteht darin, dass messbare Größen bei genügend genauer Betrachtung als Vielfache eines nicht weiter teilbaren Quantums erscheinen. Diese Quanten sind allerdings so klein, dass sie erst bei der Untersuchung von Wechselwirkungen auf der Ebene von Atomen und Elementarteilchen eine Rolle spielen. Spin tritt auf Ebene der Elementarteilchen auf und beschreibt eine Art gequantelter Rotation. Quantenmechanische Phänomene sind mit den Modellen der herkömmlichen Physik nur unzureichend fassbar, aber als Resultat des Spins besitzen Protonen, Neutronen und Elektronen ein magnetisches Moment. In einem Atomkern ordnen sich Protonen und Neutronen stets so an, dass sich die Spins von zwei gleichen Teilchen gegenseitig aufheben. Elektronen müssen sich dabei auf der gleichen Bahn befinden. Daher besitzen Isotope mit ungerader Protonen- oder Neutronenzahl einen Kernspin, Isotope mit einfach-besetzten Orbitalen einen Elektronenspin. Das häufigste Isotop mit Kernspin im menschlichen Körper ist ^1H (Wasserstoff), seltener vorkommende Isotope sind ^{23}Na , ^{31}P und ^{13}C . Die magnetischen

Momente der Spins im Körper sind zufällig verteilt, so dass sie sich in der Summe aufheben. Bringt man sie in ein äußeres Magnetfeld, so richten sie sich entlang der Feldlinien aus. Da der Spin ein Quantenphänomen ist, ist auch seine Orientierung im Magnetfeld gequantelt. Die Zahl der möglichen Orientierungen m_I ist durch die Kernspinquantenzahl I mit $m_I=2I+1$ gegeben. Für den Wasserstoffkern mit $I=1/2$ existieren die zwei möglichen Orientierungen $+\hbar/2$ und $-\hbar/2$ (\hbar bezeichnet das reduzierte plancksche Wirkungsquantum). Man bezeichnet diese als parallel und antiparallel. In dieser Orientierung kreisen sie um die Feldlinien mit der Larmorfrequenz $\omega_0=\gamma_H \times B_0$ (γ_H = Gyromagnetisches Moment = 42,58 MHz/T für Protonen, B_0 = Feldstärke in Tesla). Da die parallele Orientierung energetisch etwas günstiger ist als die antiparallele, kommt es zu einem kleinen Überschuss an magnetischen Momenten in paralleler Orientierung.³⁹

1.2.2 Anregung und Resonanz

Die kreisenden Momente lassen sich in eine longitudinale Komponente M_z parallel zum Magnetfeld und eine senkrecht dazu in der Transversalebene kreisende Komponente M_{xy} unterteilen. Die kreisenden Komponenten heben sich durch ihre zufällige Phasenverteilung gegenseitig auf, während sich die parallel zum Magnetfeld stehenden Komponenten zum Gesamtmoment M_z verstärken. Dieses Moment lässt sich zunächst nicht messen, da es von dem viel stärkeren Magnetfeld B_0 überlagert wird. Regt man die mit ihrer spezifischen Frequenz ω_0 kreisenden Momente jedoch mit einem elektromagnetischen Impuls gleicher Frequenz an, so werden die einzelnen Momente in Phase gebracht und die Magnetisierung in die Transversalebene ausgelenkt. Der Winkel der Auslenkung ist dabei proportional zur Dauer und Amplitude des Impulses. Klassischerweise kommen Auslenkungswinkel von 90° zum Einsatz, die eine maximale Quermagnetisierung bewirken. Schaltet man den Impuls nun ab, kann man mit einer Empfangsspule die mit der Larmorfrequenz in der Transversalebene kreisenden Momente als induzierten Wechselstrom messen. Die Frequenz des Wechselstroms entspricht dabei der Kreisfrequenz der Momente, die Amplitude entspricht der Quermagnetisierung und ist abhängig vom Auslenkungswinkel und der Zahl der ausgelenkten Momente. In der Kernresonanzspektroskopie macht man sich

dies zunutze, um aus dem bei verschiedenen Frequenzen empfangenen Signal auf die chemische Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials zu schließen.³⁹

1.2.3 Ortskodierung

Für eine Tomographie (griechisch: Schnittbild) muss das Signal so kodiert werden, dass eine räumliche Zuordnung entlang der x-, y- und z-Achse möglich ist. Zunächst wird zum Zeitpunkt der Pulsabgabe ein Feldgradient entlang der z-Achse aufgebaut, der das Untersuchungsfeld in Schichten unterschiedlicher Feldstärke und damit unterschiedlicher Larmorfrequenz unterteilt. Durch Variation der Pulsfrequenz kann nun jede Schicht einzeln angeregt werden (Schichtselektion). Durch zusätzliche Frequenz- und Phasenkodierung erhält das gemessene Signal zudem Informationen über die Lokalisation in x- und y-Richtung (Ortskodierung).

Das gemessene Signal wird zunächst in einer zweidimensionalen Datenmatrix, dem sogenannten K-Raum, gespeichert. Mit Hilfe der Fourier-Transformation lässt sich aus diesem K-Raum ein 2D-Bild rekonstruieren. Hierbei enthalten die zentralen K-Raum-Anteile mehr Informationen über die Signalintensität, während die peripheren K-Raum-Anteile mehr Informationen über die räumliche Auflösung besitzen.³⁹

1.2.4 T1- und T2-Relaxation

Der Abfall des gemessenen Signals ist von der T2-Relaxation (Transversale oder Spin-Spin-Relaxation) und der T1-Relaxation (Longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxation) abhängig. Relaxation beschreibt einen Zerfallsprozess und kann als Zeit (in s) oder als Rate (in 1/s) angegeben werden. Die Relaxationszeit entspricht dabei einem Abfall auf 36,8% des Ausgangsniveaus, die Relaxationsrate gibt die Anzahl der Abfälle auf 36,8% pro Sekunde an. Die T2-Relaxation entsteht aufgrund lokaler Magnetfeldunterschiede, welche durch die Wechselwirkungen der Protonen untereinander hervorgerufen werden. Hierbei dephasieren die einzelnen rotierenden Momente, wodurch die transversale Magnetisierung zerfällt. Die T2-Relaxationszeit entspricht einem Abfall der Transversalmagnetisierung M_{xy} auf 36,8% des Anfangsniveaus M_0 . Der Zusammenhang ist in **Formel 1.1** wiedergegeben.

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \quad \text{bzw} \quad M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2^*}} \quad \text{Formel 1.1}$$

Zusätzlich wird die transversale Magnetisierung durch lokale Inhomogenitäten des Magnetfeldes dephasiert. Dies wird in der Relaxationszeit T2* berücksichtigt.

Die T2- und T2*-Relaxationszeiten von Protonen unterscheiden sich hierbei je nach chemischer Bindung, sodass z.B. Wasser in T2-gewichteten Aufnahmen heller erscheint als Fett.

Die T1-Relaxation beschreibt die Rückkehr der kreisenden Momente, unabhängig von ihrer Phase, in die Ausgangsorientierung mit Wiederaufbau der longitudinalen Magnetisierung M_z . Der T1-Wert entspricht dabei der Zeit bis zum Aufbau bzw. zur Rückkehr von 63% der ursprünglichen Längsmagnetisierung und ist gegeben durch **Formel 1.2**.

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right)$$

Formel 1.2

Die T1- und T2-Relaxationszeiten einiger Gewebe bei 1,5 Tesla (Maß der Feldstärke) in **Tabelle 1.2** sind einem Standardlehrbuch entnommen.³⁹

Tabelle 1.2: T1- und T2-Relaxationszeiten bei 1,5 T

Gewebe	T1 [ms]	T2[ms]
Leber	490	43
Muskel	870	50
Herzmuskel	870	75
Niere	650	58
Milz	780	62
Fett	260	84
Weißer Substanz	790	92
Graue Substanz	920	101
Blut	1300	150
Zerebrospinale Flüssigkeit	2400	160

Wird der Zeitabstand zwischen zwei Anregungsimpulsen (Triggerzeit, TR) kürzer als T1, ist die Longitudinalmagnetisierung zum Zeitpunkt der Anregung erst teilweise wiederhergestellt und die Auslenkung führt zu einer schwächeren Transversalmagnetisierung. Eine kurze TR führt daher zu einem Kontrast zwischen Geweben mit unterschiedlicher T1-Zeit: Gewebe mit kurzer T1-Zeit erscheinen heller als Gewebe mit langer T1-Zeit. Der Abfall des Signals nach der Auslenkung ist von der

T2-Zeit abhängig, sodass bei langer Echo-Zeit (TE, s.u.) ein T2 Kontrast erreicht wird: Gewebe mit kurzer T2-Zeit erscheinen dunkel. Mit langer TR und kurzer TE minimiert man den Einfluss der Relaxationszeiten und erhält einen Protonendichte-Kontrast: Gewebe mit hoher Protonendichte erscheinen hell.³⁹

1.2.5 Spin-Echo

Der T2*-Abfall (Free Induction Decay) nach dem 90°-Anregungsimpuls kann durch einen 180°-Puls teilweise rückgängig gemacht werden. Dabei werden die einzelnen Momente so gespiegelt, dass die Phasenverschiebung durch statische Magnetfeldinhomogenitäten in die entgegengesetzte Richtung wirkt und zu einer Rephasierung und einem Echo-Signal (Spin-Echo) führt. Die Echo-Zeit (TE) entspricht der doppelten Zeit zwischen 90°- und 180°-Puls. Die Höhe des Echo-Signals ist begrenzt durch den nicht rephasierbaren reinen T2-Abfall (Spin-Spin-Wechselwirkungen). **Abbildung 1.1** verdeutlicht den zeitlichen Ablauf der Spin-Echo-Sequenz. Durch Wahl von TR und TE kann ein T1-, T2- oder PD-Kontrast erreicht werden.

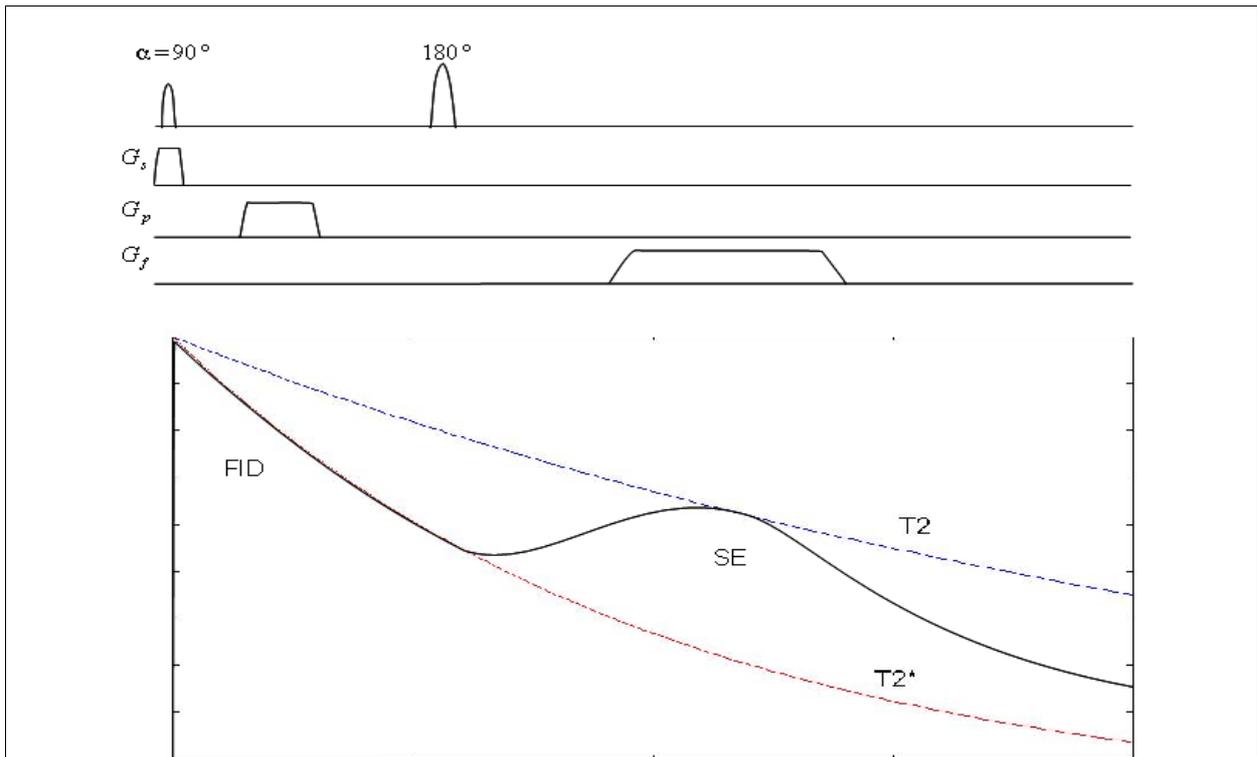


Abbildung 1.1: Erzeugung und Kodierung des Spin-Echo-Signals (schematische Darstellung)

Der Signalabfall entlang $T2^*$ (FID = Free Induction Decay) wird durch den 180° -Puls teilweise rückgängig gemacht. Während des Anregungsimpulses mit dem Flipwinkel α wird der Schichtselektions-Gradient G_s angelegt, gefolgt vom Phasenkodiergradienten G_p . Der Frequenzkodiergradient G_f wird erst zur Messung des Spin-Echo-Signals SE angelegt.

1.2.6 Gradienten-Echo

Eine Alternative zum Spin-Echo ist das Gradienten-Echo, bei dem die dephasierende Wirkung des Gradientenfeldes durch Feldumkehr rückgängig gemacht wird. Dadurch werden die künstlich erzeugten, nicht aber die gewebebedingten statischen Inhomogenitäten ausgeglichen: Es kommt zu einem Echo entlang der $T2^*$ -Kurve. Für Gradientenecho-Sequenzen werden gewöhnlich Flipwinkeln kleiner als 90° ($5-60^\circ$) verwendet. Da sich die Längsmagnetisierung bei kleinen Flipwinkeln schneller erholt, können kürzere TR-Zeiten als bei Spin-Echo-Sequenzen gewählt werden, was sich in einer kürzeren Gesamt-Messdauer bemerkbar macht. **Abbildung 1.2** veranschaulicht den zeitlichen Ablauf einer Gradienten-Echo-Sequenz.

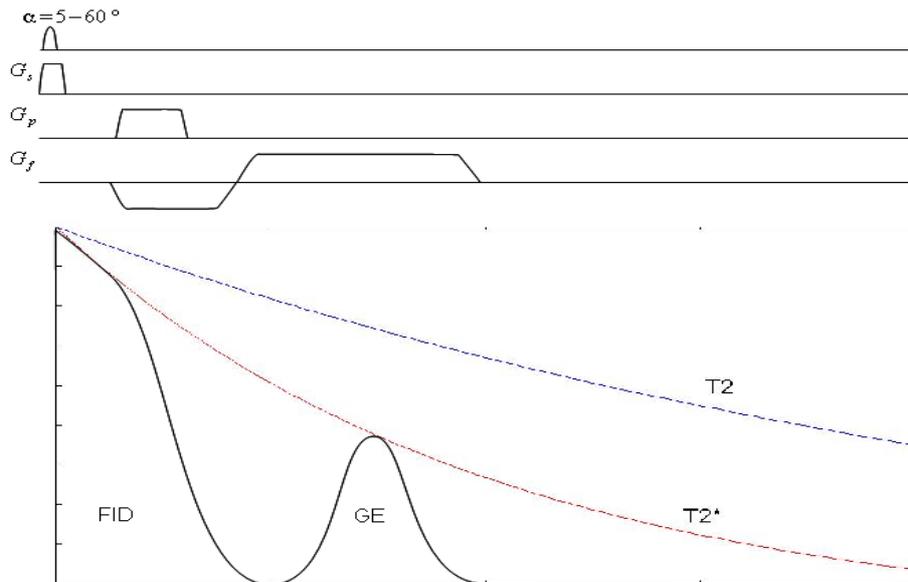


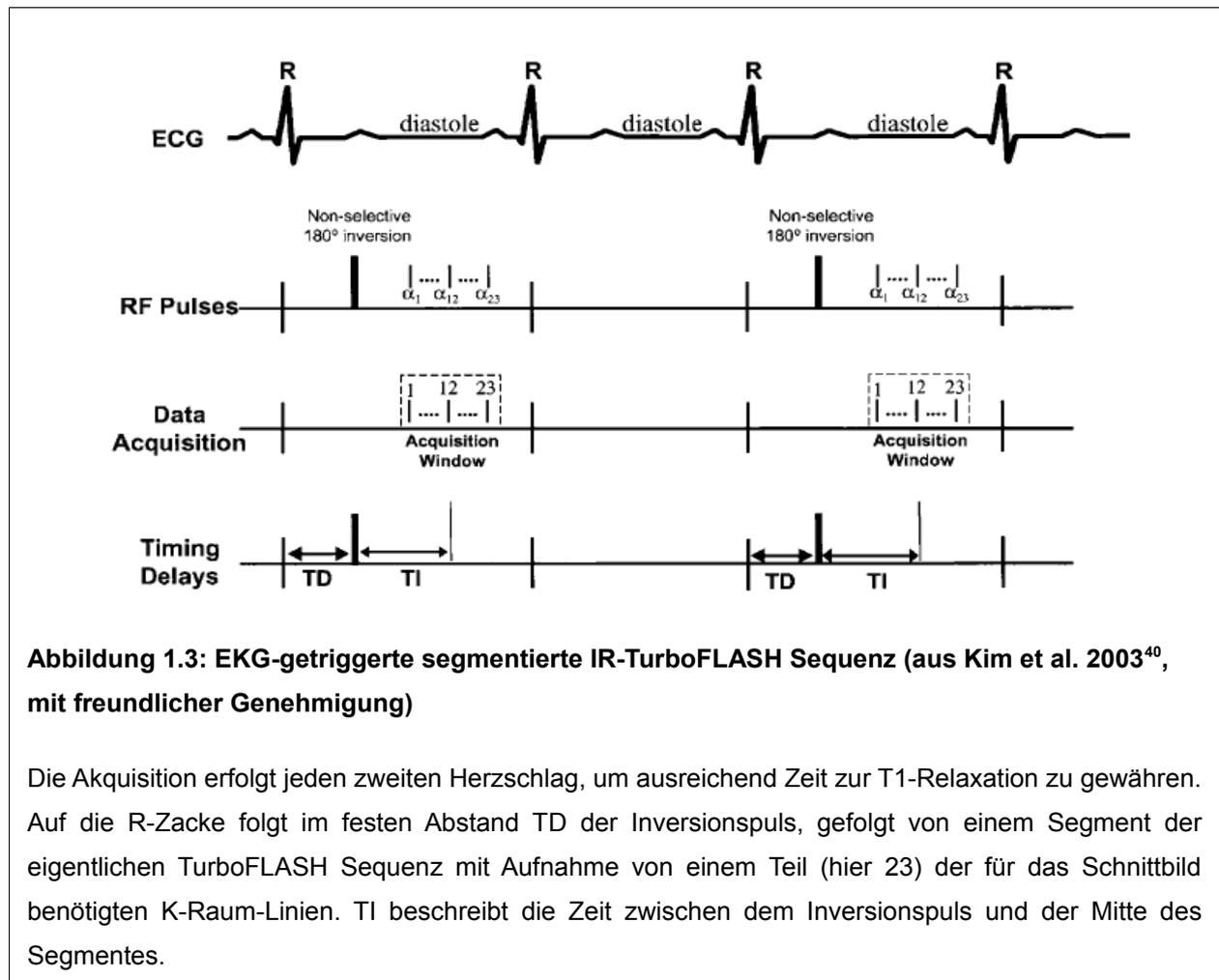
Abbildung 1.2: Erzeugung und Kodierung des Gradienten-Echo-Signals (schematische Darstellung)

Schichtselektion und Phasenkodierung wie beim Spin-Echo. Der FID wird durch den Frequenzkodiergradienten beschleunigt. Durch dessen Umkehr kommt es zur Rephasierung und zum Gradienten-Echo. Die Amplitude des Echos wird durch die $T2^*$ -Relaxation begrenzt. α = Flipwinkel, G_s = Schichtselektions-Gradient, G_p = Phasenkodiergradient, G_f = Frequenzkodiergradient, $T2/T2^*$ = $T2/T2^*$ -Relaxationskurve, FID = Free Induction Decay, GE = Gradienten-Echo.

Mehrere Gradienten-Echos nach einem Anregungsimpuls mit Verkürzung der Messzeit erhält man beim Echo-Planar-Imaging (EPI). Eine Sonderform des Gradientenechos stellt die Steady-State Free Precession (SSFP) dar. Dabei werden in kurzen Zeitabständen kontinuierlich Pulse mit kleinem Anregungswinkel α ($5-60^\circ$) gegeben, sodass sich die Transversalmagnetisierung auf einem durch $T1$ und $T2^*$ gegebenen Niveau einpendelt. Die schnelle Signalfolge ermöglicht Aufnahmen in Echtzeit bei mäßigen Einbußen in der Signalintensität. Bei der balanced-SSFP werden zusätzlich alle Dephasierungseffekte der Kodiergradienten durch symmetrische Gradientenumkehr ausgeglichen, um eine maximale Signalausbeute zu erreichen. Die Gewichtung einer Gradienten-Echo-Sequenz ist möglich nach $T1$, $T2^*$ oder PD und abhängig von den Parametern TR, TE und α .

1.2.7 Segmentierte IR-TurboFLASH

Für die Darstellung von Delayed Enhancement des Herzens wird vorzugsweise eine EKG-getriggerte, segmentierte, inversions-präparierte Turbo Fast Low Angle Shot Gradienten-Echo Sequenz (segmentierte IR-TurboFLASH oder IR-GRE) verwendet.⁴⁰ Typischerweise werden hierfür EKG-getriggerte Segmente von 140-200 ms Dauer in Mitt-Diastole aufgenommen. **Abbildung 1.3** zeigt schematisch den zeitlichen Ablauf der segmentierten IR-TurboFLASH (aus Kim et al. 2003⁴⁰, mit freundlicher Genehmigung).



1.2.7.1 Segmentierung

Bei MRT-Aufnahmen des Herzens sind einige Besonderheiten zu beachten. Normalerweise werden Sequenzen an einem Stück aufgenommen, also als „Single-Shot“. Bei Single-Shot Sequenzen mit langer Aufnahmezeit würde es hier allerdings durch Herzkontraktion und Atmung zu Bewegungsartefakten kommen. Diese kann man

durch Atemkommandos und EKG-getriggerte Segmentierung der Aufnahmen verringern. Pro Segment werden dabei nur einige K-Raum-Linien des Bildes erstellt und aus den verschiedenen Segmenten dann das Bild zusammengesetzt. Durch Verschiebung des Segments innerhalb des Herzzyklus kann dieser in beliebiger zeitlicher Auflösung dargestellt werden. Die Segmentlänge ist durch die Herz-Bewegung limitiert. Für Cine-Aufnahmen sollte sie 50 ms nicht überschreiten, für statische Aufnahmen in Mitt-Diastole beträgt sie bis zu 200 ms, abhängig von der Herzfrequenz.

1.2.7.2 Inversion-Recovery-Pulse (IR-Pulse)

Einen sehr intensiven T1-Kontrast erhält man durch das Senden eines 180°-Inversionspulses vor der eigentlichen Mess-Sequenz. Die Magnetisierung des Gewebes wird dadurch von M_0 zu $-M_0$ gekippt, von wo sie mit der Relaxationsrate $R1=1/T1$ zu M_0 zurückkehrt. Den Zeitabstand zwischen Inversionspuls und Messung nennt man TI-Zeit. Zum Zeitpunkt TI erhält man ein Signal der Intensität $SI = |M_0(1 - 2e^{-TI/T1})|$ (Die SI ist unabhängig vom Vorzeichen der Magnetisierung). Die SI eines Gewebes erreicht den Nullpunkt bei $TI=T1 \cdot \ln 2$, was zur Nullung von gesundem Herzmuskelgewebe in Delayed Enhancement Sequenzen verwendet wird. Eine graphische Darstellung des Zusammenhangs von Signalintensität und TI-Zeit für zwei Gewebe mit den hypothetischen T1-Zeiten 200 ms und 400 ms gibt **Abbildung 1.4**.

Um eine ausreichende Erholung der T1-Magnetisierung vor jedem IR-Puls zu gewährleisten, werden Sequenzen mit IR-Puls nur jeden zweiten oder, bei hoher Herzfrequenz, nur jeden dritten Herzschlag aufgenommen.

Ein MRT-Bild wird aus mehreren K-Raum-Linien rekonstruiert. Normalerweise wird mit dem nach jedem Anregungspuls folgenden Signal eine K-Raum-Linie aufgefüllt. Idealerweise wäre der Abstand jedes einzelnen Anregungspulses zum Vorpuls gleich, was allerdings nur jeweils einen Anregungspuls pro Vorpuls erlauben und die Aufnahmedauer extrem in die Länge ziehen würde. Bei der segmentierten IR-TurboFLASH werden daher mehrere Anregungspulse zu einem Segment zusammengefasst und der IR-Puls nur einmal pro Segment gesendet. Dies bedeutet, dass sich die effektiven TI-Zeiten der einzelnen Anregungspulse innerhalb eines Segmentes leicht unterscheiden, was zu Einbußen im T1-Kontrast führen kann. Die

Segmentlänge sollte bei IR-Sequenzen daher kleiner als die T1-Zeiten der untersuchten Gewebe sein.

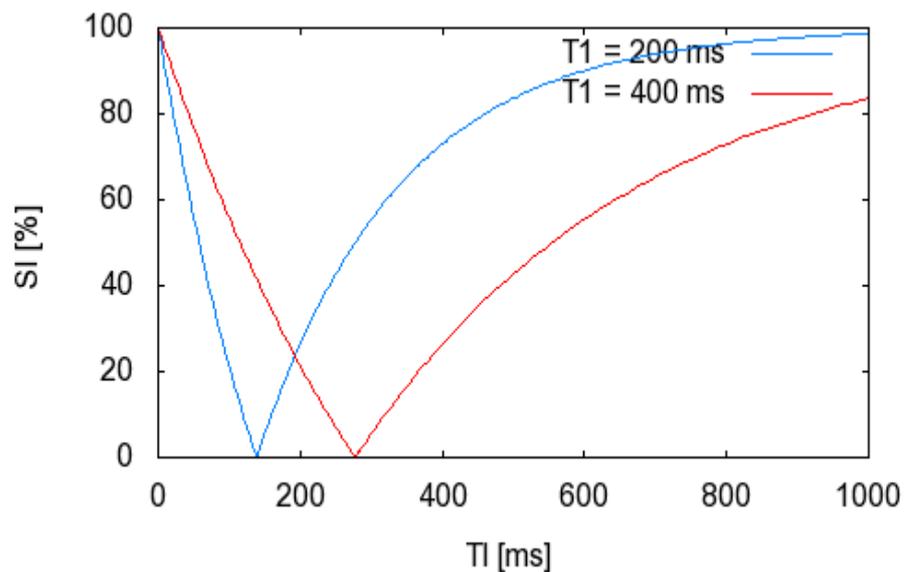


Abbildung 1.4: Signalintensität nach einem IR-Puls in Abhängigkeit von der TI-Zeit für zwei Gewebe mit unterschiedlichen T1-Zeiten.

SI = Signalintensität, TI = Zeitabstand vom Inversions-Puls, T1 = T1-Relaxationszeit. Die Nullpunkte liegen bei $\ln 2 * 200 \text{ ms} = 139 \text{ ms}$ und $\ln 2 * 400 \text{ ms} = 277 \text{ ms}$.

1.3 MRT-Kontrastmittel

1.3.1 Einleitung

Im Jahre 2009 wurden weltweit etwa 26 Millionen MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel durchgeführt.⁴¹ Die Idee hinter einem Kontrastmittel ist es, in einer bildgebenden Technik Kontrast zwischen Geweben zu schaffen, die normalerweise keinen oder nur schwachen Kontrast zeigen würden. Es existieren verschiedene MRT-Kontrastmittel mit teilweise unterschiedlichen Wirkmechanismen. Die größte Gruppe unter den MRT-Kontrastmitteln stellen die paramagnetischen Kontrastmittel dar, deren größte Untergruppe wiederum die Gadolinium-haltigen Kontrastmittel bilden. Innerhalb der Gruppe der Gadolinium-haltigen Kontrastmittel unterscheiden sich die Kontrastmittel hinsichtlich ihrer Wirkstärke (Relaxivität) und ihrer Pharmakokinetik,⁴²⁻⁴⁴ sodass die

Kontrastmittelwirkung für jedes Kontrastmittel und für jede Indikation getrennt evaluiert werden sollte.

1.3.2 Physikalische Eigenschaften

Die klinische MRT misst elektromagnetische Signale, die von angeregten Protonen ausgehen. Die Signalintensität ist abhängig von der Protonendichte und deren Relaxationszeiten, die von ihrer chemischen Bindung und den lokalen Magnetfeldeigenschaften abhängen. MRT-Kontrastmittel müssen daher entweder die Protonenkonzentration oder deren Relaxationszeiten verändern. Ersteres ist möglich durch die lokale Applikation von Wasser. Während dies bei der Untersuchung von Hohlräumen wie dem Kolon prinzipiell möglich ist, stößt man damit bei der Untersuchung innerer Organe an Grenzen. Letzteres, eine Änderung der Relaxationszeiten, kann durch die Gabe paramagnetischer oder superparamagnetischer Substanzen erreicht werden, welche die lokale magnetische Feldstärke verändern.

1.3.2.1 Paramagnetismus

Paramagnetismus bezeichnet die Eigenschaft eines Atoms oder Moleküls, sich entlang eines äußeren Magnetfeldes auszurichten und dieses lokal zu verstärken. Superparamagnetismus bezeichnet im Gegensatz dazu die blockweise antiparallele Ausrichtung von Molekülverbänden zum Magnetfeld und dessen konsekutive lokale Schwächung. Beide Phänomene beeinflussen das Verhalten der umgebenden Protonenspins. Paramagnetisch sind alle Atome oder Moleküle mit ungepaarten Elektronen. Die meistbenutzte paramagnetische Substanz als MRT-Kontrastmittel ist Gadolinium, ein Element aus der Gruppe der Lanthanoide, die ihren Paramagnetismus drei ungepaarten Elektronen in der f-Schale verdanken. Ein anderes in Kontrastmitteln verwendetes paramagnetisches Element ist Mangan (Mangafodipir, Handelsname: Teslascan™). Jedes der ungepaarten Elektronen erzeugt durch seinen Spin ein magnetisches Moment, welches sich parallel zu einem vorhandenen Magnetfeld ausrichtet und dieses lokal verstärkt. Metalle verhalten sich unterhalb einer bestimmten Partikelgröße (im Nanometer-Bereich) superparamagnetisch.

1.3.2.2 T1- und T2-Relaxivität

Als Relaxivität bezeichnet man den Effekt eines Kontrastmittels auf die Relaxationszeiten. Gadolinium führt über sein Magnetfeld in seiner direkten Umgebung zunächst zu einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit. Dadurch wird das Feld allerdings auch ungleichmäßiger, es kommt zu einer Verkürzung der T2-Relaxationszeit. Da sich der Effekt auf die T2-Relaxationszeit jedoch in den meisten Sequenzen erst bei sehr hohen Gadolinium-Konzentrationen bemerkbar macht, findet Gadolinium hauptsächlich als positives Kontrastmittel in T1-gewichteten Sequenzen Verwendung. Bei hohen Konzentrationen bzw. Konzentrationsunterschieden zwischen Geweben oder in stark T2-gewichteten Sequenzen kann allerdings der T2-Effekt überwiegen und zu einer Signalauslöschung führen. Ist dieser T2-Effekt gewünscht, sollte man jedoch besser auf superparamagnetische Kontrastmittel zurückgreifen, da diese eine wesentlich höhere T2-Relaxivität besitzen.

Die Relaxationsrate R ist der Kehrwert der Relaxationszeit T. Sie wird durch die Kontrastmittelkonzentration linear beeinflusst (**Formel 1.3**)

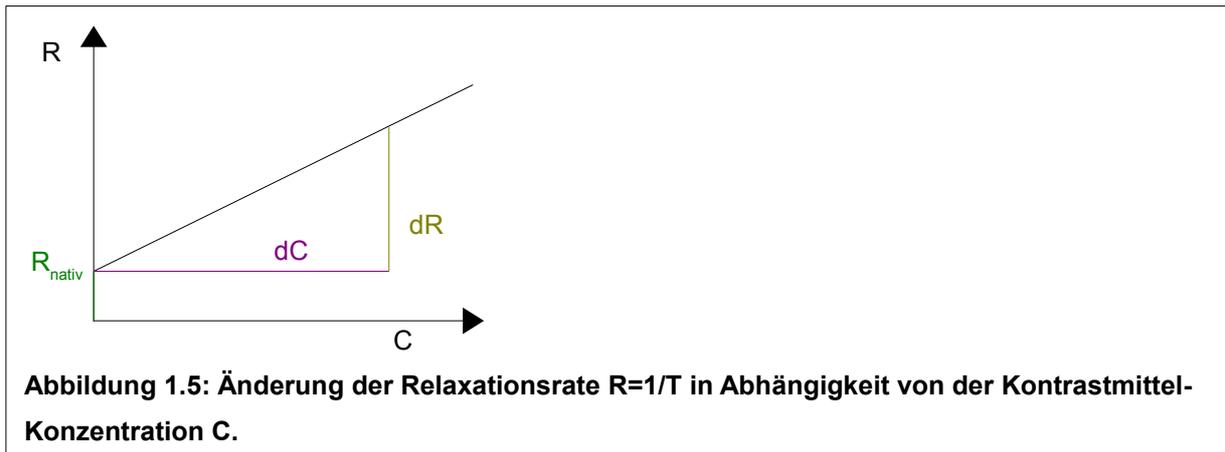
$$R = R_{nativ} + r * C \quad \text{Formel 1.3}$$

Die Steigung r entspricht der Relaxivität des Kontrastmittels. Sie hat die Einheit

$\left[\frac{l}{mmol \cdot s}\right]$ und berechnet sich aus der Erhöhung der Relaxationsrate R pro Konzentrationseinheit C (**Formel 1.4**).

$$r = \frac{dR}{dC} \quad \text{Formel 1.4}$$

Der Zusammenhang ist graphisch in **Abbildung 1.5** verdeutlicht.



Die Relaxivitäten eines Kontrastmittels sind unter anderem von der Feldstärke, der Temperatur, den freien Bindungsstellen des Gadolinium-Ions und der Rotationsgeschwindigkeit des Komplexes abhängig.^{45, 46} Die Abhängigkeit basiert auf komplizierten quantenmechanischen Wechselwirkungen, doch als End-Effekt ist die relaxierende Wirkung um so größer, je langsamer der Komplex um die eigene Achse rotiert und je mehr freie Bindungsstellen für Wasser-Moleküle existieren. Alle zur Zeit für die klinische MRT zugelassenen Gadolinium-Chelat-Kontrastmittel besitzen lediglich eine Bindungsstelle für Wasser-Moleküle. Da große Moleküle langsamer rotieren als kleine, besitzt darin gebundenes Gadolinium eine höhere Relaxivität. Auch durch Bindung eines Chelates an andere Moleküle steigt dessen Relaxivität.⁴⁷ Die Relaxivitäten einiger paramagnetischer Kontrastmittel bei 1,5 T in Blutplasma bei 37°C sind in **Tabelle 1.3** aufgelistet (zum Vergleich das superparamagnetische Kontrastmittel Supravist®).^{42, 48}

Tabelle 1.3: Relaxivitäten in Plasma bei 1,5 T und 37°C.^{42, 48}

Kontrastmittel	Handelsname/ Zulassungsstatus (Stand 06/11)	r1-Relaxivität [l/mmol*s]	r2-Relaxivität [l/mmol*s]	Struktur
Gadodiamid	Omniscan®	4,3	5,3	Linear-nichtionisch
Gadoversetamid	OptiMark®	4,7	5,2	Linear-nichtionisch
Gadopentetat	Magnevist®	4,1	4,6	Linear-ionisch
Gadobenat	Multihance®	6,3	8,7	Linear-ionisch
Gadobutrol	Gadovist®	5,2	6,1	Makrozyklisch-nichtionisch
Gadoteridol	ProHance®	4,1	5,0	Makrozyklisch-nichtionisch
Gadoterat	Dotarem®	3,6	4,3	Makrozyklisch-ionisch
Mangafodipir	Teslascan™	5,2	8,9	Mn-haltiger Komplex
Supravist®	Phase II	14	85	Eisenoxidpartikel

1.3.3 Chemische Eigenschaften

Da ungebundenes Gadolinium hochtoxisch ist, muss es für die Gabe als Kontrastmittel an ein Chelat gebunden werden. Chelate sind Moleküle, die Ionen binden und damit biochemische Interaktionen verhindern. Eine Liste zugelassener Gadolinium-Chelat-Komplexe gibt **Tabelle 1.3**.^{48, 49} Man unterscheidet Chelate nach der chemischen Struktur in linear und makrozyklisch, sowie ionisch und nicht-ionisch. Während sich lineare Chelate nur an das Gadolinium anlagern, nehmen makrozyklische Chelate es in ihre Mitte und sorgen für eine stabilere Bindung (**Abbildung 1.6**, modifiziert nach Morcos 2007⁵⁰).

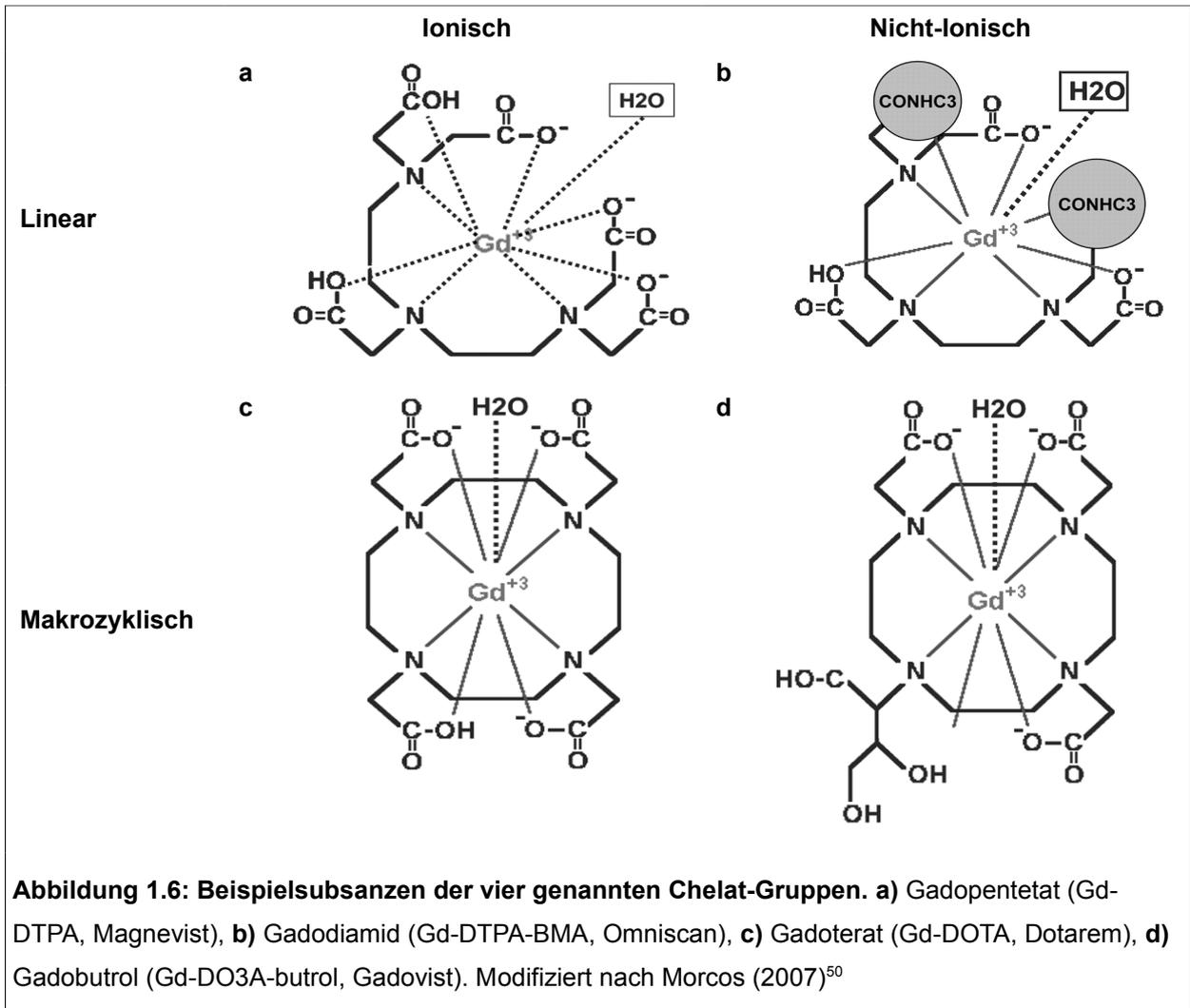
Die Bindung von Gadolinium an den Chelat-Komplex ist reversibel. Wie für alle chemischen Reaktionen existiert auch für die Gadolinium-Bindung ein Gleichgewicht. Betrachtet man das Gleichgewicht isoliert von den Einflüssen anderer Moleküle, ist das Verhältnis von freiem zu gebundenem Gadolinium abhängig von der Konzentration von freiem Chelat und der thermodynamischen Stabilitätskonstante K_{therm} des Gadolinium-Chelat-Komplexes (**Formel 1.5**).

$$K_{therm} = \frac{[Gadolinium - Chelat - Komplex]}{[freies Gadolinium] [freies Chelat]} \quad \text{Formel 1.5}$$

K_{therm} unterscheidet sich für die verschiedenen Chelate. Eine höhere K_{therm} steht für einen stabileren Komplex mit einem geringeren Anteil freien Gadoliniums. Ein anderer,

häufig verwendeter Stabilitäts-Parameter ist die Halbwertszeit $T_{1/2}$ des Komplexes bei pH 1,0. Nach unserem besten Wissen wurde die Stabilität von Gadovist®, Magnevist® und Dotarem® bisher nie unter gleichen Versuchsbedingungen gemessen. Aus Einzelvergleichen kann jedoch auf die Reihenfolge Dotarem® > Gadovist® >> Magnevist® (> Omniscan®) in der Komplexstabilität geschlossen werden.⁵¹ Die $T_{1/2}$ von Dotarem® und Gadovist® bei pH 1,0 lag dabei jeweils im Bereich von Stunden bis Tagen, die von Magnevist® im Bereich von Minuten.^{52, 51}

In-vivo können zudem andere Kationen mit Gadolinium um das Chelat konkurrieren und über Transmetallierung den Anteil freien Gadoliniums erhöhen. Kationen, die in-vivo für eine Transmetallierung verantwortlich sind, stellen Zink, Kupfer und Kalzium dar.⁵³⁻⁵⁷ Dies lässt sich indirekt über eine erhöhte renale Zinkausscheidung und verminderte Plasma-Zink-Konzentration nach Gabe von relativ instabilen Chelaten (Omniscan®) messen.⁵⁸ Um die schwächere Gadolinium-Bindung nichtionischer linearer Chelate zu kompensieren, werden diese teilweise mit einem Überschuss an Chelat appliziert (Omniscan®, OptiMark®), was allerdings die Bindung und Ausscheidung körpereigener Metall-Ionen weiter erhöht. Die Abgabe freien Gadoliniums durch Transmetallierung, und damit die Toxizität, ist bei makrozyklischen Chelaten wesentlich geringer als bei linear-nichtionischen.⁴³ Das Gleiche gilt in geringerem Maße für lineare ionische Kontrastmittel, da der negativ geladene -COO^- Rest eine stärkere Bindung mit dem positiv geladenen Gd^{3+} eingeht.⁴³ Bei makrozyklischen Kontrastmitteln scheint der Einfluss der Ladung auf die Stabilität weniger ausgeprägt.⁴³



1.3.4 Nephrogene systemische Fibrose (NSF)

Eine kürzlich mit der Gabe Gadolinium-haltiger Kontrastmittel in Verbindung gebrachte Krankheit ist die nephrogene systemische Fibrose (NSF). Die NSF äußert sich in schmerzhaften, fibrotischen Hautläsionen mit histologischer Ähnlichkeit zum Scleromyxödem, die zu schweren Behinderungen bis hin zum Tode führen können.⁵⁹ Die ersten bekannten Fälle von NSF traten zwischen 1997 und 2000 bei acht von 265 Nierentransplantationspatienten des Sharp Memorial Hospital in San Diego, Californien auf.⁵⁹ Nach Identifikation der Fälle als einheitliches, bisher unbekanntes Krankheitsbild begann die Suche nach weiteren Fällen und der zugrundeliegenden Ursache.⁶⁰ Während die Ursache weiter unklar blieb, stieg die Zahl der gemeldeten Fälle auf mehrere Hundert an. 2006 wurde von Grobner erstmals die Gabe Gadoliniumhaltiger Kontrastmittel (Magnevist®) mit der Entwicklung einer NSF bei Dialysepatienten in

Verbindung gebracht.⁶¹ MRT-Kontrastmittel-Untersuchungen wurden bis dahin aufgrund der geringeren Nephrotoxizität von gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmitteln im Vergleich zu jodhaltigen CT-Kontrastmitteln häufig gerade bei niereninsuffizienten Patienten durchgeführt.⁶² Im Jahr 2007 veröffentlichten die U.S. Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA) Warnungen zur Verwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, woraufhin die Zahl der gemeldeten NSF-Fälle tatsächlich zurückging.^{63, 64}

Da NSF fast ausschließlich nach Gabe von linearen Kontrastmitteln auftrat, gelten diese nun in niereninsuffizienten Patienten als kontraindiziert. Makrozyklische Kontrastmittel gelten in dieser Hinsicht als vermutlich unbedenklich. Bisher konnte kein Fall von NSF auf die alleinige Gabe eines makrozyklischen Kontrastmittels zurückgeführt werden. Die Risikobewertung kann jedoch aufgrund des kurzen Erhebungszeitraumes noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden.

1.3.5 Perfusionsmessungen

Die Messung der Gewebepassage eines Kontrastmittels nach intravenöser Bolusgabe ermöglicht visuell eine qualitative Beurteilung der Perfusion.⁶⁵ Dazu werden bevorzugt T1-gewichtete Sequenzen mit kurzer Aufnahmezeit gewählt. Quantitative Rückschlüsse verlangen aufgrund der letztendlich unbekanntem KM-Konzentration im Blut und des nichtlinearen Zusammenhangs zwischen Signal und KM-Konzentration kompliziertere mathematische Modelle.⁶⁶ MRT-Stressuntersuchungen des Herzens lassen analog echokardiographischer oder nuklearmedizinischer Stressuntersuchungen Aussagen über Perfusionsreserven und Vitalität zu.²³

1.3.6 Delayed Enhancement (DE)

1.3.6.1 Definition

Unter DE, Late Enhancement (LE), Late Gadolinium Enhancement (LGE) oder Delayed Hyperenhancement versteht man eine in T1-Sequenzen ca. 5 Minuten nach der Gabe extrazellulärer gadoliniumhaltiger Kontrastmittel auftretende relative Signalverstärkung geschädigten Herzmuskelgewebes im Vergleich zu gesundem Herzmuskelgewebe.

Teilweise werden auch vergleichbare Phänomene in anderen Körperregionen ähnlich bezeichnet. Innerhalb dieser Arbeit beziehen sich die genannten Begriffe jedoch stets auf kardiale Befunde.

1.3.6.2 Kardiale Pharmakokinetik

Mit der Verteilung des Kontrastmittels im Blut kommt es bei extrazellulären Kontrastmitteln zunächst zum Wash-In in das Interstitium, bis dort die Gleichgewichtskonzentration zur Plasmakonzentration erreicht ist. Da sich die Plasmakonzentration stetig durch Diffusion in den Extrazellulärraum und renale Ausscheidung verringert, kommt es nach Erreichen des Gleichgewichts zum Wash-Out von KM aus dem Interstitium ins Plasma. In infarzierten Arealen ist sowohl Wash-In wie auch Wash-Out verlangsamt, sodass hier ab etwa 5 Minuten post-KM die KM-Konzentration und damit die Signalintensität im Vergleich zu gesundem Myokard erhöht ist.⁶⁷ Als weitere Ursache für die Signaldifferenz wird das größere Extrazellulärvolumen in nekrotischem und fibrösem Gewebe im Vergleich zu gesundem Herzmuskelgewebe diskutiert. Die Signaldifferenz ist 10 bis 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe maximal, aber theoretisch über den ganzen Verlauf des Wash-Outs (>1Stunde) nachweisbar. Dies wird für DE-Aufnahmen genutzt.⁶⁸ In der Frühphase (5-10 min) nach KM-Gabe ist bei akuten Infarkten innerhalb des Hyperenhancements gelegentlich ein Hypoenhancement (No-Reflow-Phänomen) erkennbar.⁶⁹ Dieses korreliert mit mikrovaskulärer Obstruktion und geht mit einer schlechteren Prognose einher.⁷⁰

Die verfügbaren MRT-Kontrastmittel unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik, einerseits durch Unterschiede in der Exkretion, andererseits über unterschiedliche Verteilungsvolumina (intravasal, extrazellulär). Dies wirkt sich auf die absolute Intensität, den Kontrast und den zeitlichen Verlauf ihres Delayed Enhancements aus. Für Magnevist® wurde nach Kontrastmittelgabe eine fünffach erhöhte Konzentration in infarziertem Myokard im Vergleich zu gesundem Myokard festgestellt.⁷¹

1.3.6.3 Relation zur Infarktgröße

Nach einem Infarkt kommt es im betroffenen Gewebe zunächst zu einem Ödem, gefolgt von Nekrose und schließlich Narbenbildung. Alle drei Zustände gehen mit erhöhtem extrazellulären Volumen einher und zeigen Delayed Enhancement. Das Ödem lässt

sich bis zu 28 Tage nach Infarkt auch ohne KM in T2-gewichteten Sequenzen nachweisen, was eine Unterscheidung von akuten und chronischen Infarkten ermöglicht.^{72, 73} Zum anatomischen Korrelat des Enhancements im hyperakuten Stadium (<90min nach Reperfusion) ist die Datenlage nicht eindeutig.⁷³⁻⁷⁵ Im Zeitraum von 24h bis ca. 8 Wochen post Reperfusion wird die Infarktgröße durch DE vermutlich korrekt geschätzt, d.h. sowohl im nekrotischen Gewebe wie im darauf folgenden Narbengewebe kommt es zu Infarkt-spezifischem Enhancement.^{71, 76} Das Infarktgebiet ist in dieser Zeit allerdings starken Umbauvorgängen unterworfen und schrumpft auf bis zu ein Viertel seiner ursprünglichen Größe zusammen.²¹ Danach bleiben Infarktgröße und DE stabil.⁷⁷ Das No-Reflow-Phänomen verschwindet im Laufe der Infarktheilung.⁷⁸ DE kann auch bei nicht-ischämischen Myokardschäden auftreten. Auf die Abgrenzung zu ischämischen Myokardschäden wird in **Kapitel 4.5.2** auf **Seite 111** genauer eingegangen.

DE-Untersuchungen liefern damit in der Subakut- wie in der Spätphase nach einem Herzinfarkt repräsentative Infarktgrößenmessungen und ermöglichen eine Abgrenzung von vitalem zu avitalem Gewebe sowie eine Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Infarkt.

1.4 Herleitung der Fragestellung

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel wurden Mitte der 80-er Jahre in die kardiale MR-Diagnostik eingeführt, wo sie seitdem für Perfusions- und Delayed Enhancement Aufnahmen verwendet werden.⁷⁹ Letztere haben mittlerweile einen festen Platz in der Diagnostik chronischer Infarkte.

Gadolinium führt über paramagnetische Wechselwirkungen zu einer Änderung der Relaxationszeiten umgebender Wasserstoff-Atome. Da ungebundenes Gadolinium hochtoxisch ist, wird es zur in-vivo Applikation an Chelate gebunden, welche eine biochemische Interaktion mit Körperproteinen verhindern und eine rasche Elimination gewährleisten sollen. Man unterteilt diese Chelate nach ihrer chemischen Struktur in nicht-ionische und ionische, lineare und makrozyklische. Letztere bilden stabilere Komplexe, sind jedoch mangels Daten zur Vergleichbarkeit noch nicht für Delayed-Enhancement-Untersuchungen des Herzens zugelassen.⁵⁸

Vor kurzem wurde die Gabe linearer Gadoliniumchelate bei niereninsuffizienten Patienten mit dem Auftreten einer nephrogener systemischer Fibrose (NSF) in Verbindung gebracht, einer schmerzhaften, immobilisierenden, und potentiell tödlichen multi-System-Erkrankung ohne bekannte Therapie.^{61, 80} Niereninsuffizienz geht aufgrund gemeinsamer Pathomechanismen (Diabetes, Atherosklerose) häufig mit einer ischämischen Herzerkrankung einher.⁸¹ Lineare MRT-Kontrastmittel wurden bisher bevorzugt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verwendet, da die direkte Nephrotoxizität verglichen mit jodhaltigen CT-Kontrastmitteln gering ist.⁶² Makrozyklische Kontrastmittel konnten mit der Entwicklung einer NSF bisher nicht in Verbindung gebracht werden, sind allerdings für Delayed-Enhancement-Untersuchungen noch nicht genügend validiert.

Für die Darstellung kardialen Delayed-Enhancements gibt es bisher keinen direkten Vergleich makrozyklischer und linearer Kontrastmittel. Auch gibt es bisher noch keinen direkten Vergleich ionischer und nicht-ionischer makrozyklischer Kontrastmittel. Die ISI-2009LGE Studie vergleicht erstmals das makrozyklisch-nicht-ionische Kontrastmittel Gadovist® (Testsubstanz) mit dem weit verbreiteten linear-ionischen Kontrastmittel Magnevist® (Vergleichssubstanz 1) und dem makrozyklisch-ionischen Kontrastmittel Dotarem® (Vergleichssubstanz 2) für die Darstellung von Delayed Enhancement bei chronischem Herzinfarkt bezüglich der Parameter Infarktvolume, Signal-to-Noise-Ratio (SNR) und Contrast-to-Noise-Ratio (CNR). Zusätzlich werden die T1-Relaxationszeiten von Myokard, Enhancement und Lumen über einen Verlauf von 35 Minuten bestimmt.

Die letztendliche Kontrastmittelwirkung auf ein Gewebe hängt von der Relaxivität des Kontrastmittels und seiner Gewebekonzentration ab. Ersteres lässt sich als Pharmakodynamik des Kontrastmittels verstehen, letzteres spiegelt sich in der Pharmakokinetik des Kontrastmittels wider. Während die Relaxivität der verwendeten Kontrastmittel unter Laborbedingungen gut untersucht ist, unterliegt sie im Körper einer Vielzahl von unkontrollierbaren Einflüssen. Die Kontrastmitteldosen wurden an die in-vitro T1-Relaxivität (r_1) von Magnevist® in humanem Plasma adaptiert. Die ISI-2009LGE-Studie soll klären, ob dies auch zu vergleichbaren Infarkt-Kontrastierungen in vivo führt. Die Hypothesen sind daher:

1. Makrozyklisch-nichtionische (Gadovist®) und linear-ionische Kontrastmittel (Magnevist®) führen in relaxivitätsadaptierten Dosen 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe zu jeweils gleichen SNR- und CNR-Werten in chronisch infarziertem Myokard, gesundem Myokard und Blut und zu den gleichen Messwerten für relative Infarkt volumina.
2. Makrozyklisch-nichtionische (Gadovist®) und makrozyklisch-ionische Kontrastmittel (Dotarem®) führen in relaxivitätsadaptierten Dosen 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe zu jeweils gleichen SNR- und CNR-Werten in chronisch infarziertem Myokard, gesundem Myokard und Blut und zu den gleichen Messwerten für relative Infarkt volumina.

Zusätzlich zu den genannten, im Study-Protocol festgesetzten Fragestellungen wurden folgende eigene Hypothesen entwickelt und untersucht:

3. Makrozyklisch-nichtionische (Gadovist®) und linear-ionische Kontrastmittel (Magnevist®) führen in relaxivitätsadaptierten Dosen im Verlauf von 35 Minuten nach intravenöser Applikation zu gleichen T1-Relaxationszeiten in chronisch infarziertem Myokard, gesundem Myokard und Blut.
4. Makrozyklisch-nichtionische (Gadovist®) und makrozyklisch-ionische Kontrastmittel (Dotarem®) führen in relaxivitätsadaptierten Dosen im Verlauf von 35 Minuten nach intravenöser Applikation zu gleichen T1-Relaxationszeiten in chronisch infarziertem Myokard, gesundem Myokard und Blut.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Der Versuchsaufbau entspricht einem prospektiven, randomisierten, intra-individuellen Vergleich der Kontrastmittel Gadovist® und Magnevist® sowie Gadovist® und Dotarem® für Delayed Enhancement MRT-Aufnahmen bei chronischem Myokardinfarkt an insgesamt 40 Probanden mit verblindeter Auswertung. Eine Förderung erfolgte durch die Bayer Healthcare AG in Form von finanzieller Unterstützung und durch die Siemens AG, Erlangen, in Form von Bereitstellung der technischen Geräte und Räumlichkeiten zur Studiendurchführung.

2.2 Rechtlicher Rahmen

Die ISI-2009LGE Studie wurde im Institut für Radiologie am Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin konzipiert und durchgeführt. Sponsor der Studie und damit nach §4 Abs. 24 AMG und Artikel 2 e) der Richtlinie 2001/20/EG verantwortlich für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung der Studie ist der Leiter des Institutes, Professor Dr. Bernd Hamm. Es handelt sich somit um eine „Investigator Sponsored Study“. Hauptprüfer (engl.: Principal Investigator) ist Professor Dr. Matthias Taupitz. Die Studie wurde im Einklang mit den Leitlinien der International Conference on Harmonisation zur guten klinischen Praxis (ICH-GCP) nach Artikel 1 Abs. 3 der Richtlinie 2001/20/EG, den Leitlinien der Charité Universitätsmedizin Berlin zur guten wissenschaftlichen Praxis sowie dem Clinical Study Protocol [Prüfplan nach Artikel 2 h) der Richtlinie 2001/20/EG] durchgeführt. Die Anzeige der klinischen Prüfung gemäß §67 Abs. 1 und 3 AMG und §12 Abs. 1-3 GCP-V erfolgte beim Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin als der zuständigen Landesbehörde (Eudra-CT-Nummer 2009-017739-17). Es handelt sich um eine Studie nach §4 Abs. 23 AMG und Artikel 2 a) der Richtlinie 2001/20/EG. Bei den verwendeten Kontrastmitteln handelt es sich um Arzneimittel nach §2 Abs. 1 Nr. 2 b) und Prüfpräparate nach Artikel 2 d) der Richtlinie 2001/20/EG. Die Genehmigung des Bundesministeriums für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemäß §42 Abs. 2 AMG lag am 27.01.2010 vor (BfArM-Nummer 4035973). Die nach §42 Abs. 1 Satz AMG zuständige Ethikkommission ist die

Ethik-Kommission des Landes Berlin. Eine zustimmende Bewertung dieser Ethik-Kommission nach §40 Abs. 1 Satz 2 lag zum 12.02.2010 vor.

2.3 Verwendete Arzneimittel und Medizinprodukte

2.3.1 Magnevist® 0,5 mmol/ml Injektionslösung

Magnevist® ist in Deutschland zugelassen zur Kontrastmittelunterstützten kranialen-, spinalen- und Ganzkörper-MRT, sowie auch explizit zur Darstellung von geschädigtem Herzmuskelgewebe.⁸²

1 ml Magnevist® enthält 0,469 g (0,5 mmol) Gadopentetat-Dimeglumin. Dies entspricht 78,63 mg (0,5 mmol) Gadolinium.⁸² Der vollständige Name des Wirkstoffes lautet Diethylentriaminpentaessigsäure-Gadolinium-Komplex, abgekürzt Gd-DTPA. Sonstige Bestandteile sind Pentetat-Pentameglumin, Meglumin und Wasser für Injektionszwecke.⁸² Die T1-Relaxivität in Plasma bei 37°C und 1,5 Tesla beträgt 4,1 l/(mmol*s).⁴⁸

Magnevist® wird für Delayed Enhancement Untersuchungen in Dosierungen von 0,1 (single-dose) bis 0,2 mmol/kg (double-dose) verwendet.⁸³ Im Rahmen unserer Studie wurde eine Dosis von 0,2 mmol/kg gewählt. Dies entspricht 0,4 ml/kg Magnevist®.

2.3.2 Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung

Gadovist® ist in Deutschland zugelassen zur Darstellung von Läsionen des Zentralen Nervensystems (ZNS), des Kopf- und Halsbereiches, der Leber, der Niere sowie zur Angiographie.⁸⁴ In den USA wird Gadobutrol als Gadavist vertrieben und ist zur Darstellung von Läsionen des ZNS zugelassen.^{85, 86}

1 ml Gadovist® enthält 604,72 mg (1,0 mmol) Gadobutrol. Dies entspricht 157,25 mg (1,0 mmol) Gadolinium. Der vollständige Name des Wirkstoffes lautet 10-[(1SR,2RS)-2,3-dihydroxy-1-hydroxymethylpropyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure-Gadolinium-Komplex, abgekürzt Gd-DO3A-butrol. Sonstige Bestandteile sind Calcobutrol-Natrium, Trometamol, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.⁸⁴ Die T1-Relaxivität in Plasma bei 37°C und 1,5 Tesla beträgt 5,2 l/(mmol*s), die Plasmahalbwertszeit ca. 1,5 Stunden.^{48, 87}

Gadovist® ist bisher nicht für Delayed Enhancement Untersuchungen zugelassen. Es existieren daher noch keine Empfehlungen zur Dosierung. Wir orientierten uns an der Dosierung von Magnevist®, passten allerdings die Dosis an die höhere Relaxivität von Gadovist® in humanem Plasma (in-vitro, 37° C, 1,5 Tesla) an. Die relaxivitätsadaptierte Dosis berechneten wir nach **Formel 2.1**.

$$Dosis_{(Gadovist)} = Dosis_{(Magnevist)} * \frac{rI_{(Magnevist)}}{rI_{(Gadovist)}} \approx 0,15 \text{ mmol/kg} \quad \text{Formel 2.1}$$

Dies entspricht in etwa 0,15 ml/kg Gadovist®.

2.3.3 Dotarem® 0,5 mmol/ml Injektionslösung

Dotarem® ist in Deutschland zugelassen zur Darstellung von Läsionen des Zentralen Nervensystems und des umliegenden Gewebes, der Leber, der Nieren, des Pankreas, des Beckens, der Lunge, des Herzens, der Brust, des muskuloskelettalen Systems sowie zur Angiographie.⁴⁹

1 ml Dotarem® enthält 279,32 mg (0,5 mmol) Gadotersäure als Megluminsalz. Dies entspricht 78,63 mg (0,5 mmol) Gadolinium. Der vollständige Name des Wirkstoffes lautet 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure-Gadolinium-Komplex, die Kurzform Gd-DOTA. Sonstige Bestandteile sind Meglumin und Wasser für Injektionszwecke.⁴⁹ Die T1-Relaxivität in Plasma bei 37°C und 1,5 Tesla beträgt 3,6 l / (mmol*s).⁴⁸

Auch Dotarem® wird nicht standardmäßig für die Darstellung von Delayed Enhancement angewendet und Dosierungsempfehlungen existieren nicht. Die Dosierung wurde analog zu Gadovist® nach **Formel 2.2** ermittelt.

$$Dosis_{(Dotarem)} = Dosis_{(Magnevist)} * \frac{RI_{(Magnevist)}}{RI_{(Dotarem)}} \approx 0,22 \text{ mmol/kg} \quad \text{Formel 2.2}$$

Dies entspricht in etwa 0,4 ml/kg Dotarem®.

2.3.4 Physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0,9%)

Als Spüllösung wurde physiologische Kochsalzlösung des Herstellers B.Braun aus 20ml Kunststoff-Flaschen mit einem NaCl-Gehalt von 0,9%, entsprechend 0,15 mol/l NaCl verwendet.

2.3.5 MRT-Gerät

Alle Untersuchungen wurden an einem Siemens MAGNETOM Avanto 1.5 T Ganzkörper-MRT durchgeführt.

Das Gerät ist ausgestattet mit einer supraleitenden Magnet-Spule, welche ein statisches Magnetfeld von 1,5 Tesla erzeugt. Das Field of View (FOV) beträgt maximal 50cm, die Diameter Spherical Volume (DSV) 50cm. Das Haupt-Gradientenfeld besitzt einen nominalen Feldgradienten von maximal 45 Millitesla pro Meter (mT/m). Die Aufbaugeschwindigkeit dieses Gradientenfeldes beträgt nominal maximal 200 T/m/s. Bei einer Bildmatrix von 256 x 256 Bildpunkten liegt die minimale Repetitions-Zeit (TR) bei 1,5 ms und die minimale Echozeit (TE) bei 0,6 ms.⁸⁸ Als Empfangsspule wurde eine 32-Channel-Phased-Array Körperspule benutzt.

2.3.6 Injektionssystem

Als Injektionssystem für die Kontrastmittelgabe während der Untersuchung wurde das MR-Injektionssystem „Spectris Solaris ET“ von MEDRAD Radiology verwendet.⁸⁹ Es erlaubt die getrennte Steuerung zweier Infusionsspritzen A und B. Als Spritzenet kam das Spectris Solaris® SSQK 65/115vs zum Einsatz. Es enthält zwei Spritzen mit einem Maximalvolumen von 65 ml für Spritze A und 115 ml für Spritze B sowie einen 96 Zoll Niederdruck-Verbindungsschlauch mit T-Konnektor und Rückschlagventil. Als Injektionskanüle wurde ein peripherer Venenkatheter mit 18 Gauge (grün), entsprechend einem Innendurchmesser von 1 mm und einer maximalen Flussrate von 96 ml/min verwendet. Das Drucklimit des Injektors betrug 325 psi (2240 kpa, Werkseinstellung). Um einen Verschluss der Injektionskanüle zu vermeiden, wurde alle 30 Sekunden ein Injektions-Impuls (KVO, Keep Vein Open) mit 0,25 ml saliner Spüllösung verabreicht.

Spritze A ist für das Kontrastmittel vorgesehen. Sie erlaubt eine Einstellung des Injektionsvolumens in Schritten von 0,1 ml für den Bereich von 0,5 ml bis 31 ml sowie in Schritten von 1 ml für den Bereich von 31 ml bis zum maximalen Spritzenvolumen von 65 ml.⁸⁹

Spritze B ist für die saline Spüllösung vorgesehen. Sie erlaubt eine Einstellung des Injektionsvolumens in Schritten von 1 ml für den Bereich von 1 ml bis zum maximalen Spritzenvolumen von 115 ml.⁸⁹

2.3.7 Software

2.3.7.1 cmr42

cmr42 von Circle Cardiovascular Systems⁹⁰ ist eine Software zur Auswertung kardialer MRT-Bilder. Sie ist zertifiziert nach ISO 13485: 2003 und CE 539277. Von der FDA besteht seit dem 20.11.2008 eine Marktzulassung für cmr42 in den USA zur Beurteilung der Funktion und Anatomie des Herzens und der umgebenden Gefäße.⁹¹ In Kanada, Australien und der Europäischen Union ist cmr42 darüber hinaus unter anderem zur Messung von Delayed Enhancement, zur T2*-Analyse von Gradienten-Echo-Sequenzen und zum T1-Mapping zugelassen.^{92, 93} Das Programm besteht aus verschiedenen Modulen zur Charakterisierung der systolischen und diastolischen Funktion, der Morphologie, des Myokard-Gewebes, des Blutflusses, der Perfusion und der Koronararterien anhand geeigneter Sequenzen. Das Modul zur Gewebe-Charakterisierung ermöglicht unter anderem die Auswertung von Delayed-Enhancement-Bildern mit Berechnung von Myokardvolumen, absolutem Enhancement-Volumen, relativem Enhancement-Volumen und No-Reflow-Volumen. Darüber hinaus sind eine segmentale Berechnung des Anteils und der Transmuralität des Enhancements sowie ein Vergleich mit T2/T2*, T1-pre-Contrast und T1-post-Contrast (Early Enhancement) möglich. Im Rahmen unserer Studie wurden mit cmr42 das Myokardvolumen, das absolute Enhancement-Volumen und das relative Enhancement-Volumen aus den IR-GRE Sequenzen 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe bestimmt. Das No-Reflow-Volumen wurde nicht ausgewertet, da es sich nicht um eine charakteristische Eigenschaft chronischer Infarkte handelt, sondern als Zeichen einer

mikrovaskulären Obstruktion hauptsächlich in der Akutphase nach einem Myokardinfarkt auftritt.

2.3.7.2 Syngo.Via

Syngo.Via von Siemens Medical Systems ist eine Software zur Auswertung radiologischer Aufnahmen im DICOM Format.⁹⁴ Die Basis-Software kann durch verschiedene Module erweitert werden, welche die Beantwortung spezieller Fragestellungen erlauben. Im Rahmen unserer Studie wurde Syngo.Via zur Bestimmung der Signalintensitäten und des Signalrauschens in den IR-GRE-Bildgebungen verwendet. Aus den TI-Scout-Bildgebungen wurden die Signalintensitäten über alle TI-Zeiten mittels der Funktion „Mean Curve“ bestimmt und als Text-Datei im ASCII-Format gespeichert.

2.4 Studienpopulation

2.4.1 Rekrutierung

40 Patienten mit chronischem Myokardinfarkt wurden aus der klinischen Routine der Radiologie, der Inneren Medizin, der Herzchirurgie und der Orthopädie der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie der Cardio Centrum Berlin GmbH mit Genehmigung des BfArM und der Ethik-Kommission des Landes Berlin rekrutiert. Die Kontaktaufnahme mit den Patienten erfolgte während oder nach ihrem Besuch. Die Aufnahme in die Studie geschah nach Aufklärung, Einverständniserklärung und Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und ohne Aufwandsentschädigung. Eine Erstattung der Anfahrtskosten mit dem öffentlichen Nahverkehr oder – bei eingeschränkter Mobilität des Probanden – mit dem Taxi wurde angeboten.⁹⁵

2.4.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit vollendetem 18. Lebensjahr, die bis vier Wochen vor Einschluss in die Studie mindestens einen gesicherten akuten Myokardinfarkt erlitten hatten oder bei denen klinisch der begründete Verdacht auf einen abgelaufenen Myokardinfarkt bestand. Als Zeichen für einen abgelaufenen Myokardinfarkt wurden ein

EKG mit pathologischen Q-Zacken, hypo- oder akinetische Myokardregionen in bildgebenden Verfahren (Echokardiographie, Laevokardiographie, MRT), metabolisch inaktive Myokardregionen in nuklearmedizinischen Methoden (Szintigraphie, PET) oder ischämietypische Narben im Delayed Enhancement MRT angesehen. Voraussetzung für die Studienteilnahme war die Bereitschaft, an allen studienbezogenen Prozeduren aktiv teilzunehmen. Die Probanden wurden schriftlich über den Ablauf und Zweck der Studie sowie über ihr Recht zum Widerruf der Einverständniserklärung und zum Abbruch der Studienteilnahme jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne negative Auswirkungen für den Probanden, aufgeklärt.

2.4.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Personen, die zu einer rechtskräftigen Einwilligung nicht fähig waren, sowie alle Personen, bei denen eine Gefährdung durch die Studienteilnahme nicht ausgeschlossen werden konnte. Dazu gehören insbesondere Personen mit Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung oder gegen die verwendeten Kontrastmittel. Außerdem wurden Personen ausgeschlossen, deren Zustand oder Begleiterkrankungen eine starke Beeinträchtigung der Bildqualität erwarten ließen.

2.4.3.1 Nicht-einwilligungsfähige Personen

Personen, die aufgrund ihres seelischen, geistigen oder körperlichen Zustandes nicht zu einer effektiven Aufklärung, Abgabe einer rechtskräftigen Willenserklärung oder Teilnahme an allen studienbezogenen Maßnahmen in der Lage gewesen wären, wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.4.3.2 Kontraindikationen gegen die verwendeten Kontrastmittel

Es liegen keine Daten zur Sicherheit der verwendeten Kontrastmittel für schwangere und stillende Frauen vor. In Einklang mit den Leitlinien der ICH-GCP wurden daher prämenopausale und stillende Frauen von der Studie ausgeschlossen.

Da gadoliniumhaltige Kontrastmittel bei niereninsuffizienten Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von unter 30 ml/min/1,73m² vermutlich eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) auslösen können, wurde bei allen Probanden

die GFR anhand der vereinfachten Formel der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Studie (siehe **Formel 2.3**) aus dem aktuellen Kreatininwert, dem Alter, der Hautfarbe und dem Geschlecht des Probanden berechnet.⁹⁶ Lag kein Kreatininwert aus den letzten 12 Wochen vor, wurde der Kreatininwert im Rahmen der Studie bestimmt. Personen mit einer GFR von unter 60 ml/min/1,73m² wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Auch Personen mit geplanter oder stattgehabter Nieren- oder Lebertransplantation wurden aufgrund des erhöhten NSF-Risikos von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Formel 2.3: Vereinfachte Formel nach MDRD zur Abschätzung der GFR aus dem Kreatininwert, Alter, Geschlecht und der Hautfarbe des Patienten⁹⁶

$$GFR[mL/min/1,73 m^2] = \frac{175 \cdot (0,742 \text{ wenn weiblich}) \cdot (1,212 \text{ wenn schwarze Hautfarbe})}{(S_{cr})^{1,154} \cdot (Alter)^{0,203}}$$

Gadolinium ist ein Kation und kann auch in geringen Dosen einen Einfluss auf die Elektrophysiologie des Herzens ausüben. Für Gadovist® ist in hohen Dosen eine Repolarisationszeit-verlängernde Wirkung über eine Blockade kardialer Kalium-Kanäle beschrieben.⁸⁴ Patienten mit bekannten Herzrhythmusstörungen, long-QT-Syndrom oder QT-Zeit-verlängernder Medikation (Amiodaron, Sotalol) wurden von der Studie ausgeschlossen.

Da bei MRT-Kontrastmitteln wie bei allen verabreichten Substanzen die Möglichkeit einer anaphylaktischen Reaktion besteht, wurden Personen mit bekannten Allergien gegen oder anaphylaktoiden Reaktionen auf einen der Inhaltsstoffe von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen erleiden häufiger kardiovaskuläre Nebenwirkungen und sind im Falle eines anaphylaktischen Schocks stärker gefährdet. Da die Studienpopulation aus Patienten mit chronisch ischämischer Herzkrankheit besteht, konnte diese nicht per se als Ausschlusskriterium angesehen werden. Stattdessen wurde die kardiovaskuläre Belastbarkeit nach den Kriterien der New York Heart Association (NYHA, Stufen I-IV) als Surrogat-Kriterium herangezogen. Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA III und IV, entsprechend Symptomen bei leichter Belastung oder in Ruhe, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

2.4.3.3 Kontraindikationen gegen die MRT-Untersuchung

Zu Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung gehören schwere Klaustrophobie, nicht-MRT-kompatible Implantate wegen der Gefahr der Dysfunktion und ferromagnetische Fremdkörper wegen der Gefahr der Erhitzung und / oder Dislokation. Dazu zählen insbesondere Herzschrittmacher, Insulinpumpen, Cochlea-Implantate, künstliche Herzklappen, Gefäß-Clips, große Fremdkörper und Fremdkörper in sehr empfindlichen Geweben oder Geweben mit geringem Widerstand wie den Augen, dem zentralen Nervensystem oder der Lunge. Die MRT-Kompatibilität wurde anhand der Angaben des Implantat- bzw. Geräteherstellers überprüft. In Zweifelsfällen wurde der Operateur konsultiert.

2.4.3.4 Andere Ausschlusskriterien

Um die Qualität und Repräsentativität der Untersuchungen nicht zu beeinträchtigen, wurden Probanden ausgeschlossen, die aktuell an einer anderen Studie teilnehmen oder deren Zustand oder Medikation den Untersuchungsablauf oder die Bildqualität negativ beeinflussen könnten. Die Probanden mussten in der Lage sein, über eine Dauer von mindestens 45 Minuten auf dem Rücken zu Liegen, sich während der Untersuchungen nicht zu bewegen und auf Kommando für bis zu 20 Sekunden die Luft anzuhalten.

Die Untersuchungsdaten wurden so gelegt, dass innerhalb von 24 Stunden vor Untersuchungsbeginn keine Kontrastmittelgabe stattfand und zwischen den Untersuchungsterminen keine Therapie mit potentiellen Auswirkungen auf das Untersuchungsergebnis geplant war. Geschah dies dennoch, wurde der Proband von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen.

2.5 Randomisierung

Für die gesamte Studie genehmigte die Ethik-Kommission des Landes Berlin die Rekrutierung von 40 Probanden. Für den ersten Arm wurden 20 Probanden rekrutiert. Ein Proband wurde als Dropout ersetzt. Somit standen für den zweiten Arm 19 Probanden zur Verfügung.

Für den ersten Arm erhielten insgesamt 21 Probanden eine aufsteigende Randomisierungs-Nummer von M101 bis M121 in der Reihenfolge ihrer schriftlichen Einwilligung. Jeder Nummer wurde anhand einer Randomisierungsliste eine randomisierte Applikations-Reihenfolge von Magnevist® und Gadovist® zugeordnet. Für den zweiten Arm erhielten 19 Probanden die Randomisierungs-Nummern D101 bis D119 mit randomisierter Applikations-Reihenfolge von Gadovist® und Dotarem®.

Aufgrund von Lieferschwierigkeiten konnte bei den Patienten M114 und D102 die randomisierte Reihenfolge der Kontrastmittelgabe nicht eingehalten werden, was jedoch nicht zu einem Ungleichgewicht in der Kontrastmittelreihenfolge führte und somit für die Auswertung unerheblich ist. Die randomisierten und die tatsächlichen Kontrastmittelreihenfolgen des ersten und zweiten Armes sind in den **Tabellen 2.1** und **2.2** wiedergegeben.

Tabelle 2.1: Randomisierte und tatsächliche Kontrastmittelreihenfolge, erster Arm

Proband	Randomisierte Reihenfolge		Tatsächliche Reihenfolge	
	Tag 1	Tag 2	Tag 1	Tag 2
M101	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®
M102	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®
M103	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®
M104	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®
M105	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®
M106	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®
M107	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®
M108	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®
M109	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®
M110	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®	*
M111	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®
M112	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®
M113	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®
M114	Magnevist®	Gadovist®	Gadovist®	Magnevist®
M115	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®
M116	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®
M117	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®
M118	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®
M119	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®
M120	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®
M121	Magnevist®	Gadovist®	Magnevist®	Gadovist®

* Die Untersuchung hat nicht stattgefunden

Tabelle 2.2: Randomisierte und tatsächliche Kontrastmittelreihenfolge, zweiter Arm

Proband	Randomisierte Reihenfolge		Tatsächliche Reihenfolge	
	Tag 1	Tag 2	Tag 1	Tag 2
D101	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®
D102	Dotarem®	Gadovist®	Gadovist®	Dotarem®
D103	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®
D104	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®
D105	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®
D106	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®
D107	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®
D108	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®
D109	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®
D110	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®
D111	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®	*
D112	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®
D113	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®
D114	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®
D115	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®
D116	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®	*
D117	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®
D118	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®
D119	Dotarem®	Gadovist®	Dotarem®	Gadovist®

* die Untersuchung hat nicht stattgefunden

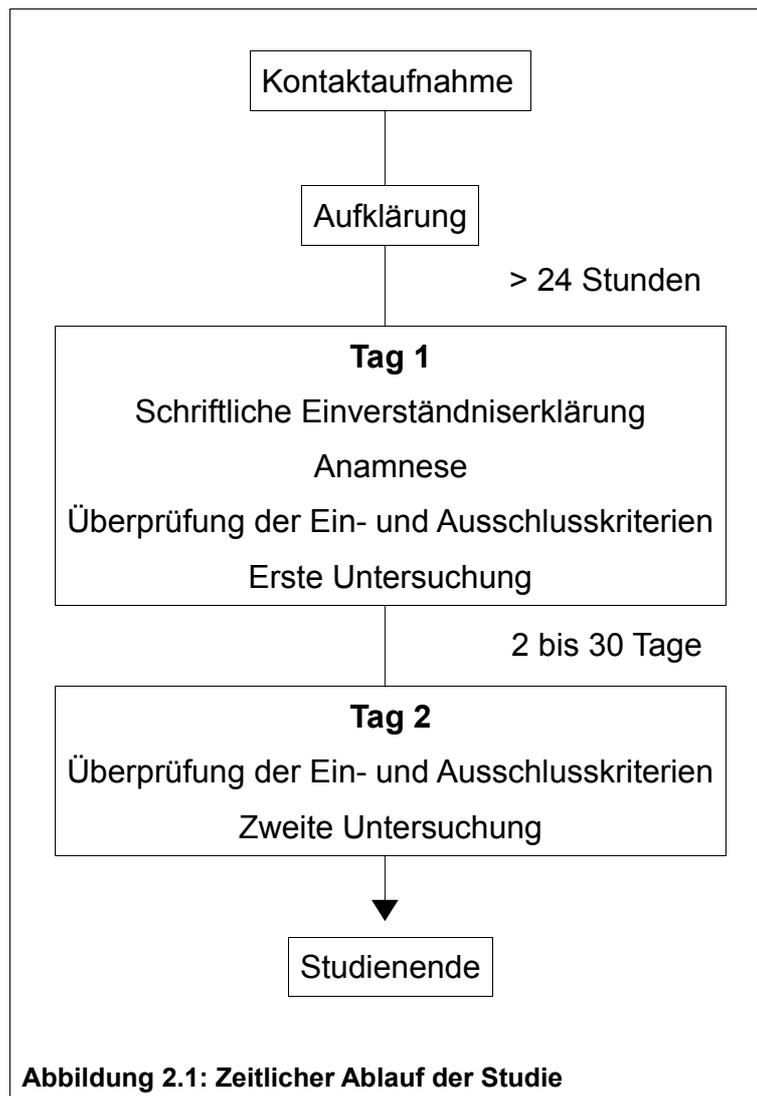
2.6 Verblindung

Die Probanden waren hinsichtlich des verwendeten Kontrastmittels verblindet. Eine Verblindung der untersuchenden Ärzte und medizinisch-technischen radiologischen Assistentinnen (MTRAs) war aufgrund der unterschiedlichen KM-Dosierungen nicht möglich.

Die befundenden Ärzte (Reader) erhielten zu jeder Untersuchung eine anonyme „Read-Randomization-Number“ und waren somit hinsichtlich der Patienten- und Untersuchungsdaten verblindet.

2.7 Studienablauf

Der Ablauf der Studie ist als Flussdiagramm in **Abbildung 2.1** dargestellt.

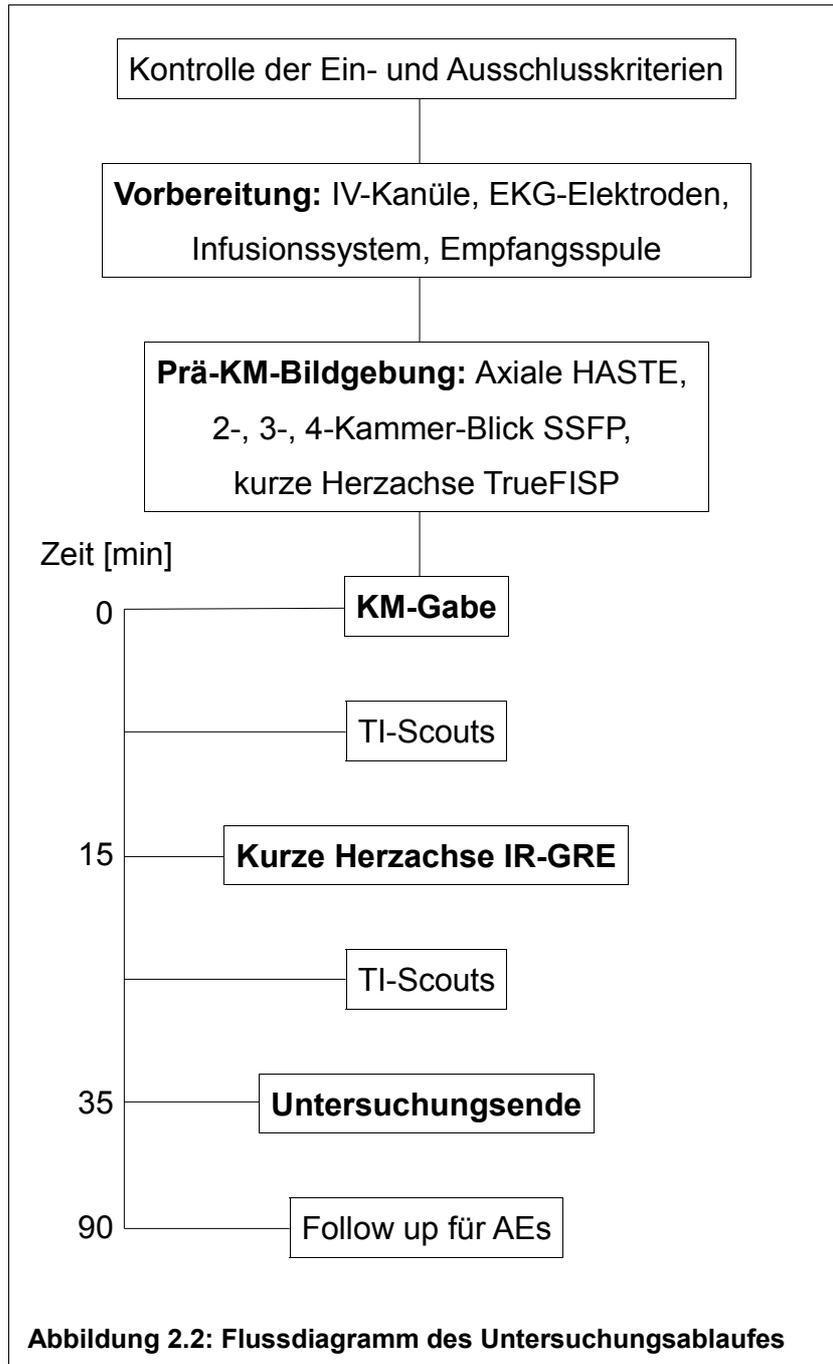


2.8 Untersuchungsablauf

2.8.1 Vorbereitung

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde der Proband in Rückenlage mit dem Kopf in Richtung MR-Gerät auf der ausgefahrenen MRT-Liege positioniert. Das zu verwendende Kontrastmittel und die saline Spüllösung wurden in ausreichender Menge auf die Injektionsspritzen aufgezogen. Der periphere Venenkatheter wurde in der Ellenbeuge des Probanden gelegt und am entlüfteten Schlauch des Injektionssystems angeschlossen. Die Elektroden eines 3-Kanal-EKGs wurden an der Brustwand des Probanden angebracht, um eine Synchronisation der Aufnahmen mit

dem Herzzyklus in Form von EKG-Gating oder -Triggering zu ermöglichen. Die Oberflächen-Spule wurde frontal an der Brustwand des Probanden fixiert und mit dem MRT-Gerät verbunden. Der Proband erhielt einen Notfall-Ball in eine Hand und einen Gehörschutz mit eingebautem Kopfhörer und Mikrofon, über die eine Kommunikation mit dem durchführenden Studienpersonal möglich war. Die Sprach-Verbindung konnte vom Studienpersonal durch Drücken des Sprech-Knopfes an der Sprechanlage oder vom Probanden durch Drücken des Notfall-Balles hergestellt werden. Der Proband konnte die Untersuchung auf Wunsch jederzeit anhalten oder abbrechen. Der Untersuchungsraum, in dem sich der Proband befand, konnte vom Studienpersonal im angrenzenden Kontrollraum durch ein 2 x 1,5 Meter großes Glasfenster eingesehen werden. Das Gesicht des Probanden war während der Untersuchung über eine Videoverbindung für das Studienpersonal sichtbar. Unter Aufsicht des Studienpersonals wurden der Proband mit der MRT-Liege in das MRT-Gerät gefahren und die Sequenz-Aufnahmen begonnen. **Abbildung 2.2** zeigt den Untersuchungsablauf als Flussdiagramm.



2.8.2 Lokalisator-Bildgebung

Die Lokalisation des Herzens und korrekte Einstellung des Field-of-Views erfolgten anhand von Scout-Sequenzen (HASTE, TrueFISP) in allen drei Körperebenen, der kurzen Herzachse sowie im 2-, 3- und 4-Kammerblick.

2.8.3 Kontrastmittelgabe

Nach Rücksprache mit dem Probanden wurde das Kontrastmittel in relaxivitätsadaptierter Dosis (siehe **Kapitel 2.3**) über den automatischen Perfusor appliziert. Die parallel zur Kontrastmittelgabe applizierte physiologische Kochsalzlösung (0,9% NaCl, 20 ml) gewährleistete eine gleichmäßige und rasche Verteilung des Kontrastmittels. Die Flußrate des Perfusors war auf jeweils 2 ml/s eingestellt. Während und nach der Kontrastmittelgabe wurde der Proband über die Kopfhörer kontaktiert und nach seinem Befinden gefragt.

2.8.4 Perfusionsbildgebung

Die Kontrolle der KM-Infusion erfolgte in einer gleichzeitig zur Infusion gestarteten Saturation Recovery Segmented Turbo Fast Low Angle Shot (SR-TurboFLASH) Sequenz (vgl. Wilke 1994⁹⁷) über drei parallele Kurzachsen-Schnitte (Basis, Mitte, Apex) mit Trigger auf jedem Herzschlag (TR=RR-Abstand) über 60 Herzschläge.

2.8.5 TI-Scout

Die Bestimmung der optimalen TI-Zeit für die nachfolgende IR-GRE erfolgte visuell aus Inversion-Recovery TrueFISP Sequenzen mit schrittweise erhöhter TI-Zeit (TI-Scout®, Siemens Medical Systems, Erlangen).^{98, 99}

Sequenzparameter: Gradienten-Echo, TR 23,49 ms, TE 1.12, Flip Angle 50°, TI-Zeiten von 85 ms bis ~1000 ms in Schritten von 25 ms.

2.8.6 Delayed Enhancement Bildgebung

15 Minuten nach Injektion des Kontrastmittels wurden in der kurzen Herzachse Inversion Recovery Prepared Segmented Turbo Fast Low Angle Shot (IR-TurboFLASH/IR-GRE) Sequenzen (vgl. Simonetti 2001⁸³) aufgenommen. Die Schichtdicke betrug 6 mm bei einem Abstand von 1.2 mm. Das Field of View umfasste 320 x 263 mm² bei einer Matrix von 256 x 186 Voxeln, resultierend in einem Voxel-Volumen (In-Plane Resolution) von 1.6×1.3×6.0 mm³. Der Flipwinkel war 30°, die Pixel-Bandbreite 140, die Echo-Zeit (TE) 4.38 ms und der Echo-Abstand (TR) 9.5 ms. Die Segmente enthielten maximal 25 K-Raum-Linien. Bei kurzen Herzzyklen wurde die

Segmentlänge reduziert. Um eine ausreichende T1-Relaxierung zwischen den IR-Pulsen zu erlauben, wurden die Segmente jeden zweiten oder, bei einer Herzfrequenz von über 90 Schlägen pro Minute, jeden dritten Herzschlag aufgenommen, sodass der Abstand zweier IR-Pulse nicht die T1-Zeiten der untersuchten Gewebe (1,3 Sekunden für natives Blut) unterschreitet. Die optimale TI-Zeit für die Nullung des Myokards wurde visuell aus dem vorangehenden TI-Scout bestimmt. Bei Bedarf wurde die TI-Zeit im Laufe der Kurzachsen-Aufnahmen nachjustiert.

Auf parallele Bildgebung wurde weitgehend verzichtet, da hierbei das Signal-Rauschen nicht gleichmäßig über das gesamte Bild verteilt ist.¹⁰⁰ Dies würde zu Schwankungen in den berechneten SNRs führen und deren Vergleichbarkeit einschränken.

2.8.7 Nachbeobachtung

Die Probanden blieben bis 90 Minuten nach Kontrastmittelgabe unter Beobachtung des Studienpersonals und wurden danach entlassen. Sie erhielten die Anweisung, bei später auftretenden Nebenwirkungen das Studienzentrum oder einen Arzt zu kontaktieren und im Falle eines Arztkontaktes außerhalb des Studienzentrums dieses über Art, Ausmaß und Dauer der Nebenwirkung zu informieren.

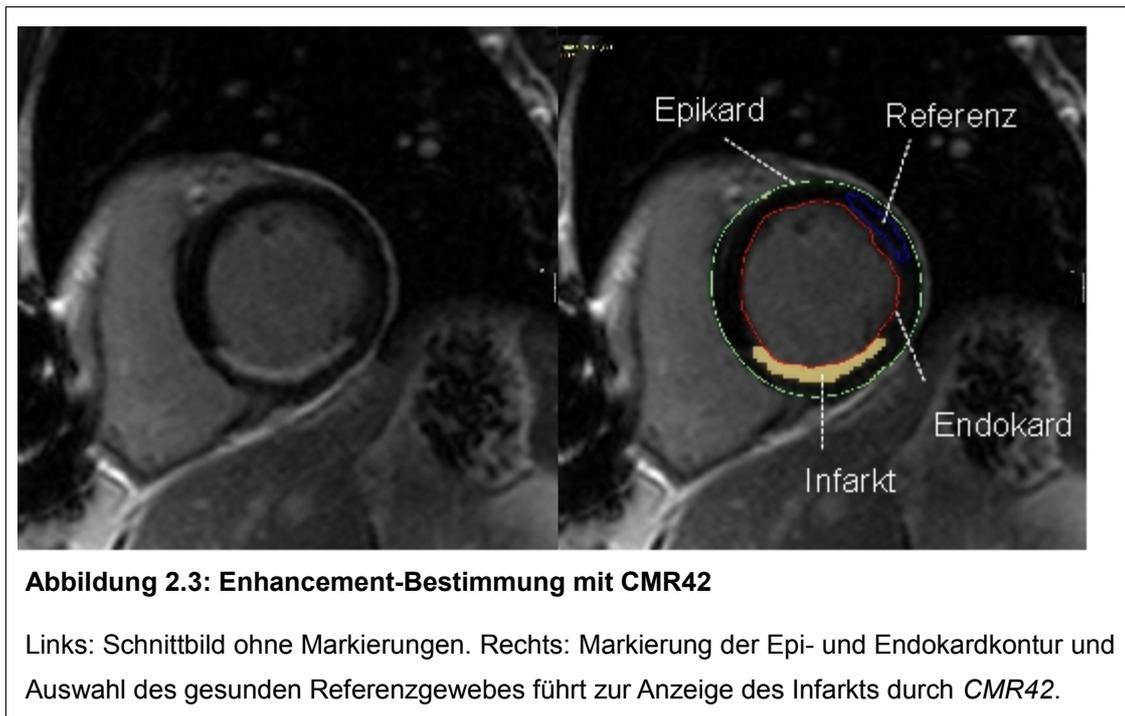
2.9 Auswertung der Bildgebungen

Die primäre Untersuchungsvariable der Studie ist die relative Infarktgröße auf den Aufnahmen der IR-segmentierten-TurboFLASH Sequenz 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe, gemessen in Prozent des Herzmuskels. Sekundäre Untersuchungsvariablen sind die Signal-to-Noise-Ratio (SNR) und Contrast-to-Noise-Ratio (CNR) auf einem repräsentativen Schnittbild der IR-segmentierten-TurboFLASH sowie der Verlauf der T1-Zeiten von gesundem Myokard, infarziertem Myokard und Ventrikellumen über 35 Minuten. Die Infarktgrößen- und SNR-Auswertungen wurden unabhängig voneinander von zwei in der Delayed-Enhancement-Bildgebung erfahrenen und bezüglich der Kontrastmittelreihenfolge verblindeten Ärzten (TD und RS) des Institutes für Radiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Berechnung der T1-Zeiten aus den TI-Scouts erfolgte durch den Autor. Die Methodik der Auswertung wird im Folgenden beschrieben.

2.9.1 Infarktgröße

Alle Volumenmessungen wurden in den IR-GRE Sequenzen 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe mit der Software CMR42⁹⁰ im linken Ventrikel durchgeführt. Hierfür wurde die Sequenz als DICOM-Datei in das Programm geladen und im Modul „Tissue Characterisation“ in die Arbeitsfläche „late enhancement“ gezogen. **Abbildung 2.3** zeigt exemplarisch die Auswertung eines Schnittbildes der ersten Untersuchung von Proband M107. Beginnend bei dem Schnittbild, in dem der linke Ventrikel erstmals mit mehr als 180° seines Umfangs angeschnitten ist, wurden Epi- und Endokardkontur in allen Schnittbildern von der Basis bis zum Apex manuell eingezeichnet (grüne und rote Kontur). Bei Partialvolumeneffekten wurde die betroffene Kontur entsprechend dem visuell geschätzten Gewebeanteil des Voxels in das Partialvolumen hineingesetzt. Papillarmuskel und Trabekel wurden nicht mit eingeschlossen. Nach Einzeichnung der Epi- und Endokardkonturen wurde in jeder Schicht mit infarkttypischem Delayed Enhancement zunächst ein Bereich gesunden Myokards als Referenz ausgewählt (blaue Kontur). Als Grenzwert für die automatische voxelweise Detektion von Delayed Enhancement wurde eine Voxel-Signalintensität von fünf Standardabweichungen über dem Mittelwert des gesunden Myokards eingestellt. Alle Myokardbereiche mit einer

Signalintensität über dieser Schwelle werden als Delayed Enhancement erkannt (gelbe Fläche). Nicht infarkttypisches Delayed Enhancement wurde manuell ausgeschlossen. No-Reflow-Areas wurden nachträglich eingezeichnet und dem Enhancement-Volumen zugerechnet. Die Berechnung des Myokard- und des Enhancement-Volumens erfolgte semiautomatisch nach der Simpson-Methode aus der Fläche multipliziert mit der Schichtdicke. Das relative Infarktvolumen entspricht dem prozentualen Anteil des Infarktvolumens am linken Ventrikel ($100 * \text{Enhancement-Volumen} / \text{Myokardvolumen}$).



2.9.2 Signalintensität (SI)

Die Durchführung aller Signalintensitäts-Messungen erfolgte an Siemens Leonardo Workstations mit der Software Syngo.Via.⁹⁴ Aus beiden Untersuchungen wurde je ein Schnittbild vergleichbarer Schnitthöhe (Orientierung anhand anatomischer Strukturen) mit infarkttypischem Delayed Enhancement ausgewählt. Bei beiden Bildern wurde parallel eine runde Region of Interest (ROI) in gesundes Myokard, Infarkt, Ventrikellumen und Luft gelegt (**Abbildung 2.4**). Größe und Lokalisation der ROIs wurden so gewählt, dass das jeweilige Gewebe möglichst homogen getroffen wird. Die von Syngo.Via angegebenen Mittelwerte und Standardabweichungen der Signalintensität waren Basis für die Berechnung der SNR und CNR anhand der **Formeln 2.4** und **2.5**.

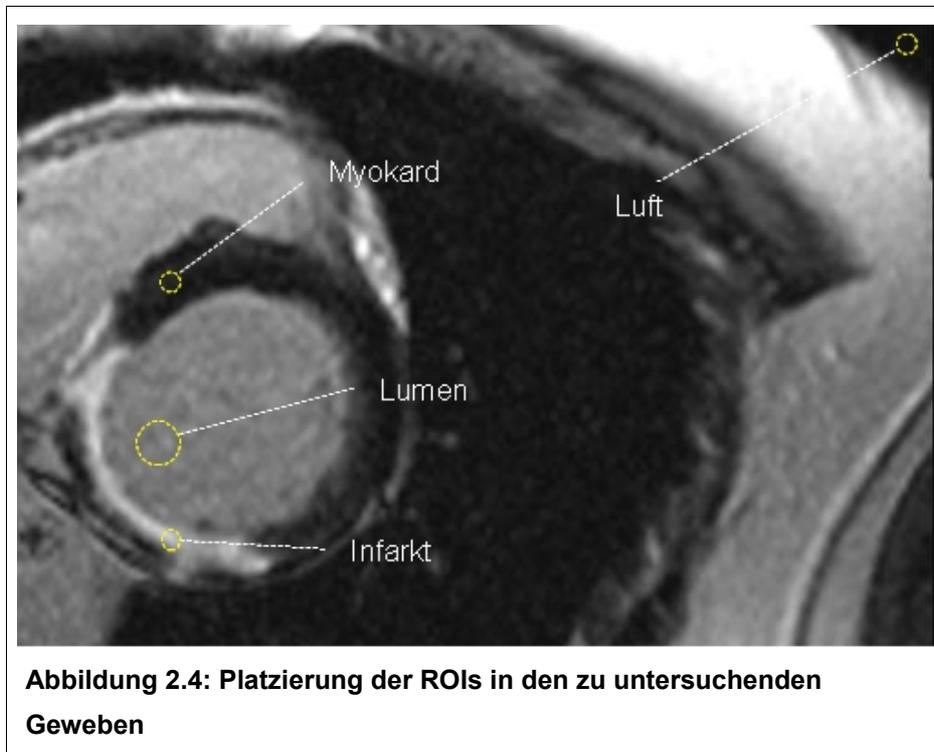
$$SNR_x = \frac{\text{Mittelwert } SI_x}{\text{Standardabweichung } SI_{Luft}}$$

Formel 2.4

$$CNR_{x-y} = SNR_x - SNR_y$$

Formel 2.5

wobei x und y für zwei beliebige Gewebe stehen.



2.9.3 T1-Zeit

Über eine Zeitspanne von 45 Minuten nach KM-Gabe wurden bei allen Untersuchungen in unregelmäßigen Abständen TI-Scout®-Bildgebungen durchgeführt. Die TI-Scout®-Bildgebung liefert eine Sequenz von Bildern der gleichen Ebene mit unterschiedlichen Zeitabständen zum Inversions-Vorpuls (TI-Zeit, von ca. 85-1000 ms) und ermöglicht visuell die Auswahl der optimalen TI-Zeit für eine Myokardsignal-Unterdrückung. T1-Zeit-Bestimmungen nach der Look-Locker-Methode¹⁰¹ aus TI-Scout®-Bildgebungen wurden unter anderem von Scheffler 2001⁹⁸ beschrieben.

Dazu wurde zunächst in allen Bildern eines TI-Scouts mittels der Funktion „Mean Curve“ der Software Syngo.Via⁹⁴ je eine dynamische ROI in Myokard, Infarkt und Lumen gesetzt, die dem Gewebe während der Kontraktion des Herzens über die Dauer

der Sequenz (ca. 1 s) folgte. Die Ausgabe des Programms lieferte die Signalintensitäten der drei Gewebe zu TI-Zeiten von 85 bis 1000 ms in Schritten von ca. 25 ms. Der theoretische Zusammenhang zwischen Signalintensität, TI-Zeit und T1-Zeit wird durch **Formel 2.6** beschrieben.⁴²

$$SI = \left| M_0 \left(1 - 2e^{-\frac{TI}{T1}} \right) \right| \quad \text{Formel 2.6}$$

(M_0 ist die Signalintensität ohne IR-Vorpuls. Sie ist bei der verwendeten SSFP-Sequenz von verschiedenen Faktoren abhängig und für die Bestimmung der T1-Zeit nicht relevant.)

Auf Basis der gemessenen SI-Werte bei verschiedenen TI-Zeiten lässt sich aus der oben genannten Formel mittels nicht-linearer Regression die T1-Zeit des Gewebes schätzen.⁴² Zur Berechnung der Regressionsparameter wurden SPSS¹⁰² sowie eine Demo-Version der Software NLREG¹⁰³ verwendet. Die T1-Zeiten wurden mithilfe eines Wilcoxon-Signed-Rank-Tests auf statistisch signifikante Unterschiede geprüft.

2.10 Statistische Auswertung

Alle Prüfgrößen wurden mit Mittelwert und Konfidenzintervall angegeben, demographische Daten und technische Untersuchungsdaten mit Mittelwert und Perzentilen. Die Infarktgrößen-, SNR- und CNR-Messwerte beider Befunder wurden mittels gemischt-linearer Modelle ausgewertet, um die Autokorrelation der Messwerte in geeigneter Weise zu berücksichtigen. Zusätzlich wurden die Messwerte jedes Befunders einzeln mittels t-Tests für verbundene Stichproben analysiert. Für die relative Infarktgröße wurden zudem Boxplots und Bland-Altman-Plots angefertigt, für die SNRs und CNRs nur Boxplots. Unterschiede in den technischen Parametern wurden mithilfe des Wilcoxon-signed-rank-Tests auf statistische Signifikanz untersucht.

Die korrekte Formulierung der Modellannahmen und Kovarianztypen des gemischt-linearen Modells erfordert tiefgehende statistische Kenntnisse, weshalb dies an einen externen Statistiker (Dr. Carsten Schwenke, Scossis) delegiert wurde. Die Ergebnisse des gemischt-linearen Modells sind dessen statistischem Report entnommen, nachdem sie auf Korrektheit geprüft wurden. Vereinzelt wurden auch Tabellen mit technischen Parametern aus dem genannten Report übernommen; die betroffenen Tabellen sind entsprechend gekennzeichnet. Für die übernommenen Tabellen gilt die im Report

genannte statistische Methodik: Zitat: „*Continuous values are displayed as mean with 95% confidence interval (CI), categorical data as number and percentage. Comparisons between contrast agent groups were done using paired tests, Wilcoxon signed rank tests for non-repeated measures and t-tests within mixed linear models for repeated measures using compound symmetry to account for the multiple reader assessments and the correlation between contrast agents within the same patient. Least square means and differences were calculated for the technical parameters ... Calculations were performed using SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).*”¹⁰⁶ Zitat Ende.

Übersetzung des Autors: „Metrische Daten wurden als Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben, nominale Daten als absolute und relative Häufigkeit. Vergleiche zwischen den Kontrastmittelgruppen wurden mittels gepaarter Tests, Wilcoxon Rangsummentests für nicht-wiederholte Messungen und t-Tests innerhalb gemischt linearer Modelle für wiederholte Messungen unter Verwendung von 'Compound Symmetry' zur Einberechnung der Mehrfachbefundungen und der Autokorrelation der Kontrastmittel innerhalb des selben Patienten durchgeführt. Kleinste-Quadrate Mittelwerte und Differenzen wurden für die technischen Parameter berechnet ... Berechnungen wurden mit SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.“

2.10.1 Hypothese

In unserem Fall lautet die Nullhypothese, dass zwischen den Kontrastmitteln in den gewählten Dosierungen kein Unterschied besteht, der Erwartungswert der mittleren Differenz also Null ist. Die Gleichheit zweier Parameter ist statistisch nicht beweisbar. Möglich wäre die Testung, ob der Unterschied zweier Parameter innerhalb eines non-inferiority-margins fällt. Die Breite dieses non-inferiority-margins orientiert sich letztlich an der für die jeweilige klinische Fragestellung geforderten Genauigkeit und wäre Gegenstand weiterführender Untersuchungen im Rahmen einer Phase III Studie. Innerhalb dieser prospektiven Phase II Studie wird daher auf einen non-inferiority-margin verzichtet. Einen Anhalt für die Beurteilung der Gleichheit geben die Konfidenzintervalle für die Differenzen. Je enger die Grenzen des Konfidenzintervalls bei Null liegen, desto eher kann von Gleichheit ausgegangen werden.

2.10.2 t-Test für verbundene Stichproben

Die T-Verteilung ist im Vergleich zur Normalverteilung an die zusätzliche Unsicherheit in Aussagen zum Mittelwert durch die Schätzung der Standardabweichung aus der Stichprobe angepasst. Dementsprechend ist der T-Test eine Abwandlung des Z-Testes zur Testung von Hypothesen bezüglich des Mittelwertes einer Verteilung, wenn die Standardabweichung nicht bekannt ist, sondern aus den beobachteten Werten geschätzt werden muss. Dies ist bei biometrischen Fragestellungen praktisch immer der Fall. Voraussetzungen für den T-Test sind eine genügend große Stichprobe (im Allgemeinen $N \geq 15$) sowie eine zumindest annähernd normalverteilte Stichprobenvariable.

Der t-Test erlaubt sowohl die Testung eines Stichprobenmittelwertes auf Abweichung gegenüber einem bestimmtem Wert, wie auch die Testung von zwei Stichprobenmittelwerten auf Abweichung voneinander.

Bei verbundenen Stichproben empfiehlt sich die Bildung von Paaren und die Testung der Paardifferenzen auf Abweichung vom Wert Null. Dies erhöht bei Variablen mit relevanter Kovarianz die Power des Hypothesentests.

2.10.3 Wilcoxon-Signed-Rank-Test

Sind die Voraussetzungen für den t-Test nicht gegeben, kann der robustere, jedoch im Hinblick auf die Ablehnung der Nullhypothese etwas weniger sensitive Wilcoxon-Rangsummen- oder Mann-Whitney-U-Test verwendet werden, der eine Rangfolge der Werte erstellt und die Ränge statt den absoluten Werten anhand der U-Verteilung vergleicht. Es können die gleichen Fragestellungen wie mit dem t-Test untersucht werden.

Der Wilcoxon-Rangsummentest für Paardifferenzen (engl. Wilcoxon-Signed-Rank-Test) wendet dieses Prinzip auf verbundene Stichproben an. Statt Ränge der absoluten Werte werden Ränge der Paardifferenzen gebildet und auf einen Überschuss an negativen oder positiven Rängen getestet.

2.10.4 Gemischtes lineares Modell

Statistische Kausalmodelle versuchen, die Variation einer beobachteten Variable durch die Variation einer oder mehrerer bekannter fester oder zufälliger Einflussgrößen, überlagert von unbekanntem zufälligen Störgrößen, zu erklären. Die beobachteten Variablen sind in unserem Fall das gemessene Myokardvolumen, Infarktvolume und relative Infarktvolume sowie die SNRs von Myokard, Infarkt und Lumen und die CNRs von Infarkt zu Myokard und Infarkt zu Lumen – jeweils mit Werten für zwei Kontrastmittel und zwei Befunder. Für jede beobachtete Variable (Myokardvolumen, Infarktvolume...) wurde dabei ein eigenes Modell berechnet. Die feste Einflussgröße ist das Kontrastmittel, die zufälligen (nicht kontrollierbaren) Einflussgrößen sind Befunder und Proband. In die unbekannte zufällige Störgröße fließen die Messungenauigkeit und alle anderen unbekanntem Einflussgrößen ein. Lineare Modelle gehen definitionsgemäß von einer linearen Abhängigkeit von einer metrischen Kovariaten oder einem dichotomen Faktor aus. Ist der vermutete Zusammenhang nicht linear, kann er teils durch Transformation in einen solchen verwandelt werden. Unser Modell enthält keine Kovariate sondern lediglich dichotome Faktoren, weshalb die Frage der Linearität unerheblich ist. Gemischte Modelle erlauben darüberhinaus eine Modellierung der Kovarianzmatritzen für wiederholte Messungen. Dies ist notwendig, da wiederholte Messungen bei ein und dem selben Probanden untereinander ähnlicher sind als Messungen bei verschiedenen Probanden. Man spricht von Autokorrelation, bzw. Kovarianz. In unserem Falle wurde vereinfachend von einer zusammengesetzt-symmetrischen (ZS) Kovarianzmatrix ausgegangen. Bei ZS geht man von gleichen Varianzen innerhalb und gleichen Kovarianzen zwischen den einzelnen Faktorstufen (Kontrastmittel, Befunder) aus.

Die aus dem Modell berechneten Parameter dienen als Schätzung für den wahren Einfluss des Kontrastmittels auf die Messungen.

Das gemischt lineare Modell wird beschrieben durch **Formel 2.7**.

$$Y = X\beta + Z\gamma + \varepsilon$$

Formel 2.7

wobei Y die Matrix mit den Werten der abhängigen Variablen darstellt, X die Matrix mit den Werten der festen Effekte, β den Vektor der Schätzer der festen Effekte, Z die

Matrix mit den Werten der zufälligen Effekte, γ den Vektor der Schätzer der zufälligen Effekte und ϵ den Vektor der Störterme.

Es gilt:

$$\begin{pmatrix} \gamma \\ \epsilon \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} G & 0 \\ 0 & R \end{pmatrix} \right)$$

wobei G die Kovarianzmatrix der zufälligen Effekte und R die Kovarianzmatrix der Störterme ist.

Es wurden zusammengesetzt-symmetrische Kovarianzmatritzen verwendet der Form:

$$\begin{vmatrix} \sigma^2 + \sigma_1^2 & \sigma_1 \\ \sigma_1 & \sigma^2 + \sigma_1^2 \end{vmatrix}$$

2.10.5 Bland-Altman-Plot

Bland und Altman stellten 1986 in einem Artikel ein auf dem t-Test für Paardifferenzen basierendes statistisches Analyseverfahren für den Vergleich zweier Messmethoden vor.¹⁰⁵ Dabei werden zunächst auf einem Plot die Paardifferenzen gegenüber dem Mittelwert beider Messungen aufgetragen. Wenn die Paardifferenzen entlang der x-Achse gleichmäßig verteilt sind, wird anhand der t-Verteilung ein Konfidenzintervall für die mittlere Paardifferenz berechnet und als horizontale Linien eingezeichnet. Um dieses Konfidenzintervall werden im Abstand von 1,96 Stichproben-Standardabweichungen der Paardifferenzen erneut zwei Linien gezogen. Die Spannweite dieses „2-Sigma“-Intervalles, oder Coefficient of Repeatability (CR), zeigt an, innerhalb welcher Größenordnung die Großzahl der Messfehler zu erwarten ist. Eine verwandte Größe ist der Coefficient of Variation (CV), bei dem die Standardabweichung in Relation zum Mittelwert gesetzt wird.

2.11 Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events)

Der Beobachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse begann bei Aufnahme des Probanden in die Studie und endete 45 Minuten nach der letzten Untersuchung. Insgesamt traten im ersten Arm bei 6 von 21 Patienten und im zweiten Arm bei 2 von 19 Probanden während des Beobachtungszeitraumes unerwünschte Ereignisse auf. Dies umfasst auch Ereignisse, die in keinem erkennbaren Zusammenhang mit der Kontrastmittelgabe oder der Studiendurchführung standen. Die Art des Ereignisses, seine Intensität (leicht, mittel oder schwer), das verwendete Kontrastmittel sowie eine Einschätzung des Prüfarztes über den kausalen Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Gabe der Studienmedikation oder studienbedingten Prozeduren sind für den ersten Arm in **Tabelle 2.3** und für den zweiten Arm in **Tabelle 2.4** aufgelistet.

Tabelle 2.3: Unerwünschte Ereignisse, erster Arm

Proband	Ereignis	Intensität	Verwendetes KM	Kausalität KM	Kausalität Studie	Abg.
M102	Rückenschmerzen	Mittel	Magnevist	0	3	Ja
M104	Heiss- und kalt-Empfinden an der Injektionsstelle	Leicht	Magnevist	3	4	Ja
M108	Links-thorakaler Schmerz	Leicht	Magnevist	1	2	Ja
M110	Schmerzhafte Schwellung des linken Unterschenkels	Mittel	Gadovist	1	2	Ja
M114	Grippaler Infekt	Leicht	Gadovist	0	0	Ja
M118	Abgeschlagenheit	Leicht	Gadovist	2	2	Ja

Legende

Abg. Ereignis abgeschlossen KM Kontrastmittel
Kausalität 0 = Keine, 1 = Unwahrscheinlich, 2 =
 Möglich, 3 = Wahrscheinlich, 4 =
 Sicher

Tabelle 2.4: Unerwünschte Ereignisse, zweiter Arm

Proband	Ereignis	Intensität	Verwendetes KM	Kausalität KM	Kausalität Studie	Abg.
D105	Übelkeit	Leicht	Dotarem®	3	3	Ja
D118	Vorübergehender Verlust der Geschmacks-Wahrnehmung in der Zungenspitze	Leicht	Gadovist	0	0	Ja

Legende

Abg. Ereignis abgeschlossen KM Kontrastmittel
 Kausalität 0 = Keine, 1 = Unwahrscheinlich, 2 =
 Möglich, 3 = Wahrscheinlich, 4 =
 Sicher

3 Ergebnisse

3.1 Gadovist® vs. Magnevist

3.1.1 Demographische Daten und Untersuchungsdaten der Probanden

Insgesamt wurden 21 Probanden für den ersten Arm rekrutiert. Diese bilden als Full Analysis Set (FAS) für diesen Arm die Grundgesamtheit für alle demographischen Angaben. Die Safety Population besteht aus allen Probanden mit mindestens einer Untersuchung und bildet die Grundlage für die Angaben zu unerwünschten Ereignissen. Da alle Studienteilnehmer mindestens eine Untersuchung erhielten, entspricht in unserem Falle das Full Analysis Set der Safety Population. Das Per Protocol Analysis Set (PPS) enthält alle Probanden, die die Studie protokollgetreu abgeschlossen haben. Für die Endauswertung wurden alle Probanden des PPS herangezogen, die in mindestens einer der beiden IR-GRE-Bildgebungen Delayed Enhancement zeigten. **Tabelle 3.1** zeigt die Zahlen der Probanden, die von der Studie ausgeschlossen wurden oder kein Delayed Enhancement aufwiesen. Die demographischen Daten und die Untersuchungszeiten sind in den **Tabelle 3.2** bis **3.4** aufgelistet. Die jeweils verwendeten Kontrastmittel können **Tabelle 2.1** des Methodik-Teils auf **Seite 38** entnommen werden.

Tabelle 3.1: Studienausschluss und Delayed Enhancement

	FAS		Ausgeschlossen		PPS	
	Absolut	%*	Absolut	%*	Absolut	%*
Gesamt	21	100,0	2	9,6	19	90,5
DE	17	81,0	1 ^b	4,8	16	76,2
Kein DE	4	19,0	1 ^c	4,8	3 ^a	14,3

* Prozentangaben bezogen auf FAS (N=21)

^a Bei den Probanden M103, M104 und M119 zeigte sich trotz anamnestisch gesicherten Infarktes in keiner der Aufnahmen Delayed Enhancement.

^b Bei Proband M110 bestand zu Beginn der zweiten Untersuchung der Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose, weshalb der Proband von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen wurde. Der Verdacht bestätigte sich im Verlauf nicht.

^c Proband M117 erhielt in der zweiten Untersuchung nicht die korrekte Kontrastmitteldosis.

Tabelle 3.2: Demographische Daten und Untersuchungsdaten

Proband	M/F	Alter	Größe	Gewicht	U1	U2	Abstand
M101	M	56	170	118	15.06.2010	25.06.2010	10d 02h
M102	M	58	174	101	23.06.2010	13.07.2010	20d 02h
M103	M	73	175	122	23.06.2010	25.06.2010	01d 21h
M104	M	59	168	64	29.06.2010	06.07.2010	06d 23h
M105	M	62	170	82	30.06.2010	05.07.2010	04d 23h
M106	F	49	167	72	13.07.2010	16.07.2010	02d 22h
M107	M	50	188	82	13.07.2010	21.07.2010	07d 21h
M108	M	55	186	96	20.07.2010	26.07.2010	05d 18h
M109	M	68	170	105	20.07.2010	27.07.2010	06d 19h
M110	M	73	168	79	26.07.2010		
M111	M	68	174	105	26.07.2010	16.08.2010	21d 01h
M112	M	73	179	89	02.08.2010	10.08.2010	08d 01h
M113	M	37	185	129	09.08.2010	01.09.2010	22d 22h
M114	M	47	180	81	27.08.2010	07.09.2010	11d 02h
M115	M	57	175	85	17.08.2010	24.08.2010	06d 22h
M116	M	52	174	92	25.08.2010	08.09.2010	14d 00h
M117	F	71	165	58	27.08.2010	02.09.2010	05d 23h
M118	M	53	178	110	30.08.2010	20.09.2010	21d 00h
M119	F	49	165	105	07.09.2010	21.09.2010	13d 22h
M120	F	71	162	74	07.09.2010	16.09.2010	08d 22h
M121	M	44	177	86	10.09.2010	30.09.2010	19d 23h

Tabelle 3.3: Verteilungsparameter der demographischen Daten

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25	50	75
Alter (Jahre)	21	58	11	37	73	50	57	70
Größe (cm)	21	174	7	162	188	168	174	179
Gewicht (kg)	21	92	19	58	129	80	89	105

Tabelle 3.4: Verteilungsparameter des Zeitabstandes

N	Mittelwert	Minimum	Maximum	Perzentile		
				25	50	75
20	11d 01h	01d 21h	22d 22h	06d 04h	08d 12h	18d 11h

Legende

d	Tage	N	Anzahl
DE	Delayed Enhancement	PPS	Per Protocol Analysis Set
FAS	Full Analysis Set	U1	Datum der ersten Untersuchung
h	Stunden	U2	Datum der zweiten Untersuchung
M/F	Geschlecht (M = Männlich, W = Weiblich)		

3.1.2 Internistische Anamnese der Probanden

Die Zeitabstände zwischen dem Datum des letzten Infarktes (soweit bekannt) und dem Datum der ersten Studienuntersuchung sind als Quartile in **Tabelle 3.5** angegeben. Die Kreatininwerte der Probanden sind als Quartile in **Tabelle 3.6** angegeben. Die aus den Kreatininwerten nach der vereinfachten MDRD-Formel berechneten glomerulären Filtrationsraten (GFR) waren allesamt über 60 mL/min/1,73m². Die Vorerkrankungen aller Probanden des FAS wurden während des Aufklärungsgespräches durch einen Prüfarzt erfasst und sind in **Tabelle 3.7** aufgelistet.

Tabelle 3.5: Zeitabstand zwischen letztem Infarkt und erster Studienuntersuchung

Infarktzeitpunkt unbekannt	2
Infarktzeitpunkt bekannt	19
Davon	
Minimum	9 Wochen
1. Quartil	11 Wochen
Median	33 Wochen
3. Quartil	7,1 Jahre
Maximum	20 Jahre

Tabelle 3.6: Kreatininwerte der Probanden (mg/dl)

N = 21	Krea
Minimum	0,70
1. Quartil	0,78
Median	0,87
3. Quartil	1,04
Maximum	1,13

Tabelle 3.7: Vorerkrankungen der Probanden

Vorerkrankungen	N = 21	
	Absolut	Prozent
Koronare Herzerkrankung		
Gesamt	21	100,0
1 Gefäß	4	19,0
2 Gefäße	3	14,3
3 Gefäße	5	23,8
Nicht spezifiziert	9	42,9
Myokardinfarkt		
Gesamt	21	100,0
STEMI	5	23,8
NSTEMI	7	33,3
Nicht spezifiziert	9	42,9
Kardiovaskuläre Risikofaktoren		
Arterielle Hypertonie	15	71,4
Hyperlipoproteinämie	13	61,9
Nikotinabusus	10	47,6
Adipositas	4	19,0
Positive Familienanamnese	2	9,5
Hyperhomocysteinämie	1	4,8
Diabetes Mellitus Typ 2	4	19,0
Sonstige Erkrankungen		
COPD	3	14,3
Hypothyreose	3	14,3
Cholezystolithiasis	2	9,5
Schlafapnoesyndrom	1	4,8
Hyperurikämie	1	4,8
Steatosis Hepatis	1	4,8

Legende

COPD	Chronisch Obstruktive Lungen- erkrankung	NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
Krea	Kreatininwert (mg/dl)	STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
N	Anzahl		

3.1.3 Technische Parameter

3.1.3.1 Inversions-Zeit (TI-Zeit) zu Beginn der IR-segmentierten-TurboFLASH (IR-GRE)

Die TI-Zeit für maximale Myokardsignal-Unterdrückung wurde visuell aus den TI-Scouts bestimmt. Sie ist direkt abhängig von der T1-Zeit des Myokards zum Zeitpunkt der Aufnahme und damit von der Relaxivität und der Gewebekonzentration des Kontrastmittels. Sie verlängert sich mit zunehmendem Zeitabstand zur KM-Gabe durch Auswaschen des Kontrastmittels aus dem Gewebe. Unterschiede in den für die IR-GRE-Bildgebung gewählten TI-Zeiten zwischen den Untersuchungen mit Magnevist® und Gadovist® – bei gleichem Abstand zur Kontrastmittelgabe – würden auf eine unterschiedliche Kontrastmittelwirkung (Pharmakodynamik bzw. Relaxivität) oder -verteilung (Pharmakokinetik) hindeuten. Die TI-Zeiten zu Beginn der IR-GRE 15 Minuten nach KM-Gabe unterschieden sich statistisch nicht signifikant für beide Kontrastmittel (Wilcoxon signed rank test, $p=0,410$).¹⁰⁶ Die Verteilungsparameter sind getrennt nach dem verwendeten Kontrastmittel in **Tabelle 3.8** angegeben.¹⁰⁶

Tabelle 3.8: TI-Zeiten zu Beginn der IR-GRE, 15 Minuten nach KM-Gabe

	N	MW	S	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25	50	75
Magnevist®	16	281	22,7	240	320	265	280	295
Gadovist®	16	276	22,1	240	330	265	275	285

Legende

MW	Mittelwert	S	Standardabweichung
N	Stichprobengröße	Total	Bezogen auf alle Untersuchungen

3.1.3.2 Zeitabstände zwischen Kontrastmittelgabe und Aufnahme des für die SNR-Bestimmung ausgewählten Schnittbildes

Die SNRs von Myokard, Enhancement und Ventrikellumen sowie die CNRs von Enhancement zu Myokard und Enhancement zu Ventrikellumen wurden aus dem jeweiligen Schnittbild mit dem visuell ausgeprägtesten Enhancement bestimmt. Obwohl die IR-GRE-Sequenzen jeweils genau 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe gestartet wurden, können die Aufnahmezeiten der ausgewählten Schnittbilder variieren, da sich die Aufnahme aller Kurzachsen-Schnittbilder über mehrere Minuten hinzog. Die T1-Zeiten von Geweben verändern sich allerdings im Zeitverlauf durch das Auswaschen des Kontrastmittels, was zu Verzerrungen in den SNR-Messungen führen könnte. Dies betrifft insbesondere die SNR-Werte von Enhancement und Lumen. Die SNR-Werte von gesundem Myokard werden durch die Anpassung des TI-Vorpulses an die T1-Zeit des Myokards konstant niedrig gehalten. Die Aufnahmezeiten der von Befunder 2 zur SNR-Bestimmung ausgewählten Schnittbilder sind in **Tabelle 3.9** wiedergegeben und auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht.¹⁰⁶ Wie dem p-Wert zu entnehmen ist, unterscheiden sich die Aufnahmezeiten der Schnittbilder aus den Aufnahmen mit Magnevist® und den Aufnahmen mit Gadovist® statistisch nicht signifikant.

Tabelle 3.9: Zeitabstände zwischen Kontrastmittelgabe und Aufnahme des Schnittbildes in Minuten

	N	MW	S	Minimum	Maximum	Perzentile			p-Wert
						25	50	75	
Magnevist®	16	20	2,0	16	24	19	20	21	0,735 ^a
Gadovist®	16	20	3,1	16	26	18	19,5	22	

^a Wilcoxon signed rank test

3.1.4 Relatives Enhancement-Volumen

Legende

EV	Linksventrikuläres Myokardvolumen mit infarkttypischem Delayed Enhancement	MW	Mittelwert
KI	Konfidenzintervall	R	Korrelationskoeffizient (nach Pearson)
MV	Gesamtes linksventrikuläres Myokardvolumen		

Bei 16 Patienten mit protokollgetreu abgeschlossener Studie war Delayed Enhancement nachweisbar und eine Messung des Enhancement-Volumens möglich. Primäre Untersuchungsvariable ist das relative Enhancement-Volumen EV/MV, der Vollständigkeit halber sind MV und EV jedoch mit angegeben. **Tabelle 3.10** gibt die Ergebnisse der Analyse im gemischt-linearen Modell wieder. Wie den p-Werten zu entnehmen ist, besteht kein statistisch signifikanter systematischer Unterschied zwischen den Messwerten beider Untersuchungen.

Tabelle 3.10: Gemischt-Lineares Modell

		N = 16	MW	95%-KI	Differenz	95%-KI Differenz	p-Wert
MV (ml)	Gadovist®		137,2	121,2; 153,3	-0,4	-6,4; 5,6	0,894
	Magnevist®		137,6	121,5; 153,6			
EV (ml)	Gadovist®		23,7	13,6; 33,7	0,0	-2,4; 2,3	0,938
	Magnevist®		23,7	13,7; 33,8			
EV/MV (%)	Gadovist®		16,1	9,8; 22,5	0,0	-1,1; 1,2	0,934
	Magnevist®		16,1	9,7; 22,5			

Die **Tabellen 3.11** und **3.13** zeigen die Rohdaten, die **Tabellen 3.12** und **3.14** die Verteilungsparameter der einzelnen Befunder für das Myokardvolumen (MV), das absolute Enhancement-Volumen (EV) und den relativen Anteil des Enhancement-Volumens am Myokardvolumen (EV/MV). Auch hier sticht kein systematischer Unterschied zwischen beiden Kontrastmitteln ins Auge, ebenso wie im Boxplot für das relative Enhancement-Volumen (EV/MV) in **Abbildung 3.1**. Wie aus den R-Werten in den **Tabellen 3.12** und **3.14** ersichtlich ist, besteht eine deutliche intra-individuelle Autokorrelation der Volumen-Messungen mit Gadovist® und Magnevist®. Die p-Werte

basieren bei nach Readern getrennter Betrachtung auf dem t-Test für Paardifferenzen. Auch hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Kontrastmitteln.

Bland-Altman-Plots zu den EV/MV-Messwerten sind in **Abbildung 3.2** dargestellt. Die Punktwolke schmiegt sich bei beiden Befundern an die Winkelhalbierende als Verbindungslinie identischer Messwerte an, was eine hohe intra-individuelle Übereinstimmung der Messwerte anzeigt. Eine Abhängigkeit der Paardifferenz von der Infarktgröße ist nicht erkennbar. Das 2-Sigma(Standardabweichung)-Intervall als Maß für die Spannbreite der absoluten intra-individuellen Differenzen der Messwerte (Gadovist® – Magnevist®) liegt für beide Befunder bei etwa +- 3-4 Prozentpunkten.

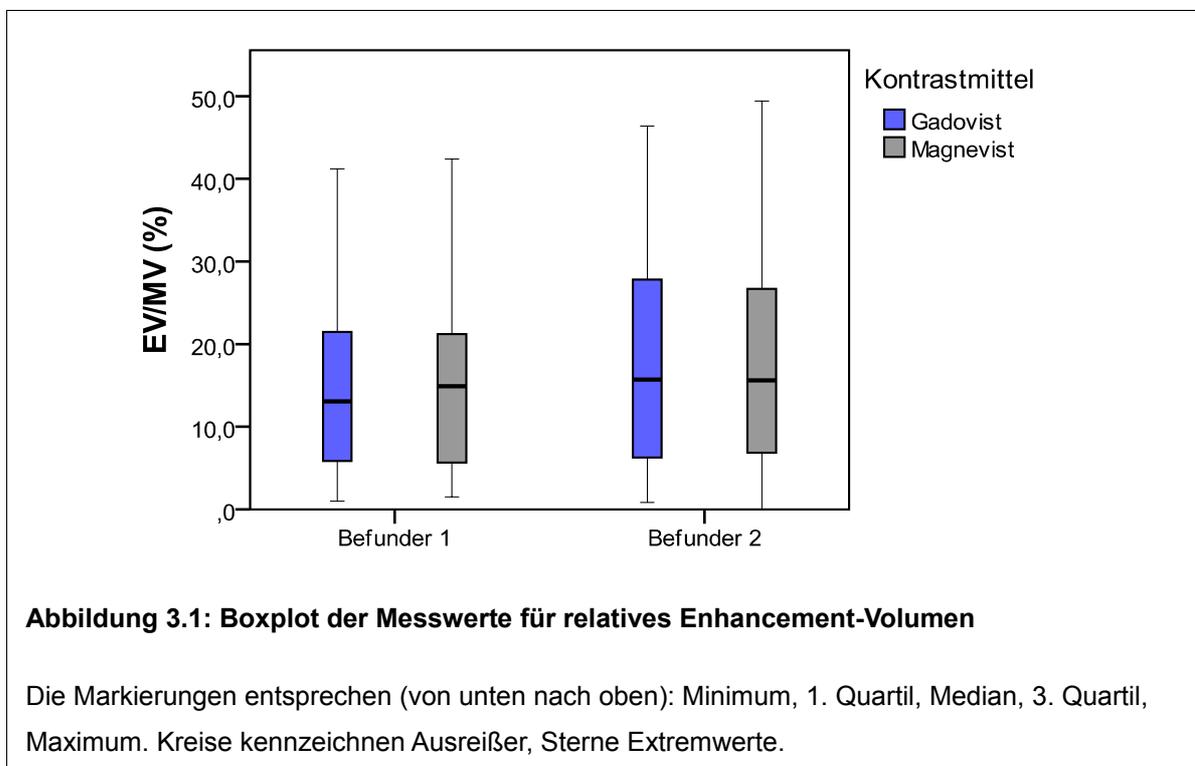


Tabelle 3.11: Messwerte für Myokard- und Enhancement-Volumen, Befunder 1

	MV (ml)			EV (ml)			EV/MV (%)		
	1	2	1-2	1	2	1-2	1	2	1-2
M101	98,2	122,3	-24,1	5,3	5,4	-0,1	5,4	4,4	1,0
M102	157,0	170,7	-13,7	31,9	33,5	-1,6	20,3	19,6	0,7
M105	165,0	165,7	-0,7	45,2	47,6	-2,4	27,3	28,7	-1,4
M106	153,4	158,4	-5,0	43,4	46,5	-3,1	28,3	29,3	-1,0
M107	98,8	120,4	-21,6	14,5	18,0	-3,5	14,6	14,9	-0,3
M108	126,8	148,3	-21,5	11,1	8,9	2,2	8,8	6,0	2,8
M109	171,3	162,6	8,7	30,5	31,7	-1,2	17,8	19,5	-1,7
M111	192,2	188,0	4,2	22,1	27,9	-5,8	11,5	14,9	-3,4
M112	132,4	122,4	10,0	13,3	10,8	2,5	10,0	8,8	1,2
M113	166,6	160,8	5,8	4,1	2,7	1,4	2,5	1,6	0,9
M114	113,0	117,1	-4,1	1,1	1,7	-0,6	1,0	1,5	-0,5
M115	146,1	143,8	2,3	60,2	60,9	-0,7	41,2	42,4	-1,2
M116	124,8	124,8	0,0	25,0	28,4	-3,4	20,1	22,8	-2,7
M118	157,4	151,3	6,1	35,6	33,1	2,5	22,6	18,8	3,8
M120	105,8	96,1	9,7	7,2	7,2	0,0	6,4	6,3	0,1
M121	100,5	106,5	-6,0	4,3	6,0	-1,7	4,3	5,3	-1,0

1 = Gadovist®, 2 = Magnevist®

Tabelle 3.12: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 1

N = 16		MW	95%-KI	R	Differenz	95% KI Differenz	p-Wert
MV (ml)	Gadovist®	138,1	123,2; 152,9	0,922	-3,1	-9,3; 3,0	0,295
	Magnevist®	141,2	126,3; 156,1				
EV (ml)	Gadovist®	22,2	12,6; 31,7	0,992	-1,0	-2,2; 0,3	0,124
	Magnevist®	23,1	13,6; 32,7				
EV/MV (%)	Gadovist®	15,1	9,1; 21,2	0,987	-0,2	-1,2; 0,8	0,725
	Magnevist®	15,3	9,3; 21,4				

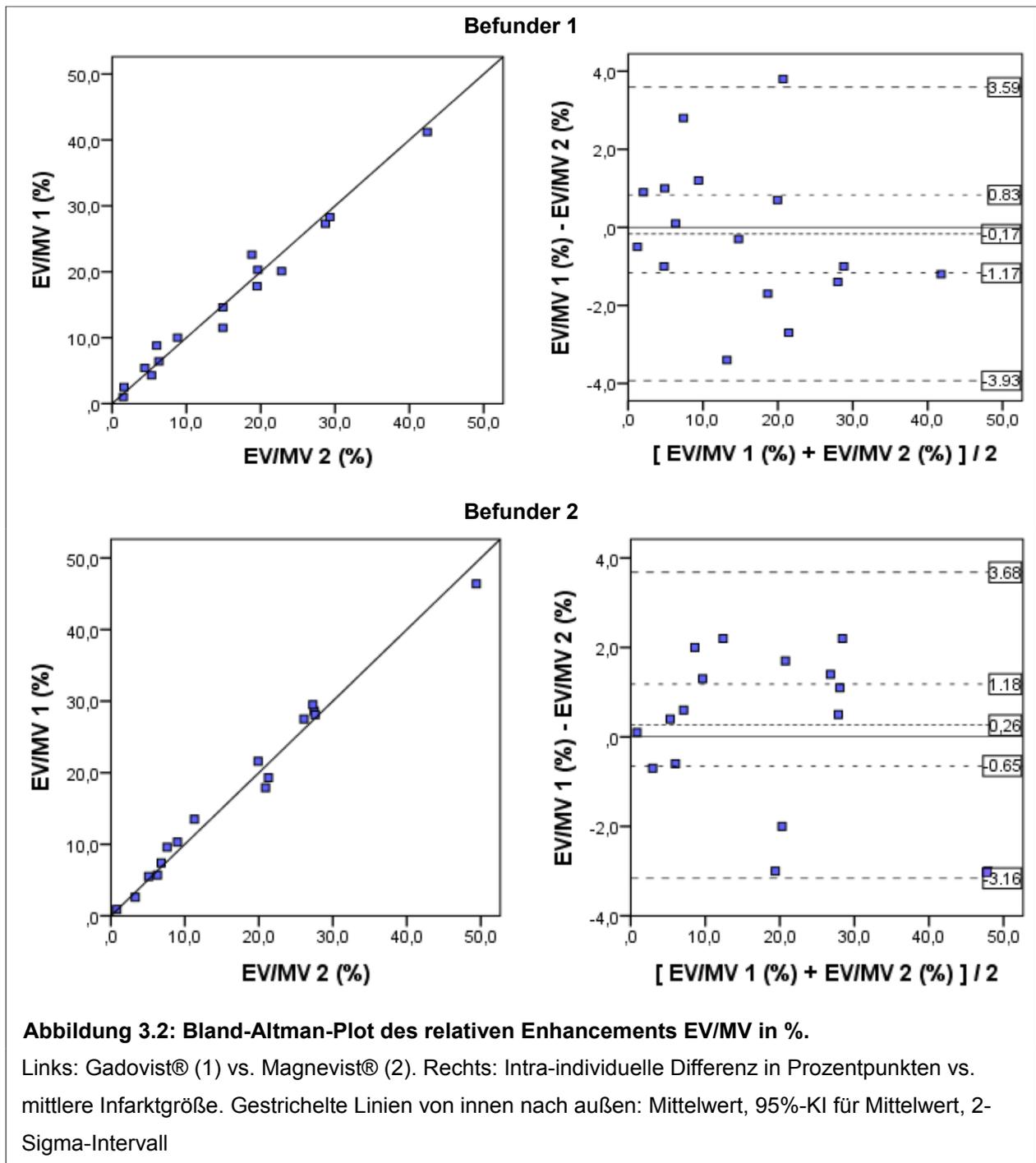
Tabelle 3.13: Messwerte für Myokard- und Enhancement-Volumen, Befunder 2

	MV (ml)			EV (ml)			EV/MV (%)		
	1	2	1-2	1	2	1-2	1	2	1-2
M101	120,3	124,8	-4,5	12,4	11,2	1,2	10,3	9,0	1,3
M102	172,3	179,8	-7,5	33,2	38,2	-5	19,3	21,3	-2
M105	181,4	168,2	13,2	52	46,3	5,7	28,6	27,5	1,1
M106	115,7	118,3	-2,6	31,8	30,9	0,9	27,5	26,1	1,4
M107	79,7	88,8	-9,1	10,8	10	0,8	13,5	11,3	2,2
M108	129,4	118,8	10,6	12,4	9	3,4	9,6	7,6	2
M109	168,5	151,9	16,6	36,4	30,2	6,2	21,6	19,9	1,7
M111	212,7	193,7	19	38,2	40,4	-2,2	17,9	20,9	-3
M112	102	119,2	-17,2	5,8	7,5	-1,7	5,7	6,3	-0,6
M113	146,2	136,5	9,7	3,8	4,5	-0,7	2,6	3,3	-0,7
M114	117,5	119,8	-2,3	1,1	0,9	0,2	0,9	0,8	0,1
M115	144	140,7	3,3	66,8	69,5	-2,7	46,4	49,4	-3
M116	121,5	125,7	-4,2	34,2	34,7	-0,5	28,1	27,6	0,5
M118	172,5	164,3	8,2	50,8	44,8	6	29,5	27,3	2,2
M120	85,5	84,6	0,9	6,3	5,8	0,5	7,4	6,8	0,6
M121	112	108,4	3,6	6,1	5,5	0,6	5,5	5,1	0,4

1 = Gadovist®, 2 = Magnevist®

Tabelle 3.14: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 2

		N = 16	MW	95%-KI	R	Differenz	95% KI Differenz	p-Wert
MV (ml)	Gadovist®		136,3	118,2; 154,5	0,972	2,4	-3,0; 7,7	0,362
	Magnevist®		134,0	115,8; 152,1				
EV (ml)	Gadovist®		25,1	14,3; 36,0	0,988	0,8	-0,9; 2,5	0,335
	Magnevist®		24,3	13,5; 35,2				
EV/MV (%)	Gadovist®		17,2	10,4; 23,9	0,991	0,3	-0,7; 1,2	0,549
	Magnevist®		16,9	10,1; 23,7				



3.1.5 Signal-to-Noise-Ratio (SNR) und Contrast-to-Noise-Ratio (CNR)

Abkürzungen

CNR E-L	Contrast-to-Noise-Ratio von Enhancement zu Lumen	R	Korrelationskoeffizient (nach Pearson)
CNR E-M	Contrast-to-Noise-Ratio von Enhancement zu Myokard	SNR E	Signal-to-Noise-Ratio des Lumens
KI	Konfidenzintervall	SNR E	Signal-to-Noise-Ratio des Delayed Enhancements
MW	Mittelwert	SNR M	Signal-to-Noise-Ratio des gesunden Myokards

Für die Abgrenzung von Enhancement zu gesundem Myokard und zum Ventrikellumen ist die Differenz der jeweiligen SNRs entscheidend. Die IR-GRE-Bildgebungen der 16 für die Volumen-Messungen verfügbaren Probanden wurden daher einer SNR- und CNR-Bestimmung unterzogen. Die Verteilungsparameter und p-Werte auf Basis des gemischt-linearen Modells sind in **Tabelle 3.15** wiedergegeben. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der CNR von Enhancement zu Lumen zwischen den Messungen mit Gadovist® und Magnevist®.

Tabelle 3.15: Gemischt-Lineares Modell

N = 16		MW	95%-KI	Differenz	95%-KI Differenz	p-Wert
SNR M	Gadovist®	6,5	3,6; 9,2	-0,4	-4,1; 3,4	0,846
	Magnevist®	6,8	4,1; 9,5			
SNR E	Gadovist®	46,5	34,6; 58,4	-1,0	-14,5; 12,6	0,883
	Magnevist®	47,4	35,5; 58,3			
SNR L	Gadovist®	40,2	28,9; 51,6	-6,4	-21,7; 8,9	0,387
	Magnevist®	46,6	35,3; 58,0			
CNR E-M	Gadovist®	40,0	30,3; 49,7	-0,6	-11,1; 9,6	0,904
	Magnevist®	40,6	30,9; 50,3			
CNR E-L	Gadovist®	6,2	-1,5; 13,9	5,4	1,3; 9,6	0,013 *
	Magnevist®	0,8	-6,9; 8,5			

* Signifikant

Die **Tabellen 3.16** und **3.17** zeigen die Rohdaten und Verteilungsparameter der Messwerte von Befunder 1. Es findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen beiden Kontrastmitteln. In den zugehörigen Boxplots für die SNRs und CNRs in den **Abbildungen 3.3** und **3.4** fällt eine etwas niedrigere SNR des Lumens bei Messung mit Gadovist® auf.

Die Daten von Befunder 2 sind in den **Tabellen 3.18** und **3.19** aufgeführt. Hier besteht ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied in der CNR von Enhancement zu Lumen bei einem deutlichen Trend zu einer niedrigeren SNR des Lumens. Dieser Unterschied ist auch in den zugehörigen Boxplots für Befunder 2 in den **Abbildungen 3.5** und **3.6** erkennbar.

Tabelle 3.16: Messwerte für SNR und CNR, Befunder 1

	SNR M		SNR E		SNR L		CNR E-M		CNR E-L	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
M101	2,9	6,4	37,3	31,9	51,4	43,9	34,4	25,4	-14,1	-12,0
M102	4,6	11,0	75,0	69,2	55,6	58,1	70,5	58,2	19,4	11,2
M105	4,8	5,7	44,2	56,1	21,8	29,2	39,4	50,4	22,4	26,9
M106	4,6	4,2	47,5	61,2	29,8	39,5	42,9	57,0	17,8	21,8
M107	4,1	7,3	63,8	60,4	39,7	38,3	59,7	53,1	24,1	22,1
M108	2,9	4,0	16,6	30,9	19,5	50,6	13,7	26,9	-2,9	-19,7
M109	11,1	2,7	65,4	41,1	35,7	19,9	54,3	38,4	29,6	21,2
M111	2,6	6,7	45,1	54,0	61,1	46,3	42,5	47,4	-16,0	7,7
M112	46,8	5,1	209,7	45,4	220,9	35,8	162,9	40,3	-11,2	9,7
M113	3,6	1,8	17,3	23,4	18,8	36,3	13,8	21,6	-1,4	-12,9
M114	4,2	4,3	41,3	32,4	55,7	56,6	37,2	28,1	-14,3	-24,3
M115	2,8	23,4	29,1	82,9	16,4	67,8	26,4	59,5	12,7	15,1
M116	3,0	6,3	28,2	40,7	19,3	39,8	25,2	34,5	8,9	0,9
M118	4,0	7,8	35,1	36,8	31,3	44,8	31,1	29,0	3,8	-8,0
M120	3,6	4,8	35,7	45,4	42,3	53,6	40,6	32,1	-8,2	-6,6
M121	5,4	25,2	53,1	118,2	32,0	133,5	47,7	93,1	21,1	-15,3

1 = Gadovist®, 2 = Magnevist®

Tabelle 3.17: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 1

		N = 16	MW	95%-KI	R	Differenz	95% KI Differenz	p-Wert
SNR M	Gadovist®		6,9	2,1; 11,7	-0,132	-1,0	-8,2; 6,2	0,773
	Magnevist®		7,9	3,1; 12,7				
SNR E	Gadovist®		52,8	33,6; 71,9	0,092	0,9	-25,1; 26,9	0,942
	Magnevist®		51,9	32,7; 71,0				
SNR L	Gadovist®		46,9	26,3; 67,6	-0,129	-2,7	-33,4; 28,0	0,856
	Magnevist®		49,6	29,0; 70,3				
CNR E-M	Gadovist®		45,8	31,1; 60,6	0,189	1,9	-17,3; 21,1	0,836
	Magnevist®		44,0	29,2; 58,7				
CNR E-L	Gadovist®		5,8	-2,8; 14,5	0,617	3,6	-4,0; 11,1	0,331
	Magnevist®		2,3	-6,4; 10,9				

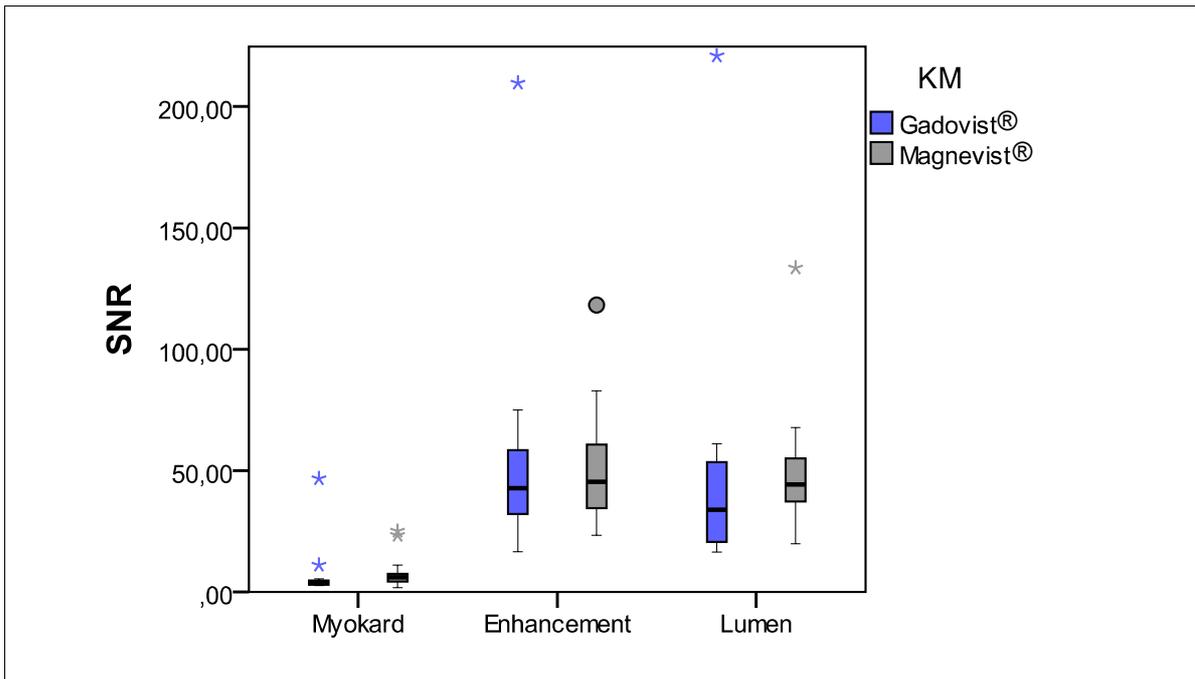


Abbildung 3.3: Boxplot der SNRs, Befunder 1

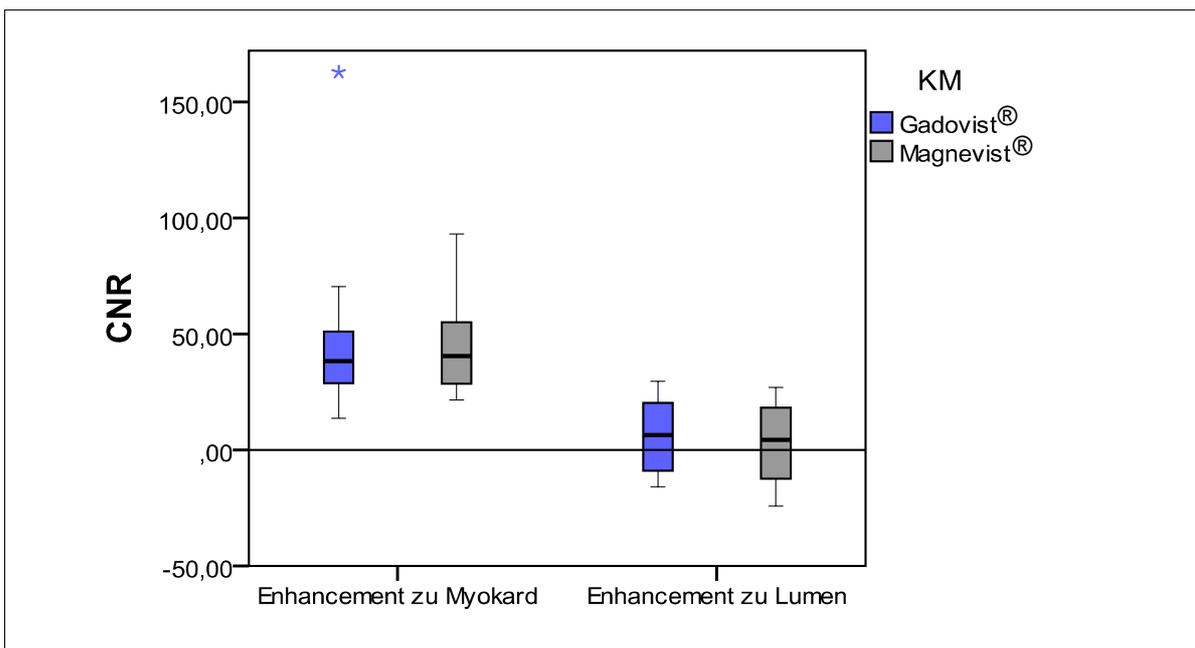


Abbildung 3.4: Boxplot der CNRs, Befunder 1

Die Markierungen entsprechen (von unten nach oben): Minimum, 1. Quartil, Median, 3. Quartil, Maximum. Kreise kennzeichnen Ausreißer, Sterne Extremwerte.

Tabelle 3.18: Messwerte für SNR und CNR, Befunder 2

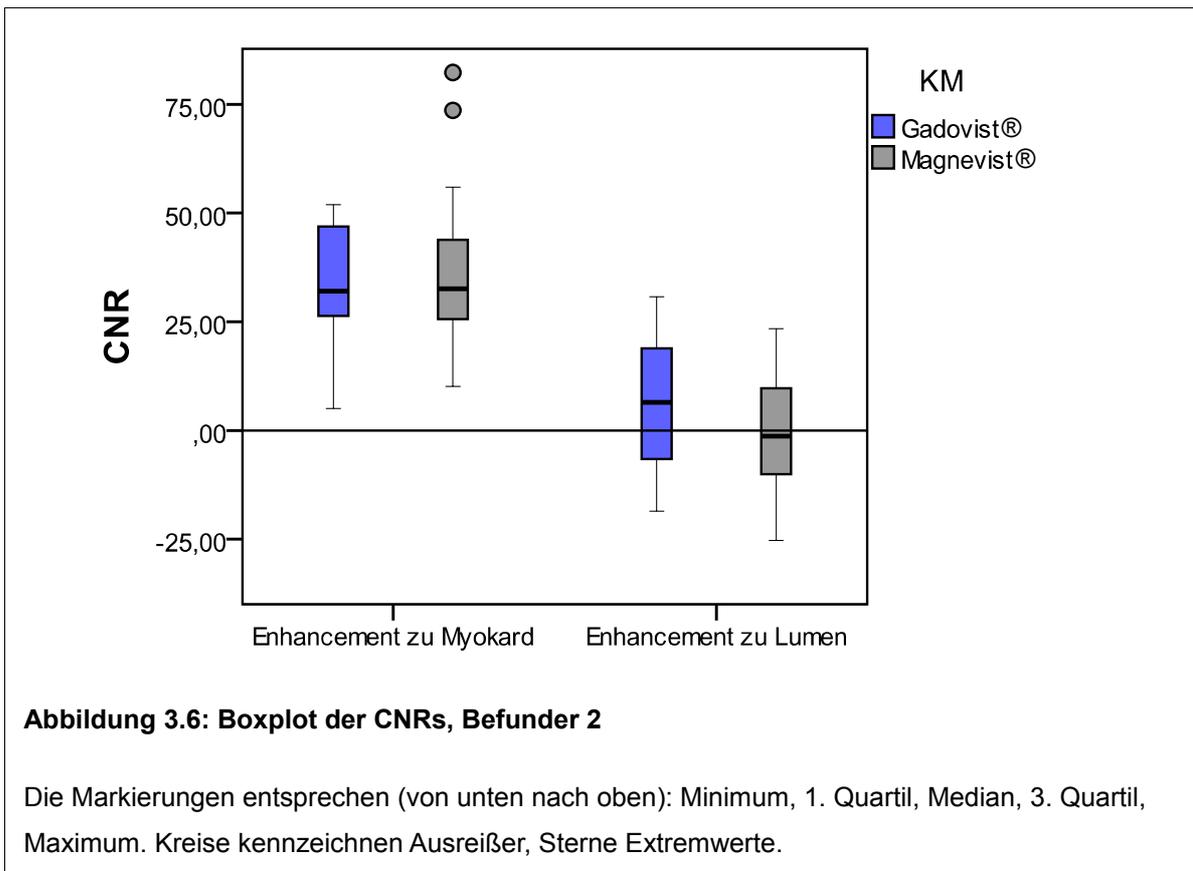
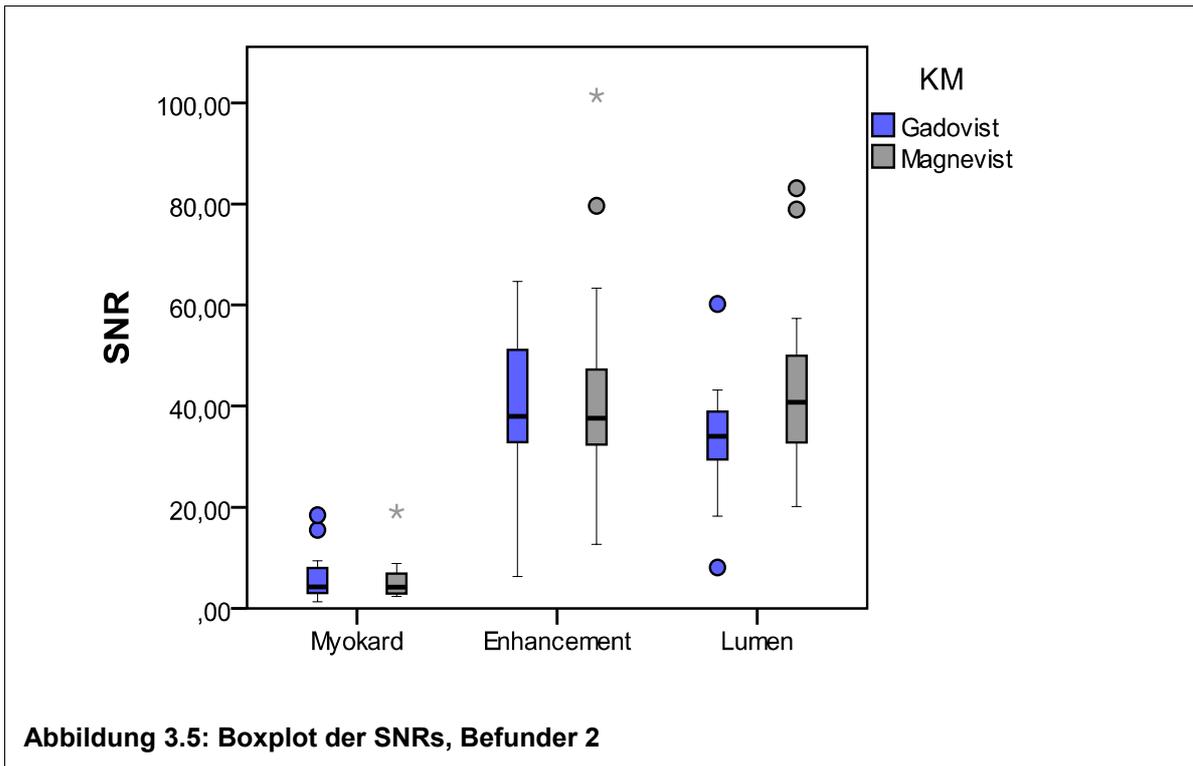
	SNR M		SNR E		SNR L		CNR E-M		CNR E-L	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
M101	4,5	6,4	36,3	31,8	43,2	51,3	31,8	25,3	-6,9	-19,5
M102	1,8	7,3	53,5	63,3	35,6	57,3	51,6	56,0	17,9	6,0
M105	4,2	3,5	37,2	46,9	18,3	23,4	33,0	43,4	18,9	23,4
M106	8,3	6,2	38,8	38,0	34,3	39,1	30,5	31,8	4,6	-1,1
M107	3,5	3,0	48,2	42,7	29,4	29,3	44,7	39,7	18,8	13,4
M108	3,2	2,5	26,8	12,7	34,8	20,1	23,6	10,1	-8,0	-7,5
M109	15,5	3,3	64,6	47,6	33,9	24,7	49,1	44,3	30,8	22,9
M111	18,4	2,7	47,6	33,0	60,2	38,1	29,1	30,3	-12,7	-5,1
M112	3,0	8,9	33,9	34,8	25,6	36,3	30,9	25,9	8,3	-1,5
M113	1,3	2,3	6,3	22,0	8,1	37,5	5,0	19,7	-1,8	-15,5
M114	4,3	3,4	21,8	20,4	40,4	45,8	17,5	17,0	-18,6	-25,3
M115	3,0	19,1	54,8	101,4	29,5	83,1	51,8	82,3	25,3	18,3
M116	9,4	4,8	31,8	34,1	31,2	42,8	22,4	29,3	0,6	-8,7
M118	4,8	8,6	56,7	41,9	33,2	42,4	51,9	33,3	23,4	-0,6
M120	3,1	2,9	35,3	37,3	41,6	48,7	32,3	34,3	-6,3	-11,4
M121	7,6	6,0	48,9	79,6	37,5	78,9	41,3	73,6	11,4	0,7

1 = Gadovist®, 2 = Magnevist®

Tabelle 3.19: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 2

N = 16		MW	95%-KI	R	Differenz	95% KI Differenz	p-Wert
SNR M	Gadovist®	6,0	3,6; 8,4	-0,243	0,3	-3,5; 4,1	0,868
	Magnevist®	5,7	3,3; 8,1				
SNR E	Gadovist®	40,2	30,1; 50,3	0,642	-2,8	-12,0; 6,3	0,522
	Magnevist®	43,0	32,9; 53,1				
SNR L	Gadovist®	33,5	25,6; 41,5	0,177	-10,1	-20,4; 0,2	0,053
	Magnevist®	43,7	35,7; 51,6				
CNR E-M	Gadovist®	34,2	25,2; 43,1	0,705	-3,1	-10,5; 4,3	0,381
	Magnevist®	37,3	28,3; 46,2				
CNR E-L	Gadovist®	6,6	-1,2; 14,5	0,874	7,3	3,4; 11,3	0,001 **
	Magnevist®	-0,7	-8,6; 7,2				

** Hoch signifikant



3.1.6 T1-Relaxationszeiten

Über einen Zeitraum von ca. 35 Minuten ab Kontrastmittelgabe wurden bei jedem Untersuchungstermin in unregelmäßigen Abständen TI-Scout-Sequenzen in einer Schnitt-Ebene der kurzen Herzachse durchgeführt.

Die Anzahl der TI-Scouts pro Untersuchung schwankte zwischen 6 und 12, wobei die Schnitt-Ebene innerhalb einer Untersuchung nicht verändert wurde.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Abstände in sechs Zeitgruppen eingeteilt. Die Anzahl der vorhandenen TI-Scouts für die sechs Zeitgruppen sind in **Tabelle 3.20** wiedergegeben. Fiel mehr als ein TI-Scout in eine Zeitgruppe, wurde der Mittelwert der T1-Zeiten gebildet. Fiel bei einer Untersuchung in eine Zeitgruppe kein TI-Scout, wurden für diese Zeitgruppe beide Untersuchungen des Probanden aus dem paarweisen Vergleich herausgenommen.

Tabelle 3.20: Anzahl der TI-Scouts

		Zeitgruppe					
		0-3 min	3-6 min	6-9 min	9-12 min	12-15 min	25-35 min
M101	Gadovist®	1	1	2	1	1	3
	Magnevist®	1	1	1	2	1	2
M102	Gadovist®	1	1	1	2	1	3
	Magnevist®	1	2	1	2	1	1
M105	Gadovist®	1	1	2	2	1	0
	Magnevist®	1	1	1	1	2	1
M106	Gadovist®	1	2	1	2	1	2
	Magnevist®	1	1	2	1	1	1
M107	Gadovist®	1	2	2	1	2	2
	Magnevist®	1	1	2	1	2	2
M109	Gadovist®	1	0	1	1	2	2
	Magnevist®	1	1	2	1	2	3
M111	Gadovist®	1	2	1	2	1	2
	Magnevist®	1	1	2	1	1	1
M112	Gadovist®	1	1	2	1	1	2
	Magnevist®	1	1	1	0	1	1
M115	Gadovist®	1	2	1	2	1	2
	Magnevist®	0	2	1	1	1	1
M116	Gadovist®	1	2	2	3	1	3
	Magnevist®	1	1	2	2	2	1
M118	Gadovist®	0	2	1	2	2	1
	Magnevist®	1	1	1	1	2	2
M120	Gadovist®	1	0	0	2	1	1
	Magnevist®	1	2	1	2	1	3
	Gültige Paare	10	10	11	11	12	11

Ungültige Paare durchgestrichen

Die mittleren T1-Relaxationszeiten (+/- Standardabweichung) von Infarkt, Myokard und Lumen sowie die mittleren Differenzen von Infarkt zu Myokard und von Infarkt zu Lumen sind in **Tabelle 3.21** für Gadovist® und Magnevist® angegeben. Die Werte wurden mithilfe eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests auf statistisch signifikante Unterschiede getestet. Die T1-Relaxationszeiten von Lumen sind ab 6-9 Minuten nach Kontrastmittelgabe signifikant niedriger in den Untersuchungen mit Magnevist®, verglichen mit Gadovist® ($p < 0,01$ für 6-9, 9-12, 12-15 und 25-35 min). In den für Delayed-Enhancement-Bildgebung üblichen Zeitabständen von 9-12 und 12-15 Minuten

nach Kontrastmittelgabe zeigt sich für Gadovist® ein signifikant höherer Unterschied der T1-Relaxationszeiten von Infarkt und Lumen ($p < 0,05$). Eine graphische Darstellung findet sich in **Abbildung 3.7**.

Tabelle 3.21: Mittlere T1-Relaxationszeiten +- Standardabweichung [ms] von 0-35 Minuten nach Kontrastmittelgabe

		Zeitgruppe					
		0-3 min	3-6 min	6-9 min	9-12 min	12-15 min	25-35 min
	N	10	10	11	11	12	11
T1 Infarkt [ms]	Gadovist®	180 +- 40	185 +- 25	210 +- 30	220 +- 30	230 +- 35	285 +- 40
	Magnevist®	160 +- 40	180 +- 35	195 +- 30	215 +- 35	230 +- 45	285 +- 50
	Differenz	15 +- 35	5 +- 30	10 +- 25	5 +- 25	0 +- 30	0 +- 35
	p-Wert (2-seitig) ^a	0,114	0,799	0,110	0,424	0,754	0,930
T1 Myokard [ms]	Gadovist®	245 +- 40	295 +- 40	340 +- 50	355 +- 45	375 +- 50	450 +- 45
	Magnevist®	225 +- 25	285 +- 30	335 +- 30	355 +- 35	375 +- 35	435 +- 45
	Differenz	20 +- 50	10 +- 40	5 +- 45	0 +- 40	0 +- 45	15 +- 25
	p-Wert (2-seitig) ^a	0,386	0,445	0,286	0,091	0,158	0,090
T1 Lumen [ms]	Gadovist®	125 +- 15	180 +- 10	220 +- 15	240 +- 15	260 +- 20	330 +- 30
	Magnevist®	115 +- 15	170 +- 15	195 +- 30	220 +- 15	240 +- 20	310 +- 30
	Differenz	10 +- 20	15 +- 15	25 +- 15	20 +- 10	20 +- 10	20 +- 15
	p-Wert (2-seitig) ^a	0,386	0,059	0,003**	0,004**	0,003**	0,004**
T1 Infarkt [ms] – T1 Myokard [ms]	Gadovist®	-65 +- 30	-110 +- 35	-130 +- 40	-135 +- 35	-145 +- 45	-165 +- 50
	Magnevist®	-65 +- 30	-105 +- 40	-140 +- 35	-135 +- 40	-145 +- 50	-150 +- 65
	Differenz	0 +- 40	-5 +- 45	10 +- 40	0 +- 25	0 +- 35	-15 +- 40
	p-Wert (2-seitig) ^a	0,878	0,878	0,534	0,859	0,814	0,210
T1 Infarkt [ms] – T1 Lumen [ms]	Gadovist®	55 +- 35	5 +- 25	-15 +- 30	-20 +- 35	-25 +- 45	-45 +- 45
	Magnevist®	45 +- 35	10 +- 40	0 +- 40	0 +- 35	-10 +- 50	-25 +- 60
	Differenz	10 +- 30	-10 +- 30	-10 +- 30	-15 +- 20	-20 +- 25	-20 +- 40
	p-Wert (2-seitig) ^a	0,575	0,646	0,213	0,026*	0,028*	0,090

Relaxationszeiten in Schritten von 5 Millisekunden. ^a Wilcoxon-Signed-Rank-Test. * Signifikant. ** Hoch signifikant.

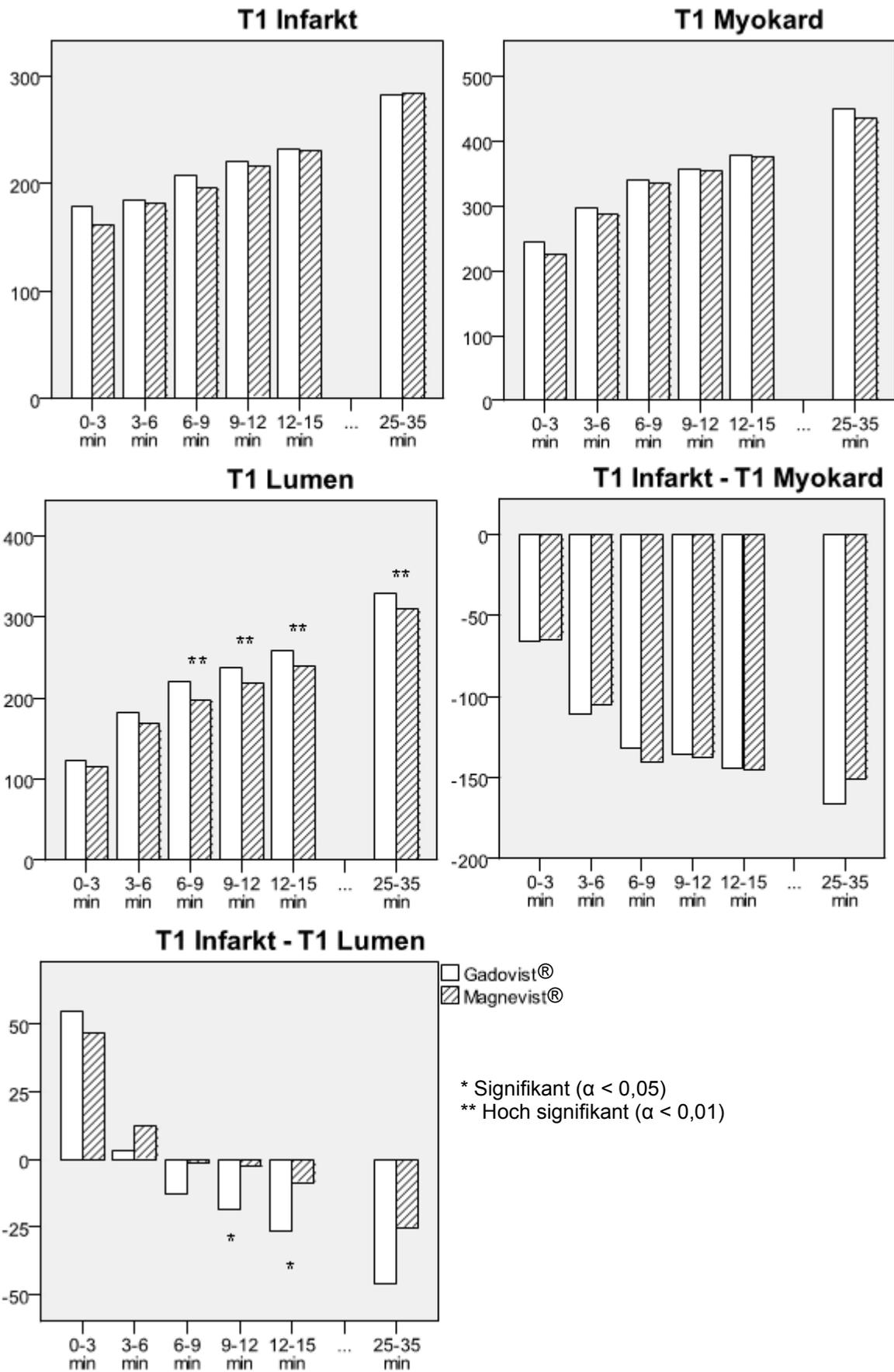


Abbildung 3.7: T1-Relaxationszeiten von Infarkt, Myokard und Lumen im Zeitverlauf

3.2 Gadovist® vs. Dotarem®

3.2.1 Demographische Daten und Untersuchungsdaten der Probanden

Legende

d	Tage	N	Anzahl
DE	Delayed Enhancement	PPS	Per Protocol Analysis Set
FAS	Full Analysis Set	U1	Datum der ersten Untersuchung
h	Stunden	U2	Datum der zweiten Untersuchung
M/F	Geschlecht (M = Männlich, W = Weiblich)		

Insgesamt wurden 19 Probanden für den zweiten Arm rekrutiert. Diese bilden für diesen Arm das Full Analysis Set (FAS). Auch hier erhielten alle Studienteilnehmer mindestens eine Untersuchung, sodass das Full Analysis Set der Safety Population entspricht. Zwei Probanden wurden von der Studie ausgeschlossen. Somit besteht das Per Protocol Analysis Set (PPS) aus 17 Probanden. Von diesen zeigten 14 Probanden Delayed Enhancement in mindestens einer Kontrastmittelunterstützten IR-GRE-Bildgebung. **Tabelle 3.22** fasst die Aufteilung der Probanden in FAS und PPS zusammen. Die demographischen Daten und die Untersuchungsdaten sind in **Tabelle 3.23** aufgelistet. Die jeweils verwendeten Kontrastmittel können **Tabelle 2.2** auf **Seite 39** des Methodik-Teils entnommen werden. Die Verteilungsparameter der demographischen Daten und des Zeitabstandes zwischen den Untersuchungen zeigen die **Tabellen 3.24** und **3.25**.

Tabelle 3.22: Studienausschluss und Delayed Enhancement

	FAS		Ausgeschlossen		PPS	
	Absolut	%*	Absolut	%*	Absolut	%*
Gesamt	19	100,0	2	10,5	17	89,5
DE	16	84,2	2 ^b	10,5	14	73,7
Kein DE	3	14,8	0	0,0	3 ^a	15,8

* Prozentangaben bezogen auf FAS (N=19)

^a Bei den Probanden D102, D104 und D118 zeigte sich trotz stattgehabten Infarktes in keiner der Aufnahmen Enhancement.

^b Proband D111 sagte den zweiten Untersuchungstermin sowie alle angebotenen Ausweichtermine aus Zeitmangel ab. Proband D116 legte am Termin der zweiten Untersuchung einen Laborbefund mit einem

Kreatininwert von 1,2 mg/dl vor, der bei diesem Patienten nach der vereinfachten MDRD-Formel einer GFR von unter 60 ml/min entsprach. Die Einschlusskriterien waren damit nicht mehr erfüllt.

Tabelle 3.23: Demographische Daten und Untersuchungsdaten

Proband	M/F	Alter	Größe	Gewicht	U1	U2	Abstand
D101	M	41	174	80	13.09.2010	11.10.2010	27d 23h
D102	M	43	172	84	13.09.2010	30.09.2010	17d 03h
D103	M	57	192	115	15.09.2010	22.09.2010	06d 23h
D104	M	65	172	70	20.09.2010	22.09.2010	02d 01h
D105	M	58	178	60	06.10.2010	08.10.2010	02d 00h
D106	M	64	172	76	07.10.2010	12.10.2010	05d 02h
D107	M	52	183	96	11.10.2010	13.10.2010	02d 02h
D108	M	62	172	82	12.10.2010	14.10.2010	02d 04h
D109	M	56	177	96	12.10.2010	22.10.2010	09d 20h
D110	F	70	150	79	12.10.2010	19.10.2010	06d 22h
D111	M	60	172	90	13.10.2010		
D112	M	67	172	79	18.10.2010	28.10.2010	10d 00h
D113	M	60	186	101	19.10.2010	28.10.2010	09d 00h
D114	M	51	172	82	28.10.2010	05.11.2010	07d 20h
D115	M	60	183	100	02.11.2010	09.11.2010	07d 02h
D116	M	73	170	90	03.11.2010		
D117	M	51	183	83	04.11.2010	11.11.2010	07d 00h
D118	M	75	189	82	09.11.2010	17.11.2010	07d 23h
D119	M	57	175	65	25.11.2010	09.12.2010	14d 00h

Tabelle 3.24: Verteilungsparameter der demographischen Daten

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25	50	75
Alter (Jahre)	19	59	9	41	75	52	60	65
Größe (cm)	19	176	9	150	192	172	174	183
Gewicht (kg)	19	85	13	60	115	79	82	96

Tabelle 3.25: Verteilungsparameter des Zeitabstandes

N	Mittelwert	Minimum	Maximum	Perzentile		
				25	50	75
17	08d 13h	02d 00h	27d 23h	05d 02h	07d 02h	09d 20h

3.2.2 Internistische Anamnese der Probanden

Tabelle 3.26 zeigt die Zeitabstände zwischen dem Datum des letzten Infarktes (soweit bekannt) und dem Datum der ersten Studienuntersuchung als Quartile. Die Kreatininwerte der Probanden sind als Quartile in **Tabelle 3.27** angegeben. Die aus den Kreatininwerten nach der vereinfachten MDRD-Formel berechneten glomerulären Filtrationsraten (GFR) aller Probanden waren über 60 mL/min/1,73m². Die Vorerkrankungen aller Probanden wurden während des Aufklärungsgespräches durch einen Prüfarzt erfasst und sind in **Tabelle 3.28** zusammengefasst.

Tabelle 3.26: Zeitabstand zwischen letztem Infarkt und erster Studienuntersuchung

Infarktzeitpunkt unbekannt	2
Infarktzeitpunkt bekannt	17
Davon	
Minimum	4 Wochen
1. Quartil	18,5 Wochen
Median	67 Wochen
3. Quartil	3,3 Jahre
Maximum	9,3 Jahre

Tabelle 3.27: Kreatininwerte der Probanden (mg/dl)

N = 19	Krea
Minimum	0,64
1. Quartil	0,83
Median	0,90
3. Quartil	1,00
Maximum	1,21

3.2.3 Technische Parameter

3.2.3.1 Inversions-Zeit (TI-Zeit) zu Beginn der IR-segmentierten-TurboFLASH (IR-GRE)

Die TI-Zeiten für maximale Myokardsignal-Unterdrückung in der IR-GRE wurden visuell aus den vorangegangenen TI-Scouts bestimmt. Die Verteilungsparameter der TI-Zeiten sind für alle Untersuchungen und getrennt nach dem verwendeten Kontrastmittel in **Tabelle 3.29** angegeben. Für die Probanden mit zwei gültigen Untersuchungen unterscheiden sich die TI-Zeiten der beiden Untersuchungen statistisch nicht signifikant (Wilcoxon signed rank test, $p=0,656$).

Tabelle 3.29: TI-Zeiten zu Beginn der IR-GRE, 15 Minuten nach KM-Gabe

Kontrastmittel	N	MW	S	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25	50	75
Gadovist®	19	282	27	220	330	265	280	300
Dotarem®	17	286	24	230	330	272,5	280	305

Legende

MW	Mittelwert	S	Standardabweichung
N	Stichprobengröße		

3.2.3.2 Zeitabstände zwischen Kontrastmittelgabe und Aufnahme des für die SNR-Bestimmung ausgewählten Schnittbildes

Die Aufnahmezeiten der für die SNR- und CNR-Bestimmung gewählten Schnittbilder der für die Endauswertung verfügbaren Probanden (N=14) sind in **Tabelle 3.30** wiedergegeben. Die Unterschiede in den Aufnahmezeiten der Schnittbilder aus den Aufnahmen mit Magnevist® und den Aufnahmen mit Gadovist® sind statistisch nicht signifikant (Wilcoxon signed rank test, p=0,433).

Tabelle 3.30: Zeitabstand zwischen Kontrastmittelgabe und Aufnahme des Schnittbildes [mm:ss]

Kontrastmittel	N	MW	S	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25	50	75
Gadovist®	14	19:57	03:57	15:49	30:43	16:22	19:34	21:43
Dotarem®	14	19:39	03:22	14:17	25:56	17:15	19:22	21:51

Legende

MW Mittelwert S Standardabweichung
 N Stichprobengröße

3.2.4 Relatives Enhancement-Volumen

Legende

EV	Linksventrikuläres Myokardvolumen mit infarkttypischem Delayed Enhancement	MW	Mittelwert
KI	Konfidenzintervall	R	Korrelationskoeffizient (nach Pearson)
MV	Gesamtes linksventrikuläres Myokardvolumen		

Insgesamt 14 von 19 Probanden konnten in die Endauswertung eingeschlossen werden. Analog zum ersten Arm wurde das Enhancement-Volumen mit der Software CMR42 aus der IR-GRE Sequenz 15 min post Kontrastmittelgabe von zwei unabhängigen, verblindeten Befundern bestimmt. Die durch Kombination der Messwerte beider Befunder innerhalb eines gemischt-linearen Modells geschätzten Verteilungsparameter und p-Werte auf Basis der F-Verteilung sind in **Tabelle 3.31** wiedergegeben. Hier zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungen.

Tabelle 3.31: Gemischt-Lineares Modell

	N = 14	MW	95%-KI	Differenz	95%-KI Differenz	p-Wert
MV (ml)	Gadovist®	137,3	119,6; 154,9	4,9	-1,8; 11,5	0,145
	Dotarem®	132,4	114,7; 150,04			
EV (ml)	Gadovist®	23,4	14,4; 32,5	1,4	-0,8; 3,5	0,201
	Dotarem®	22,1	13,0; 31,1			
EV/MV (%)	Gadovist®	15,9	10,5; 21,3	0,0	-1,3; 1,4	0,975
	Dotarem®	15,9	10,5; 21,3			

Die **Tabellen 3.32** und **3.33** geben die Rohdaten und Verteilungsparameter von Befunder 1 für Myokardvolumen, absolutes Enhancement-Volumen und den relativen Anteil des Enhancement-Volumens am Myokardvolumen wieder. Die Daten für Befunder 2 sind in den **Tabellen 3.34** und **3.35** angegeben. **Abbildung 3.8** zeigt die Messwerte von beiden Befundern für EV/MV als Boxplot.

Auch im zweiten Arm sind alle Volumen-Messwerte deutlich autokorreliert und zeigen insbesondere für EV/MV keine systematische Differenz. Für Befunder 2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im gemessenen Myokardvolumen.

Die Schwankungsbreite der Paardifferenzen für die EV/MV-Messwerte lässt sich aus den Bland-Altman-Plots in **Abbildung 3.9** ablesen. Auch hier ist die Punktwolke eng um die Winkelhalbierende gruppiert, was eine gute Übereinstimmung der beiden Messungen signalisiert. Die intra-individuellen Differenzen schwanken bei beiden Befundern in einem Bereich von etwa $\pm 5-6$ Prozentpunkten um die mittlere Differenz und nehmen mit steigender Infarktgröße absolut leicht zu.

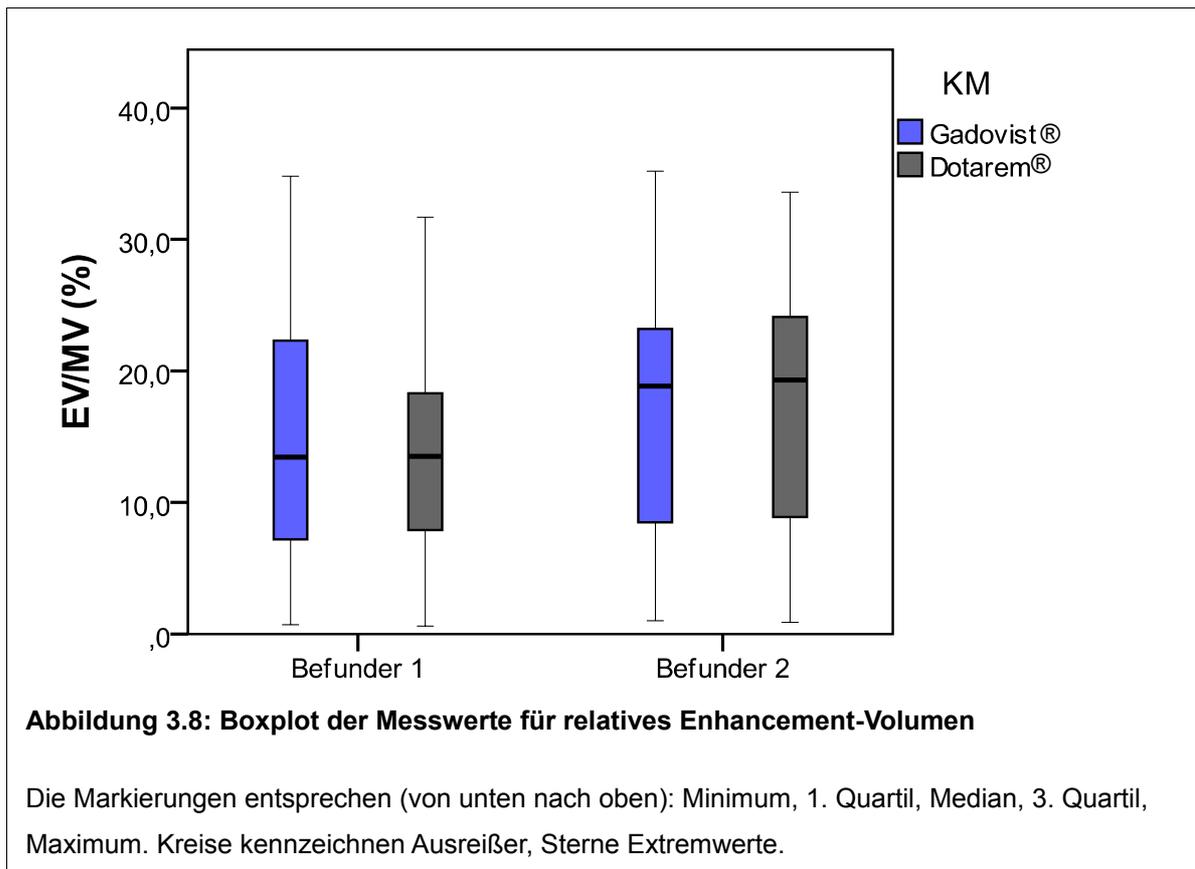


Tabelle 3.32: Messwerte für Myokard- und Enhancement-Volumen, Befunder 1

	MV (ml)			EV (ml)			EV/MV (%)		
	1	2	1-2	1	2	1-2	1	2	1-2
D101	108,9	123,6	-14,7	15,3	17,6	-2,3	14,0	14,2	-0,2
D103	218,9	199,7	19,2	40,6	36,3	4,3	18,6	18,2	0,4
D105	122,7	122,5	0,2	27,3	30,8	-3,5	22,3	25,1	-2,8
D106	155,6	139,4	16,2	54,1	44,2	9,9	34,8	31,7	3,1
D107	154,1	172,2	-18,1	12,0	12,8	-0,8	7,8	7,4	0,4
D108	147,7	124,2	23,5	11,5	15,9	-4,4	8,3	12,8	-4,5
D109	134,3	156,6	-22,3	17,3	19,2	-1,9	12,9	12,3	0,6
D110	94,3	111,6	-17,3	0,6	0,7	-0,1	0,7	0,6	0,1
D112	127,5	121,3	6,2	7,7	9,6	-1,9	6,0	7,9	-1,9
D113	187,1	180,0	7,1	44,3	33,0	11,3	23,7	18,3	5,4
D114	133,2	88,9	44,3	3,1	1,4	1,7	2,3	1,6	0,7
D115	173,7	163,6	10,1	46,0	37,3	8,7	26,5	22,8	3,7
D117	119,5	135,0	-15,5	20,5	21,7	-1,2	17,2	16,1	1,1
D119	119,3	130,4	-11,1	8,6	11,5	-2,9	7,2	8,9	-1,7

1 = Gadovist®, 2 = Dotarem®

Tabelle 3.33: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 1

N = 14		MW	95%-KI	R	Differenz	95% KI Differenz	p-Wert
MV (ml)	Gadovist®	142,6	124,5; 160,8	0,814	2,0	-9,3; 13,3	0,711
	Dotarem®	140,6	122,5; 158,8				
EV (ml)	Gadovist®	22,1	13,0; 31,2	0,973	1,2	-1,8; 4,2	0,404
	Dotarem®	20,9	11,7; 30,0				
EV/MV (%)	Gadovist®	14,5	9,0; 19,9	0,969	0,3	-1,2; 1,8	0,659
	Dotarem®	14,1	8,7; 19,6				

Tabelle 3.34: Messwerte für Myokard- und Enhancement-Volumen, Befunder 2

	MV (ml)			EV (ml)			EV/MV (%)		
	1	2	1-2	1	2	1-2	1	2	1-2
D101	106,7	98,7	8,0	23,4	19,8	3,6	21,9	20,0	1,9
D103	164,9	160,0	4,9	34,7	35,8	-1,1	21,1	22,4	-1,3
D105	112,2	122,9	-10,7	26,1	33,9	-7,8	23,2	27,6	-4,4
D106	162,0	136,1	25,9	57,1	45,8	11,3	35,2	33,6	1,6
D107	159,5	157,6	1,9	13,5	14,0	-0,5	8,5	8,9	-0,4
D108	104,5	101,3	3,2	16,7	17,2	-0,5	16,0	17,0	-1,0
D109	136,8	113,9	22,9	27,5	27,4	0,1	20,1	24,1	-4,0
D110	77,2	78,1	-0,9	0,7	0,7	0,0	1,0	0,9	0,1
D112	117,6	110,6	7,0	15,3	20,6	-5,3	13,0	18,6	-5,6
D113	191,6	175,5	16,1	53,6	39,6	14,0	28,0	22,6	5,4
D114	111,7	94,3	17,4	4,0	3,0	1,0	3,6	3,2	0,4
D115	181,8	168,5	13,3	47,5	42,1	5,4	26,1	25,0	1,1
D117	110,9	109,0	1,9	19,5	17,2	2,3	17,6	15,8	1,8
D119	108,8	110,9	-2,1	7,7	8,5	-0,8	7,1	7,7	-0,6

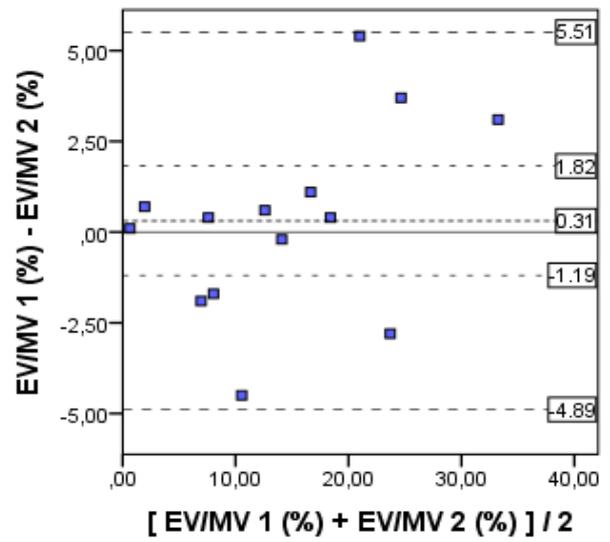
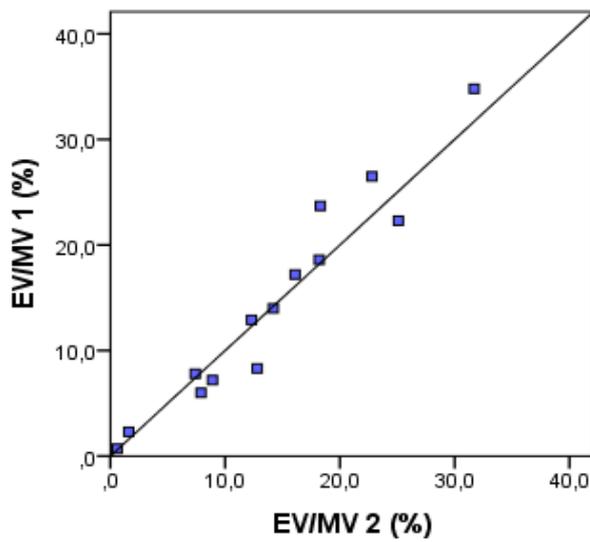
1 = Gadovist®, 2 = Dotarem®

Tabelle 3.35: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 2

N = 14		MW	95%-KI	R	Differenz	95% KI Differenz	p-Wert
MV (ml)	Gadovist®	131,9	113,8; 150,0	0,956	7,8	1,7; 13,7	0,014 *
	Dotarem®	124,1	106,0; 142,2				
EV (ml)	Gadovist®	24,8	15,7; 33,9	0,957	1,6	-1,8; 4,9	0,332
	Dotarem®	23,3	14,1; 32,4				
EV/MV (%)	Gadovist®	17,3	11,9; 22,7	0,956	-0,4	-2,0; 1,3	0,651
	Dotarem®	17,7	12,2; 23,1				

* Signifikant

Befunder 1



Befunder 2

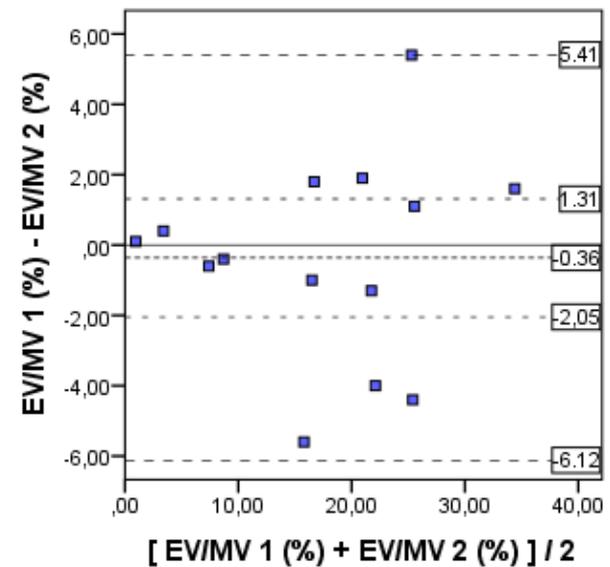
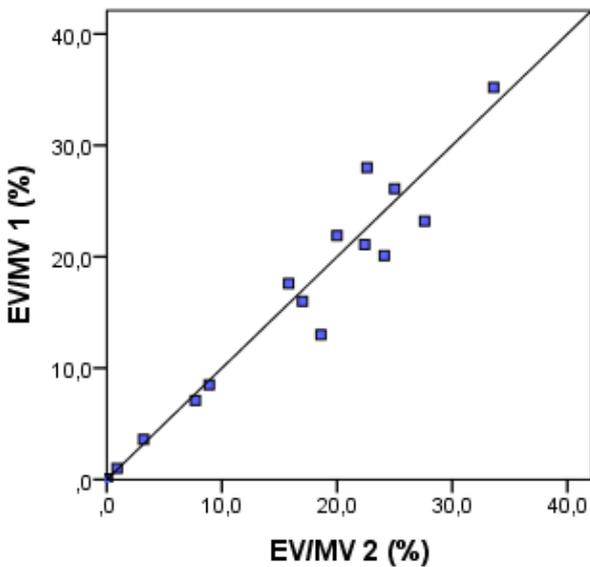


Abbildung 3.9: Bland-Altman-Plot des relativen Enhancements EV/MV in %.

Links: Gadovist® (1) vs. Dotarem® (2). Rechts: Intra-individuelle Differenz in Prozentpunkten vs. mittlere Infarktgröße. Gestrichelte Linien von innen nach außen: Mittelwert, 95%-KI für Mittelwert, 2-Sigma-Intervall.

3.2.5 Signal-to-Noise-Ratio (SNR) und Contrast-to-Noise-Ratio (CNR)

Abkürzungen

CNR E-L	Contrast-to-Noise-Ratio von Enhancement zu Lumen	R	Korrelationskoeffizient (nach Pearson)
CNR E-M	Contrast-to-Noise-Ratio von Enhancement zu Myokard	SNR E	Signal-to-Noise-Ratio des Delayed Enhancements
KI	Konfidenzintervall	SNR L	Signal-to-Noise-Ratio des Lumens
MW	Mittelwert	SNR M	Signal-to-Noise-Ratio des gesunden Myokards

Bei 14 Probanden war eine Bestimmung der SNR von Myokard, Enhancement und Lumen sowie der CNR von Enhancement zu Myokard und Enhancement zu Lumen möglich. Die Analyse der Daten beider Befunder im gemischt-linearen Modell findet sich in **Tabelle 3.36**. Hier fällt eine signifikant niedrigere SNR des Lumens und eine deutlich höhere CNR von Enhancement zu Lumen bei den Messungen mit Gadovist® im Vergleich zu den Messungen mit Dotarem® auf.

Tabelle 3.36: Gemischt-Lineares Modell

		N = 14	MW	95%-KI	Differenz	95%-KI Differenz	p-Wert
SNR M	Gadovist®		4,3	3,4; 5,3	-0,5	-1,7; 0,6	0,360
	Dotarem®		4,9	3,9; 5,8			
SNR E	Gadovist®		48,4	35,0; 61,9	-1,7	-8,7; 5,3	0,620
	Dotarem®		50,1	36,7; 63,5			
SNR L	Gadovist®		35,7	26,3; 45,1	-7,7	-14,5; -0,8	0,025 *
	Dotarem®		43,3	34,0; 53,7			
CNR E-M	Gadovist®		44,1	31,2; 57,0	-1,2	-7,6; 5,3	0,718
	Dotarem®		45,2	32,4; 58,1			
CNR E-L	Gadovist®		12,7	2,6; 22,8	6,0	1,5; 10,5	0,009 **
	Dotarem®		6,8	-3,4; 16,9			

* Signifikant, ** hoch signifikant

Die Rohdaten und Verteilungsparameter der gemessenen SNRs und CNRs von Befunder 1 sind in den **Tabellen 3.37** und **3.38** aufgelistet und als Boxplot in den **Abbildungen 3.10** und **3.11** dargestellt. Die entsprechenden Daten von Befunder 2 finden sich in den **Tabellen 3.39** und **3.40** sowie den **Abbildungen 3.12** und **3.13**. In

den Messwerten beider Befunder liegt bei den Messungen mit Gadovist® die SNR des Lumens niedriger und die CNR von Enhancement zu Lumen höher als bei den Messungen mit Dotarem®. Statistisch signifikant ist der Unterschied hier nur für die CNR von Enhancement zu Lumen bei Befunder 1. Außerdem findet sich bei Befunder 1 ein statistisch signifikanter, jedoch klinisch unbedeutender Unterschied in der SNR des Myokards zwischen beiden Kontrastmitteln.

Tabelle 3.37: Messwerte für SNR und CNR, Befunder 1

	SNR M		SNR E		SNR L		CNR E-M		CNR E-L	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
D101	4,4	5,0	124,7	89,3	64,2	51,7	120,3	84,3	60,6	37,6
D103	2,9	4,4	34,3	39,4	23,3	36,9	31,3	35,0	10,9	2,6
D105	9,8	5,7	97,0	48,3	55,3	31,3	87,2	42,5	41,8	17,0
D106	4,4	4,9	39,3	26,9	30,1	21,9	34,9	21,9	9,2	5,0
D107	2,3	7,8	38,3	48,2	19,7	65,5	36,0	40,4	18,6	-17,3
D108	7,1	7,1	37,8	39,1	29,5	44,3	30,7	32,0	8,4	-5,2
D109	2,0	5,2	33,3	58,6	14,8	35,2	31,3	53,3	18,4	23,3
D110	4,8	5,2	56,0	65,8	71,2	78,8	51,2	60,6	-15,2	-13,0
D112	3,1	8,7	17,0	37,4	17,9	42,7	13,9	28,7	-0,9	-5,3
D113	6,5	8,0	47,8	37,5	44,7	39,2	41,4	29,5	3,1	-1,6
D114	2,9	7,3	28,0	55,5	22,4	60,0	25,1	48,2	5,6	-4,5
D115	5,6	6,7	48,8	62,5	27,5	45,2	43,3	55,7	21,4	17,3
D117	3,1	4,7	48,6	56,4	41,6	36,7	45,5	51,7	7,1	19,7
D119	2,4	3,1	33,3	24,5	31,1	31,4	31,0	21,4	2,3	-6,9

1 = Gadovist®, 2 = Dotarem®

Tabelle 3.38: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 1

		N = 14	MW	95%-KI	R	Differenz	95%-KI Differenz	p-Wert	
SNR M	Gadovist®	4,4	3,1; 5,6	0,183	-1,6	-3,1; -0,2	0,030	*	
	Dotarem®	6,0	4,8; 7,2						
SNR E	Gadovist®	48,9	34,8; 63,0	0,642	-0,4	-13,0; 12,3	0,952		
	Dotarem®	49,2	35,1; 63,4						
SNR L	Gadovist®	35,2	24,8; 45,6	0,295	-9,1	-20,4; 2,2	0,106		
	Dotarem®	44,3	34,0; 54,7						
CNR E-M	Gadovist®	44,5	31,0; 58,0	0,687	1,3	-10,3; 12,8	0,817		
	Dotarem®	43,2	29,8; 56,7						
CNR E-L	Gadovist®	13,6	3,2; 24,1	0,745	8,7	1,5; 16,0	0,022	*	
	Dotarem®	4,9	-5,6; 15,4						

* Signifikant, ** hoch signifikant

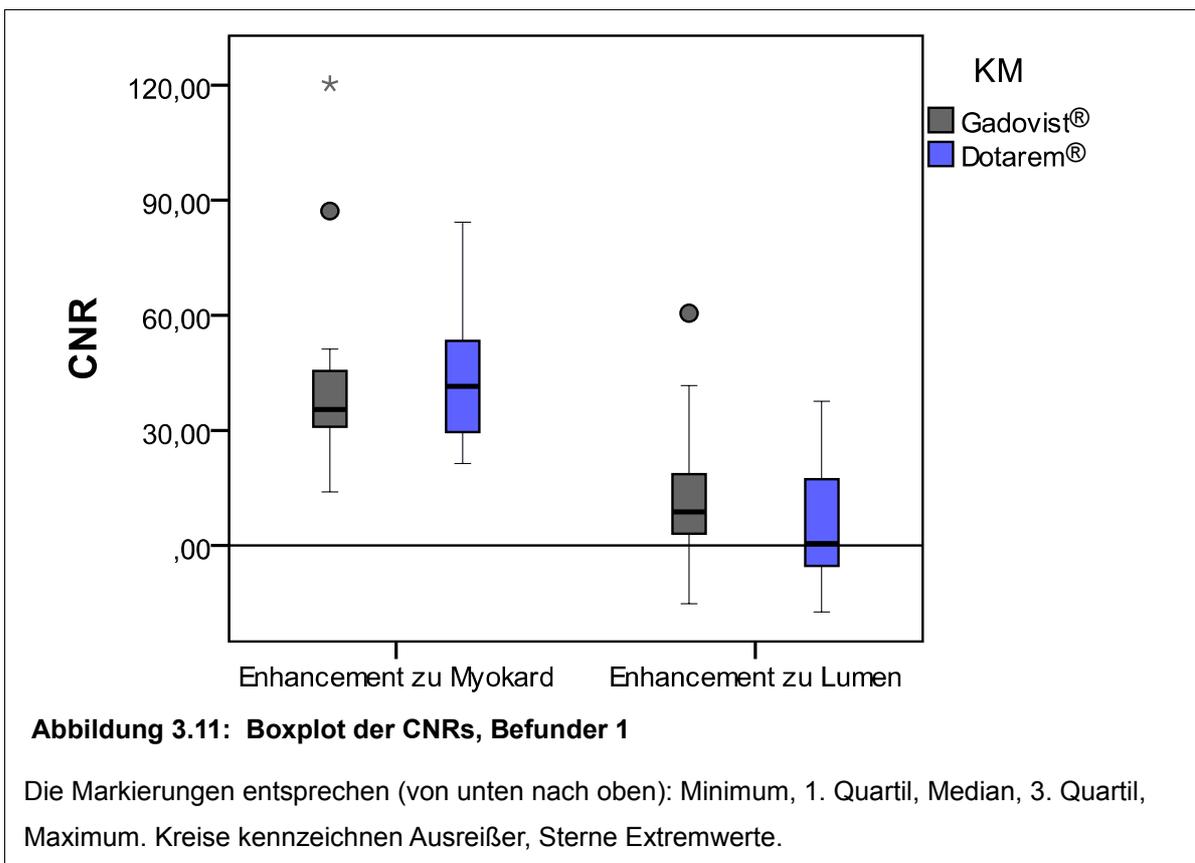
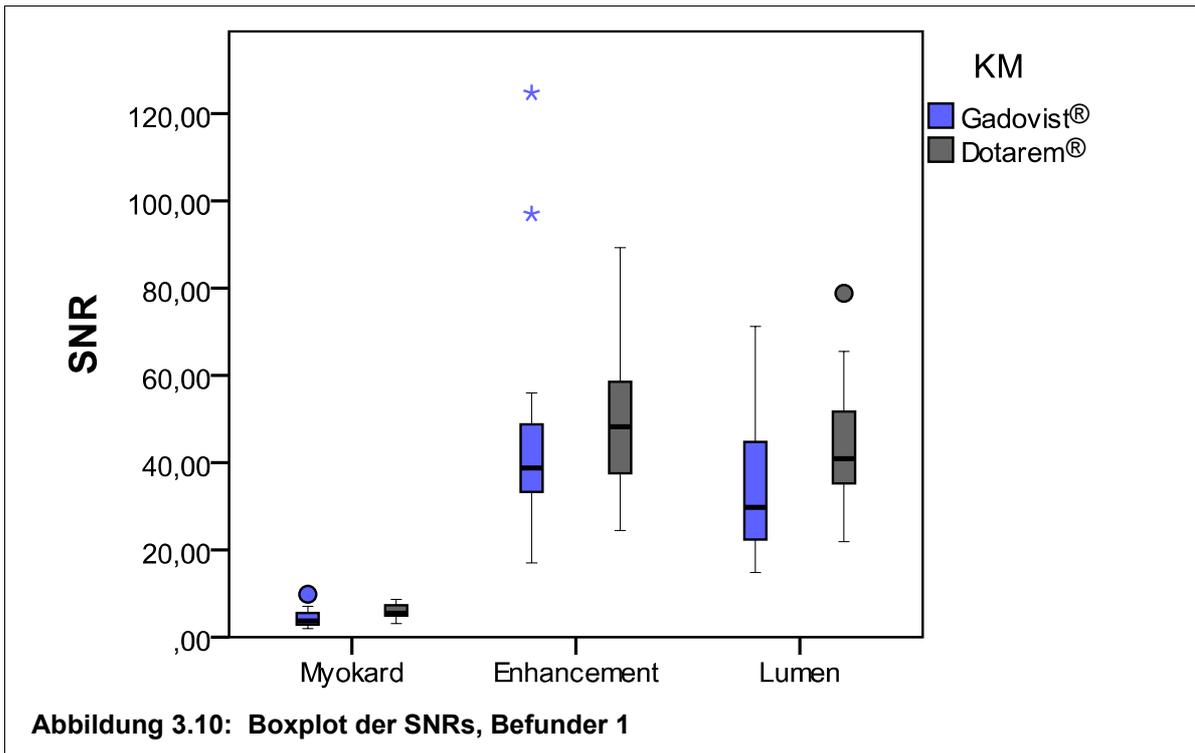


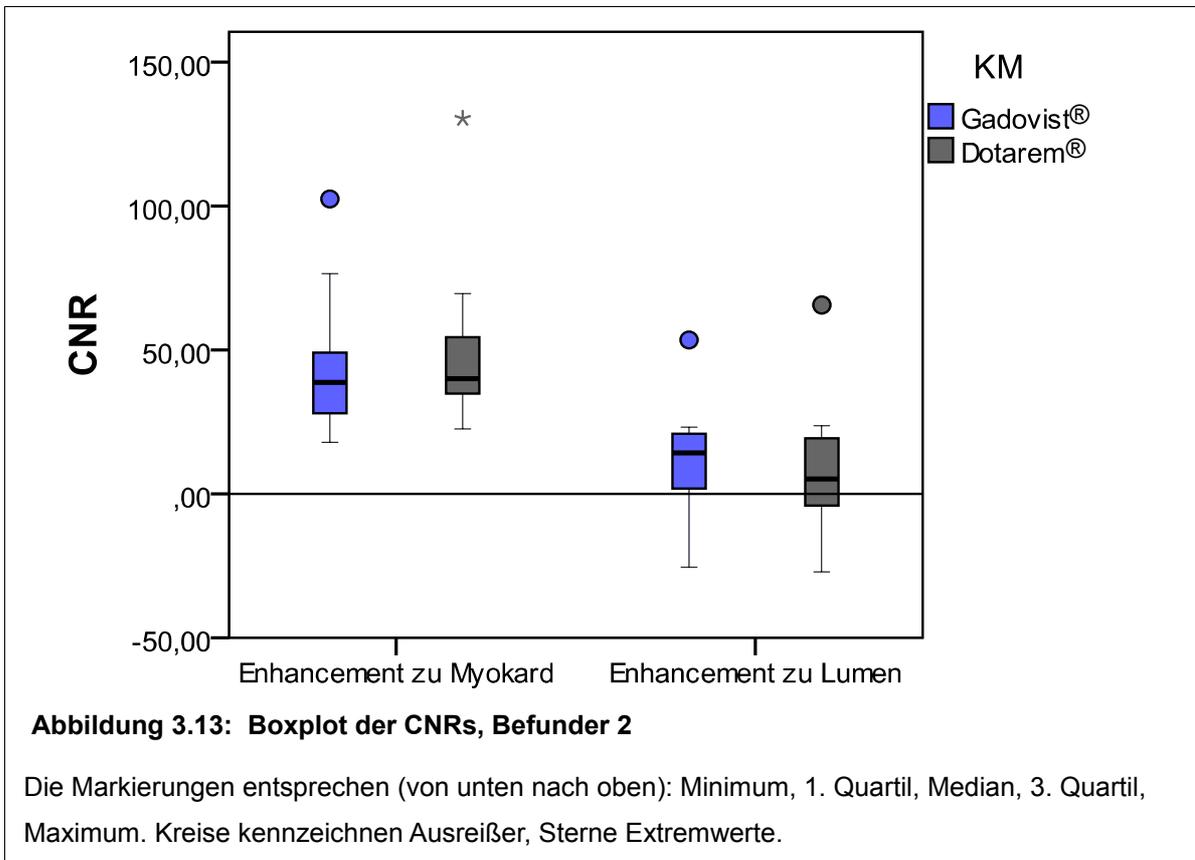
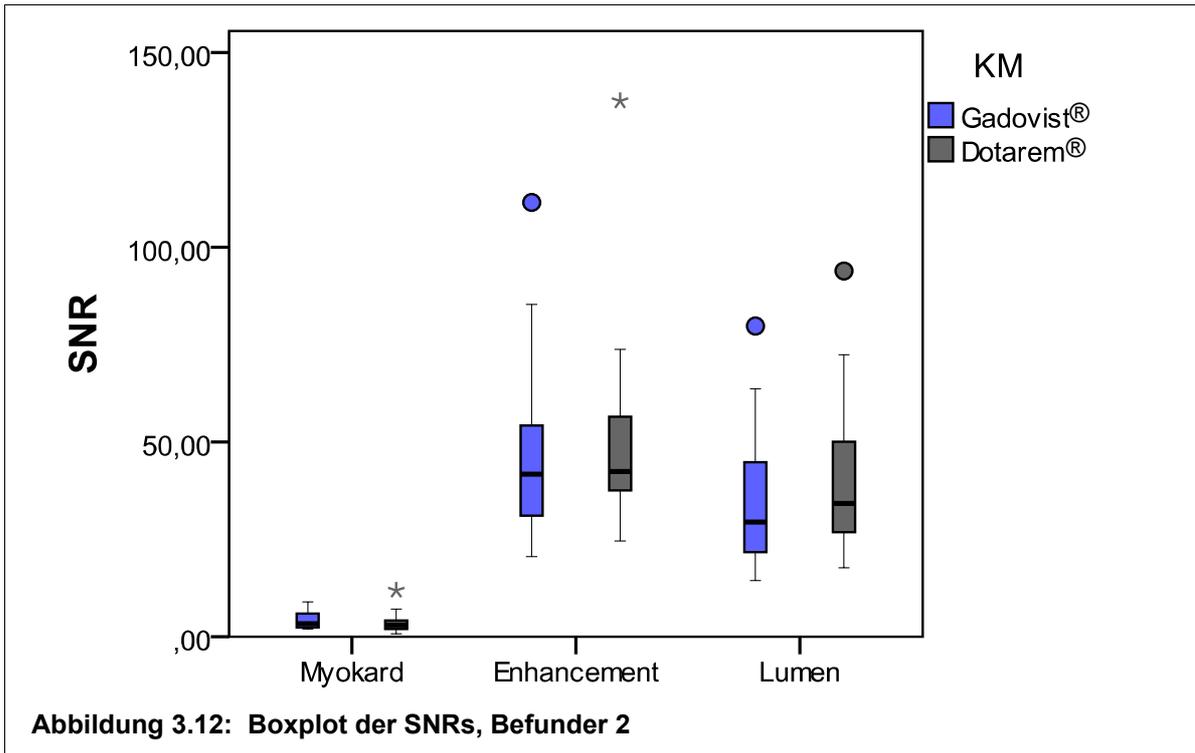
Tabelle 3.39: Messwerte für SNR und CNR, Befunder 2

	SNR M		SNR E		SNR L		CNR E-M		CNR E-L	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
D101	9,0	7,1	111,5	137,6	58,0	71,9	102,5	130,5	53,5	65,6
D103	4,8	3,1	25,5	37,9	23,6	42,0	20,7	34,9	1,9	-4,1
D105	8,8	4,2	85,3	73,8	63,6	50,1	76,5	69,6	21,7	23,7
D106	5,9	4,0	64,4	49,9	43,5	26,8	58,5	45,9	20,9	23,1
D107	3,1	2,0	31,1	56,5	16,6	72,4	28,0	54,5	14,5	-15,9
D108	2,9	1,9	52,0	37,5	38,1	35,1	49,1	35,7	13,9	2,5
D109	2,1	2,8	32,8	38,7	14,4	25,2	30,7	35,9	18,3	13,5
D110	6,3	11,9	54,2	66,8	79,8	93,9	47,9	54,9	-25,6	-27,1
D112	2,0	5,1	34,5	27,6	18,6	33,4	32,5	22,6	15,9	-5,7
D113	2,6	1,4	20,6	24,6	21,8	20,1	18,0	23,1	-1,2	4,4
D114	2,4	2,9	28,9	38,3	24,9	33,2	26,4	35,4	4,0	5,1
D115	4,2	3,3	47,2	49,7	23,9	30,4	43,0	46,4	23,3	19,3
D117	2,4	0,7	42,7	28,4	34,0	17,7	40,4	27,7	8,7	10,7
D119	3,6	2,0	40,7	46,1	44,8	40,9	37,1	44,1	-4,1	5,2

1 = Gadovist®, 2 = Dotarem®

Tabelle 3.40: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 2

	N = 14	MW	95%-KI	R	Differenz	95%-KI Differenz	p-Wert
		SNR M	Gadovist®	4,3	3,0; 5,5	0,575	0,6
	Dotarem®	3,7	2,5; 5,0				
SNR E	Gadovist®	47,9	33,8; 62,1	0,877	-3,0	-11,0; 5,0	0,431
	Dotarem®	51,0	36,8; 65,1				
SNR L	Gadovist®	36,1	25,7; 46,5	0,616	-6,2	-17,0; 4,5	0,231
	Dotarem®	42,4	32,0; 52,7				
CNR E-M	Gadovist®	43,7	30,2; 57,2	0,868	-3,6	-11,4; 4,3	0,344
	Dotarem®	47,2	33,7; 60,7				
CNR E-L	Gadovist®	11,8	1,4; 22,3	0,849	3,2	-3,4; 9,9	0,312
	Dotarem®	8,6	-1,9; 19,1				



3.2.6 T1-Relaxationszeiten

Analog zum ersten Arm (vgl. **Kapitel 3.1.6** auf **Seite 72**) wurden im zweiten Arm die T1-Relaxationszeiten von Infarkt, Myokard und Lumen über einen Zeitraum von ca. 35 Minuten ab Kontrastmittelgabe bestimmt und in Zeitgruppen eingeteilt (**Tabelle 3.41**). Dies war im zweiten Arm bei den Untersuchungen von insgesamt 11 Probanden möglich.

Tabelle 3.41: TI-Scout-Bildgebungen nach Zeitgruppe

		Zeitgruppe					
		0-3 min	3-6 min	6-9 min	9-12 min	12-15 min	25-35 min
D103	Gadovist®	1	1	1	2	1	1
	Dotarem®	1	2	1	2	1	3
D105	Gadovist®	1	2	1	2	2	2
	Dotarem®	1	1	2	2	1	4
D106	Gadovist®	1	2	2	2	2	3
	Dotarem®	1	1	2	1	1	2
D107	Gadovist®	1	3	3	2	1	1
	Dotarem®	1	2	2	1	1	3
D108	Gadovist®	1	1	2	2	1	1
	Dotarem®	1	2	2	1	1	1
D109	Gadovist®	1	1	1	1	2	3
	Dotarem®	1	2	1	2	2	3
D112	Gadovist®	1	0	1	1	0	2
	Dotarem®	1	0	1	1	1	1
D113	Gadovist®	1	1	2	0	0	0
	Dotarem®	1	1	2	1	1	2
D115	Gadovist®	1	2	1	1	1	3
	Dotarem®	1	2	1	1	1	3
D117	Gadovist®	1	1	1	2	1	2
	Dotarem®	1	2	1	2	1	1
D119	Gadovist®	1	1	2	1	2	1
	Dotarem®	1	2	2	1	2	2
	Gültige Paare	11	10	11	10	9	10

Ungültige Paare durchgestrichen

Die mittleren T1-Relaxationszeiten (+- Standardabweichung) des zweiten Armes sind in **Tabelle 3.42** angegeben. Ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergab zu keiner der untersuchten Zeiten signifikante (auf dem Niveau von $\alpha=0,05$) intra-individuelle Unterschiede in den T1-Relaxationszeiten von Infarkt, Myokard und Lumen zwischen

den Untersuchungen mit Gadovist® und Dotarem®. Eine anschauliche graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der T1-Relaxationszeiten nach Kontrastmittelgabe findet sich in **Abbildung 3.14**.

Tabelle 3.42: Mittlere T1-Relaxationszeiten [ms] nach Kontrastmittelgabe

		Zeitgruppe					
		0-3 min	3-6 min	6-9 min	9-12 min	12-15 min	25-35 min
	N	11	10	11	10	9	10
T1 Infarkt [ms]	Gadovist®	200 +- 45	205 +- 35	220 +- 30	230 +- 25	240 +- 30	300 +- 50
	Dotarem®	180 +- 25	195 +- 25	210 +- 30	225 +- 45	235 +- 30	290 +- 30
	Differenz	20 +- 45	10 +- 35	10 +- 40	5 +- 45	5 +- 35	5 +- 35
	p-Wert (2-seitig) ^a	0,182	0,646	0,477	0,646	0,575	0,646
T1 Myokard [ms]	Gadovist®	255 +- 45	310 +- 35	350 +- 40	385 +- 45	395 +- 55	460 +- 60
	Dotarem®	235 +- 40	325 +- 30	360 +- 20	385 +- 30	400 +- 25	460 +- 25
	Differenz	20 +- 45	-15 +- 35	-10 +- 40	0 +- 45	0 +- 45	-5 +- 50
	p-Wert (2-seitig) ^a	0,182	0,333	0,859	0,285	0,678	0,241
T1 Lumen [ms]	Gadovist®	135 +- 30	200 +- 25	240 +- 20	270 +- 22	290 +- 25	365 +- 35
	Dotarem®	125 +- 25	200 +- 20	230 +- 20	260 +- 20	280 +- 25	355 +- 25
	Differenz	10 +- 30	0 +- 30	5 +- 20	10 +- 20	10 +- 20	10 +- 25
	p-Wert (2-seitig) ^a	0,328	0,878	0,328	0,139	0,214	0,169
T1 Infarkt [ms] – T1 Myokard [ms]	Gadovist®	-55 +- 30	-105 +- 25	-130 +- 45	-155 +- 40	-160 +- 40	-160 +- 50
	Dotarem®	-55 +- 35	-125 +- 20	-145 +- 25	-160 +- 25	-165 +- 25	-170 +- 25
	Differenz	0 +- 35	25 +- 30	15 +- 55	5 +- 55	5 +- 55	5 +- 45
	p-Wert (2-seitig) ^a	0,929	0,059	0,286	0,799	0,767	0,799
T1 Infarkt [ms] – T1 Lumen [ms]	Gadovist®	65 +- 30	5 +- 20	-20 +- 25	-40 +- 20	-50 +- 25	-65 +- 40
	Dotarem®	55 +- 25	-5 +- 20	-25 +- 25	-40 +- 40	-45 +- 30	-65 +- 40
	Differenz	10 +- 35	10 +- 30	5 +- 35	-5 +- 45	-5 +- 45	-10 +- 35
	p-Wert (2-seitig) ^a	0,350	0,333	0,722	0,508	0,678	0,575

Relaxationszeiten in Schritten von 5 Millisekunden. ^aWilcoxon-Signed-Rank-Test

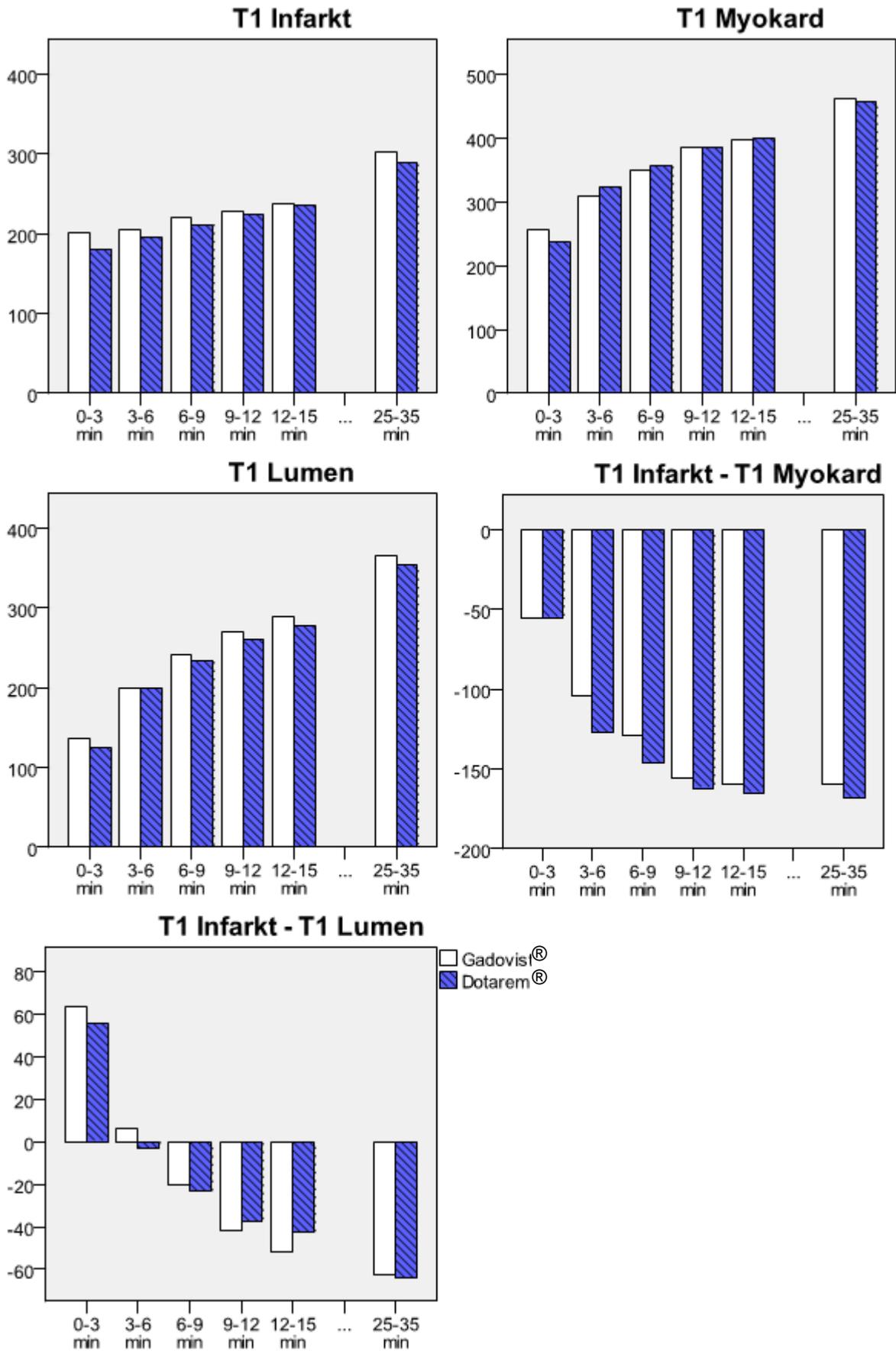


Abbildung 3.14: T1-Relaxationszeiten von Infarkt, Myokard und Lumen im Zeitverlauf

4 Diskussion

In der ISI-2009LGE-Studie wurde untersucht, inwiefern sich Gadovist® in relaxivitätsadaptierter Dosis von Magnevist® und Dotarem® hinsichtlich der Visualisierung myokardialer Infarktfolgen unterscheidet. Das Studien-Design entspricht einem intra-individuellen, randomisierten Cross-Over-Vergleich und besteht aus zwei getrennt ausgewerteten Armen. Dazu erhielten 40 Probanden mit stattgehabtem (mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss) Myokardinfarkt je zwei Kontrastmittelverstärkte Delayed-Enhancement MRTs des Herzens im Abstand von 2-30 Tagen. 21 Probanden erhielten Gadovist® und Magnevist® in randomisierter Reihenfolge (erster Arm), 19 Probanden erhielten Gadovist® und Dotarem® in randomisierter Reihenfolge (zweiter Arm).

4.1 Zusammensetzung der Studienpopulation

Die Probanden entsprachen in Alter, Gewicht und Begleiterkrankungen in etwa der Bandbreite der im klinischen Alltag zu Delayed Enhancement Untersuchungen überwiesenen Patienten. Es fällt allerdings ein deutlicher Überhang männlicher Probanden auf. Dies ist vermutlich auf mehrere Gründe zurückzuführen. Erstens wird bei Männern häufiger als bei Frauen ein Herzinfarkt diagnostiziert.¹⁰⁷ Zweitens wurden prämenopausale Frauen von der Studie ausgeschlossen. Drittens leiden Frauen häufiger als Männer unter dem Ausschlusskriterium Niereninsuffizienz als Begleiterkrankung bei einem Herzinfarkt.¹⁰⁸ Auch auf Patientenskollektive mit anderer ethnischer Zusammensetzung oder Begleiterkrankungen, die unter die Ausschlusskriterien unserer Studie fielen, sind unsere Ergebnisse nur eingeschränkt übertragbar. Während nicht zu erwarten ist, dass Geschlecht oder Ethnie einen selektiven Einfluss auf den Bias oder die Genauigkeit der Untersuchung mit Gadovist® haben, könnte dies bei eingeschränkter Nierenfunktion durchaus der Fall sein. Es wäre zum Beispiel denkbar, dass sich die Pharmakokinetik der Kontrastmittel in niereninsuffizienten, nicht jedoch in nierengesunden Patienten unterscheidet, da die Ausscheidung der Kontrastmittel ausschließlich renal erfolgt. Die Plasmahalbwertszeiten der verwendeten Kontrastmittel liegen bei nierengesunden Patienten im Bereich von 90-120 Minuten.^{49, 82, 84} Ein Einfluss der Nierenfunktion auf die

Untersuchungsergebnisse während unseres Beobachtungszeitraums von 0-35 Minuten nach Kontrastmittelgabe ist möglich, wenngleich vermutlich gering.

4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.2.1 Infarktgröße

4.2.1.1 Myokardvolumen

Für die Bestimmung des Myokardvolumens ist die Erkennung der Epi- und Endokardgrenzen entscheidend. Dies ist in der IR-GRE-Bildgebung in der Regel sowohl vor wie auch nach Kontrastmittelgabe problemlos möglich und ein Einfluss des Kontrastmittels auf die Messwerte unwahrscheinlich. Für die individuelle Berechnung des relativen Enhancement-Volumens ist die Bestimmung des Myokardvolumens jedoch notwendig. Die Mittelwerte der Messungen mit Gadovist® und Magnevist® im ersten Arm betragen 137,2 ml [121.2; 153.3] und 137,6 ml [121.5; 153.6], mit Gadovist® und Dotarem® im zweiten Arm 137,3 ml [119,6; 154,9] und 132,4 ml [114,7; 150,0]. Wie erwartet, unterschieden sich die Werte im Mittel klinisch und statistisch nicht signifikant (-0,4 ml [-6,4; 5,6], p-Wert: 0,894 und 4,9 ml [-1,8; 11,5], p-Wert: 0,145).

4.2.1.2 Enhancement-Volumen

Die absoluten Enhancement-Volumina betragen im Mittel im ersten Arm mit Gadovist® 23,7 ml [13.6; 33.7] und mit Magnevist® ebenfalls 23,7 ml [13.7; 33.8], im zweiten Arm mit Gadovist® 23,4 ml [14,4; 32,5] und mit Dotarem® 22,1 ml [13,0; 31,1]. Die Unterschiede waren in beiden Armen statistisch nicht signifikant (-0,1 ml [-2,4; 2,3], p-Wert: 0,938 und 1,4 ml [-0,8; 3,5], p-Wert: 0,201).

4.2.1.3 Relatives Enhancement

Die primäre Untersuchungsvariable der Studie ist das relative Infarktvolume in Prozent des gesamten linksventrikulären Volumens. Im ersten Arm lagen die mittleren relativen Infarktvolume für Gadovist® bei 16,1 % [9.8; 22.5] und für Magnevist® ebenfalls bei 16,1 % [9.7; 22.5]; die Differenz von 0,1 % [-1,1; 1,2] war statistisch nicht signifikant (p-Wert: 0,934). Auch im zweiten Arm waren die mittleren relativen Infarktvolume mit 15,9 ml [10,5; 21,3] für Gadovist® und 15,9 % [10,5, 21,3] für Dotarem® bei einer

mittleren Differenz von 0,0 % [-1,3; 1,4] statistisch nicht signifikant verschieden (p-Wert: 0,975).

Ein systematischer Unterschied in der relativen Infarktgrößenbestimmung zwischen Gadovist® und Magnevist® von mehr als 1,2 Prozentpunkten und zwischen Gadovist® und Dotarem® von mehr als 1,4 Prozentpunkten ist somit unwahrscheinlich. Um diese systematische Differenz schwanken die einzelnen gemessenen Differenzen zufällig aufgrund von Messungenauigkeiten. Es fällt, besonders im zweiten Arm, ein leichter Anstieg der absoluten Differenzen mit zunehmendem Infarktvolumen auf. Setzt man allerdings die Differenz zur Infarktgröße in Relation (nicht abgebildet), so nimmt diese relative Differenz mit steigender Infarktgröße ab. Aus unseren Daten ergibt sich für Gadovist® vs. Magnevist® ein 2-Sigma-Bereich (Coefficient of Repeatability) von etwa +-3-4 Prozentpunkten und für Gadovist® vs. Dotarem® von etwa +-5-6 Prozentpunkten, innerhalb dessen die gemessenen Differenzen um die systematische (i.e. mittlere) Differenz schwanken. Diese Werte liegen in der Größenordnung der Reproduzierbarkeit von Infarktgrößenbestimmungen im MRT, wie sie von Bülow et al. 2005 (ca. $+6\text{cm}^3$ absolutes Enhancement) und Marhold et al. 2002 ($+2,4\%$ relatives Enhancement) beschrieben wurden.^{77, 109} Daraus lässt sich folgern, dass die zufälligen Differenzen hauptsächlich durch die inhärente Ungenauigkeit der Messmethode und nur unwesentlich durch den Wechsel des Kontrastmittels erklärt werden.

4.2.2 Signal-to-Noise-Ratio (SNR) und Contrast-to-Noise-Ratio (CNR)

Die SNR als dimensionslose Größe misst das Verhältnis von Signal zu Hintergrundrauschen. Die CNR, eine Messgröße für den Kontrast zwischen zwei Geweben, berechnet sich aus der Differenz ihrer SNRs. Eine intra-individuelle Autokorrelation ist bei den SNR- und CNR-Messwerten nicht in gleichem Maße zu erwarten wie bei den Infarktgrößen-Meßwerten, da probandenbezogene Faktoren hier eine kleinere Rolle spielen. Wichtiger als die intra-individuelle Korrelation ist, dass die Werte konstant in einem Bereich liegen, der eine gute Differenzierung ermöglicht. Für die Infarktgrößenbestimmung mittels Delayed-Enhancement-Bildgebung ist primär der Kontrast von infarziertem zu gesundem Myokard entscheidend. Von handelsüblicher Software wird Delayed Enhancement als Erhöhung der Signalintensität um mehrere Standardabweichungen (der Faktor ist variabel, üblich sind 3 oder 5) gegenüber

gesundem Myokard erkannt. Zudem ist ein guter Kontrast beider Gewebe zum Ventrikellumen für die Bestimmung der Endokardkontur wünschenswert. Gerade die Abgrenzung von infarziertem Myokard zu Lumen ist in der DE-Bildgebung jedoch – wie unsere Ergebnisse zeigen – oft schwierig und nur durch den Vergleich mit nativen Aufnahmen zweifelsfrei möglich.

4.2.2.1 SNR Myokard (gesundes Myokard)

Die SNR von gesundem Myokard wurde durch den IR-Vorpuls genullt, weshalb gesundes Myokard in der IR-GRE-Bildgebung dunkel erscheint. Der Einfluss des Kontrastmittels auf die T1-Zeiten von gesundem und infarziertem Myokard zeigt sich allein in der SNR von infarziertem Myokard; die SNR von gesundem Myokard spiegelt lediglich den Erfolg der Signalunterdrückung wider. Dies ist in beiden Armen gelungen, wie die Werte für Gadovist® und Magnevist® aus dem ersten Arm (6,5 [3,8; 9,2], 6,8 [4,1; 9,5]), sowie Gadovist® und Dotarem® aus dem zweiten Arm (4,3 [3,4; 5,3], 4,9 [3,9; 5,8]) zeigen. Die absoluten Werte haben jedoch wenig Aussagekraft und dienen lediglich der Berechnung der CNR von gesundem zu infarziertem Myokard.

4.2.2.2 SNR Enhancement (infarziertes Myokard)

Infarziertes Myokard besitzt durch die Kontrastmittelanreicherung eine kürzere T1-Zeit als gesundes Myokard, wodurch es in der IR-GRE Bildgebung hell erscheint. Eine hohe SNR von infarziertem Myokard spiegelt primär den Erfolg der Kontrastmittelwirkung wider. Sie lag im ersten Arm für Gadovist® und Magnevist® bei jeweils 46,5 [34,6; 58,4] und 47,4 [35,5; 58,3], im zweiten Arm für Gadovist® und Dotarem® bei jeweils 48,4 [35,0; 61,9] und 50,1 [36,7; 63,5]. Der Unterschied ist weder im ersten (-1,0 [-14,5; 12,6], p-Wert: 0,883), noch im zweiten Arm (-1,7 [-8,7; 5,3], p-Wert: 0,620) statistisch oder klinisch signifikant. Die breiten Konfidenzintervalle als Folge der großen intra- wie interindividuellen Streuung zeigen allerdings, dass ein klinisch durchaus relevanter Unterschied aufgrund der geringen Fallzahl nicht ausgeschlossen werden kann.

4.2.2.3 SNR Lumen (Ventrikellumen)

Blut besitzt in nativer Bildgebung eine längere T1-Zeit als gesundes Myokard. Durch die intravenöse Applikation extrazellulärer Kontrastmittel kehrt sich dies um. Das Ventrikellumen erscheint in Delayed-Enhancement-IR-GRE-Bildgebungen daher hell,

was eine Abgrenzung zu infarziertem Myokard erschwert, welches hier ebenfalls hell erscheint. Die Relaxivität des Kontrastmittels in Blut kann sich dabei von seiner Relaxivität im Extravasalraum durch Interaktionen mit Plasmaproteinen (hauptsächlich Albumin) unterscheiden, abhängig von den chemischen und biochemischen Eigenschaften des Kontrastmittels. Unterschiede in der SNR des Lumens zwischen den verwendeten Kontrastmitteln sind daher denkbar und besitzen einen direkten Einfluss auf die Bildqualität. In beiden Armen fand sich eine niedrigere SNR des Lumens bei den Untersuchungen mit Gadovist® (erster Arm: 40,2 [28,9; 51,6] und 46,6 [35,3; 58,0], zweiter Arm: 35,7 [26,3; 45,1] und 43,3 [34,0; 52,7]). Der Unterschied zwischen Gadovist® und Magnevist® war statistisch nicht signifikant (-6,4 [-21,7; 8,9], p-Wert: 0,387). Der Unterschied zwischen Gadovist® und Dotarem® war statistisch signifikant (-7,7 [-14,5; -0,8], p-Wert: 0,025). Hierauf wird in der Beurteilung der Ergebnisse weiter eingegangen.

4.2.2.4 CNR Enhancement zu Myokard (SNR-Differenz von infarziertem zu gesundem Myokard)

Die SNR-Differenz von infarziertem zu gesundem Myokard ist die Grundlage der Infarktgrößenbestimmung. Da in der verwendeten IR-GRE-Bildgebung die SNR von gesundem Myokard genullt wurde, bietet die CNR von infarziertem zu gesundem Myokard wenig Zusatzinformationen gegenüber der reinen SNR von infarziertem Myokard. Der Vollständigkeit halber ist sie mit angegeben. Die Werte für Gadovist® und Magnevist® im ersten Arm (40,0 [30,3; 49,7], 40,6 [30,9; 50,3]) sowie für Gadovist® und Dotarem® im zweiten Arm (44,1 [31,2; 57,0], 45,2 [32,4; 58,1]) folgten denn auch im Trend der SNR von Enhancement und unterschieden sich in beiden Armen klinisch und statistisch nicht signifikant (-0,6 [-11,1; 9,6], p-Wert: 0,904 und -1,2 [-7,6; 5,3], p-Wert: 0,718). Bei einer relaxivitätsadaptierten Dosis äquivalent zu 0,2 mmol Gd / kg (Double-Dose) Magnevist® liegt die mittlere CNR somit für alle Kontrastmittel in einem Bereich, der eine einwandfreie Abgrenzung von infarziertem zu nicht infarziertem Myokard erlaubt. Oft werden Delayed-Enhancement-Untersuchungen jedoch mit nur 0,1 mmol Gd / kg (Single-Dose) durchgeführt. Ob sich die Ergebnisse auch auf geringere Kontrastmitteldosen übertragen lassen, sollte durch weitere Forschung geklärt werden.

4.2.2.5 CNR Enhancement zu Lumen (SNR-Differenz von infarziertem Myokard zu Ventrikellumen)

Durch die relaxivierende Wirkung des Kontrastmittels erreichen die ursprünglich verschiedenen SNRs von infarziertem Myokard und Ventrikellumen oft ähnliche Werte, wobei selbst kleine Unterschiede die Erkennbarkeit der Endokardkontur entscheidend verbessern. In beiden Armen schnitt Gadovist® in der CNR von infarziertem Myokard zu Ventrikellumen besser als die Vergleichssubstanzen ab (Gadovist® vs. Magnevist®: 6,22 [-1,49; 13,94] und 0,78 [-6,94; 8,49], Gadovist® vs. Dotarem®: 12,7 [2,6; 22,8] und 6,8 [-3,4; 16,9]). Die Unterschiede sind in beiden Armen statistisch signifikant (5,5 [1,3; 9,6], p-Wert: 0,013 sowie 6,0 [1,5; 10,5], p-Wert: 0,009). Die Unterschiede in den CNRs sind hauptsächlich auf die unterschiedlichen SNRs der Ventrikellumina zurückzuführen. Der deutlich niedrigere p-Wert im Gegensatz zum Vergleich der SNR der Ventrikellumen ist möglich, da durch die Differenzenbildung in der CNR-Berechnung die Kovarianz der SNRs von Ventrikellumen und infarziertem Myokard aus der Gesamt-Varianz der Messwerte verschwindet.

4.2.3 T1-Zeiten

Im Rahmen unserer Studie wurden die T1-Zeiten von gesundem Myokard, infarziertem Myokard und Ventrikellumen – berechnet aus T1-Scout-Bildgebungen – über einen Zeitraum von 35 Minuten nach Kontrastmittelgabe untersucht. Während die SNR eines Gewebes stark von den gewählten Sequenzparametern abhängt, ist die in T1-gewichteten Aufnahmen der SNR zugrundeliegende T1-Zeit ein gewebespezifischer, sequenzunabhängiger Parameter. Die Ergebnisse dieser T1-Analyse sind daher auch auf andere T1-gewichtete Sequenzen übertragbar. Zudem geben sie Aufschluss darüber, wie sich der zu erwartende Kontrast über die Zeit verändert und ob sich die Kontrastmittel in ihren optimalen Zeitpunkten für die Delayed-Enhancement-Bildgebung unterscheiden.

Für alle verwendeten Kontrastmittel existierte über die gesamte Untersuchungsdauer ein deutlicher T1-Unterschied zwischen gesundem Myokard und Ventrikellumen. Weiterhin zeigte sich für alle drei Kontrastmittel bereits wenige Minuten nach Kontrastmittelgabe ein deutlicher Unterschied zwischen den T1-Zeiten von gesundem

und infarziertem Myokard. Dieser Unterschied erreichte sein Maximum nach ca. zehn bis 15 Minuten und blieb danach über den gesamten Beobachtungszeitraum deutlich bestehen.

Ein Unterschied in den T1-Relaxationszeiten von infarziertem Myokard und Lumen war nur für Gadovist® und Dotarem® – wenngleich auch hier nur schwach – ab ca. zehn Minuten nach Kontrastmittel-Gabe erkennbar. Im Zeitverlauf nahm dieser weiter zu. Für den besten Kontrast zwischen Infarkt und Lumen scheinen also spätere Aufnahmezeitpunkte geeigneter. Für Gadovist® ist dabei früher als mit Magnevist® ein Kontrast zwischen Infarkt und Lumen zu erwarten. Während Magnevist® erst nach ca. einer halben Stunde eine nennenswerte Differenz der T1-Relaxationszeiten von Infarkt und Lumen erreichte, zeigte sich diese bei Gadovist® und Dotarem® bereits nach ca. 10 Minuten. Sollten sich diese Ergebnisse in weiteren Studien bestätigen, wären Gadovist® und Dotarem® in der Darstellung von Delayed Enhancement Magnevist® überlegen, da sie eine frühere und genauere Abgrenzung des Infarktes gegenüber dem Lumen erlauben.

Es fällt auf, dass die T1-Relaxationszeiten nach Gabe von 0,15 mmol/kg Gadovist® sowohl im Vergleich zu 0,2 mmol/kg Magnevist® wie auch zu 0,2 mmol/kg Dotarem® unabhängig von Aufnahmezeit und Gewebe etwas höher sind, wenn auch für die einzelnen Zeitpunkte zumeist nicht signifikant. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Gadovist® in anhand von ex-vivo Plasma-Relaxivitäten angepasster Dosierung in-vivo im direkten Vergleich unterdosiert ist. Zur genauen Bestimmung der in-vivo-Äquivalenzdosis sind weitere Vergleichsstudien notwendig.

Ein Schwachpunkt unserer Studie, der in Folge-Studien verbessert werden könnte, ist die fehlende Bestimmung der nativen T1-Relaxationszeiten der Gewebe vor Kontrastmittelgabe. Mit deren Kenntnis könnten spezifischere Aussagen über die Kinetik der verwendeten Kontrastmittel in den untersuchten Geweben getroffen werden. Ausreichend methodische Genauigkeit vorausgesetzt, könnte die Plasmahalbwertszeit der Kontrastmittel und somit deren renale Clearance aus dem Verlauf der T1-Relaxationszeiten im Plasma berechnet werden.

Von Interesse wäre auch, ob sich die untersuchten Kontrastmittel in der Geschwindigkeit und dem prozentualen Anteil ihrer Verteilung vom Intravasal- in den Extrazellulärraum unterscheiden. Denkbar wäre, dass sich die Struktur oder die Ladung des Moleküls hierauf auswirken. Möglicherweise liegt hierin der Grund für den unterschiedlichen Verlauf des Kontrastes von Infarkt zu Lumen zwischen Gadovist® und Magnevist®. Im Infarkt und im gesunden Myokard, nicht jedoch im Lumen, gleichen sich die T1-Relaxationszeiten von Gadovist® denen von Magnevist® und Dotarem® mit der Zeit an. Dieser Trend könnte in einem langsameren Auswaschen des nicht-ionischen Gadovist® aus dem Gewebe im Vergleich zu den ionischen Kontrastmitteln Magnevist® und Dotarem® begründet sein. Laut Herstellerangaben betragen die Plasma-Halbwertszeiten von Gadovist® 1,8 Std und für Magnevist® und Dotarem® 1,5 Std.^{49, 82, 84}

Von Interesse ist auch der Unterschied im Anstieg der T1-Relaxationszeiten aller verwendeter Kontrastmittel in infarziertem Myokard gegenüber gesundem Myokard und Ventrikellumen. Der Anstieg in gesundem Myokard ist rasch, konvex und entspricht fast exakt dem Anstieg im Ventrikellumen, abgesehen von dem höheren Ausgangslevel. Der Anstieg in infarziertem Myokard ist langsamer und eher linear. Das für die relaxierende Wirkung in gesundem Myokard wie im Ventrikellumen verantwortliche Gadolinium befindet sich also vermutlich im gleichen Kompartiment, i.e. in Plasma. Gesundes Myokard enthält aufgrund der guten Kapilarisierung reichlich Plasma, im Gegensatz zu schlecht kapilarisiertem Infarktgewebe. In letzterem befindet sich das für die relaxierende Wirkung verantwortliche Gadolinium offensichtlich in einem anderem Kompartiment. Nach bisherigem Forschungsstand ist dies der Extrazellulärraum.⁷¹ Jacquier et al. 2011 fanden einen mit unseren Ergebnissen vergleichbaren Verlauf der T1-Relaxationszeiten von Delayed Enhancement in akutem Myokardinfarkt, jedoch einen davon abweichenden und in der Kinetik eher mit gesundem Myokard und Ventrikellumen übereinstimmenden Verlauf von Delayed Enhancement in Myokarditis-Arealen.⁴⁴

Die große intra-individuelle Streuung der berechneten T1-Relaxationszeiten sowie die deutlichen Unterschiede der T1-Relaxationszeiten von Gadovist® zwischen dem ersten und dem zweiten Arm deuten allerdings darauf hin, dass unsere Stichprobe zu klein ist, um verallgemeinernde Aussagen zur Kinetik der verwendeten Kontrastmittel in den untersuchten Geweben zu treffen.

4.3 Beurteilung der Ergebnisse

Insgesamt zeigt sich eine gute Übereinstimmung der gemessenen Infarkt volumina und der SNRs von infarziertem Herzmuskelgewebe sowohl zwischen Gadovist® und Magnevist® als auch zwischen Gadovist® und Dotarem®, sowie ein ähnlicher Verlauf der T1-Relaxationszeiten in gesundem Myokard, infarziertem Myokard und Ventrikellumen über einen Zeitraum von 35 Minuten. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass Gadovist® und Magnevist® im Mittel unterschiedliche Werte liefern. Allerdings ist der Unterschied vermutlich sehr gering und klinisch nicht relevant. Die Messungen der relativen Infarktgröße mit Gadovist® und Magnevist® durch den selben Befunder unterschieden sich im Mittel weniger als die Befundungen der gleichen Untersuchung von zwei Befundern.

Es zeigte sich allerdings in beiden Armen eine signifikant höhere CNR von Infarkt zu Lumen bei Verwendung von Gadovist®, hervorgerufen vermutlich durch eine niedrigere SNR des Lumens. Die niedrigere SNR des Lumens bei Verwendung von Gadovist® ist insoweit erstaunlich, als wir die Konzentrationen von Magnevist®, Gadovist® und Dotarem® entsprechend ihrer Relaxivitäten in Plasma angeglichen haben. Es gibt zunächst zwei mögliche Erklärungen für den gemessenen Unterschied:

- Der Unterschied ist, trotz der niedrigen p-Werte, rein zufällig
- Die ex-vivo-Relaxivitäten in Plasma sind nicht korrekt oder unterscheiden sich von den in-vivo-Relaxivitäten

Die Dosen von Gadovist® und Dotarem® wurden entsprechend Literaturangaben zur ex-vivo-T1-Relaxivität (Plasma, 37°, 1,5T) an die Dosis von Magnevist® angepasst. Die in-vivo-T1-Relaxivitäten können nicht direkt gemessen werden, solange die Gewebekonzentrationen des Kontrastmittels unbekannt sind. Die höheren Ausgangslevel der T1-Relaxationszeiten bei Verwendung von Gadovist® im Vergleich

zu Magnevist® und Dotarem® lassen vermuten, dass die Relaxivitätsadaptation der Dosis zu stark war und die Äquivalenzdosis zu 0,2 mmol/kg Magnevist® bzw. 0,22 mmol/kg Dotarem® mehr als 0,15 mmol/kg Gadovist® beträgt. Falls dies zutrifft und die Kontrastmittel in den verwendeten Konzentrationen tatsächlich nicht die gleiche Relaxationsraten-erhöhende Wirkung $dR1$ haben, stellt sich jedoch die Frage, weshalb sich dieser Unterschied nur in den SNRs von Ventrikellumen und nicht in den SNRs von infarziertem Myokard zeigt, mit dem Effekt unterschiedlicher CNRs von Infarkt zu Lumen. Hierfür gäbe es wiederum drei mögliche Erklärungen:

- Das Verhältnis der Kontrastmittel-Relaxivitäten untereinander unterscheidet sich für Blut und infarziertes Myokard.
- Die Kontrastmittel besitzen eine unterschiedliche Verteilung auf Intravasal- und Extravasalraum.
- Die CNR Infarkt zu Lumen nimmt mit steigender Kontrastmittelkonzentration ab.

$dR1$ ergibt sich aus dem Produkt der Relaxivität $r1$ und der lokalen Kontrastmittelkonzentration C . Wendland et al. (1997) fanden einen deutlichen Unterschied im Verhältnis $dR1$ -Infarkt zu $dR1$ -Blut zwischen Magnevist® und Multihance® und vermuteten ein höheres Verhältnis $r1$ -Infarkt zu $r1$ -Blut für Multihance® im Vergleich zu Magnevist® als Ursache.¹¹⁰

Donahue 1994 konnte keinen nennenswerten Unterschied in der Relaxivität von Magnevist® zwischen Plasma und verschiedenen Geweben mit hohem Anteil extrazellulärer Flüssigkeit, simuliert durch unterschiedlich modifiziertes Knorpelgewebe, finden.¹¹¹ Die Untersuchungen wurden allerdings bei sehr hohen Feldstärken (8,45T) durchgeführt. Es ist bekannt, dass sich Relaxivitätsunterschiede – zumindest zwischen Kontrastmitteln – bei höheren Feldstärken verringern.^{42, 112} Morkenborg 1998 und Pedersen 2000 fanden einen deutlichen Unterschied für die Relaxivität von Magnevist® in der Nierenrinde von Mäusen und Schweinen im Vergleich zur Relaxivität in humanem Plasma (~1 vs. ~4 /mmols).^{113, 114}

Über die prozentuale Verteilung der untersuchten Kontrastmittel zwischen Extra- und Intravasalraum existieren nach unserem Wissen zur Zeit keine Angaben. Möglicherweise spielt die neutrale Gesamtladung von Gadovist®, im Vergleich zur negativen Ladung von Magnevist® und Dotarem® hier eine Rolle.

Der letzte Punkt, eine Abnahme der CNR Infarkt zu Lumen bei steigender Kontrastmittel-Konzentration, ist sowohl theoretisch begründbar wie auch in der Literatur beschrieben (Secchi et al. 2010¹¹⁵ fanden 20 Minuten nach kumulativer Gabe von 0,1 mmol/kg Multihance® eine CNR Infarkt zu Lumen von 11,5 im Vergleich zu 2,4 bei kumulativer Gabe von 0,2 mmol/kg). Dies ist möglich durch die nicht-lineare Abhängigkeit der SI von der T1-Zeit, welche wiederum nicht-linear mit der Kontrastmittelkonzentration zusammenhängt. Vereinfachend lässt sich sagen, dass sich die T1-Zeiten von Infarkt und Lumen theoretisch mit zunehmender Kontrastmittelkonzentration angleichen, falls die jeweiligen Werte für dR1 übereinstimmen. Der theoretische Zusammenhang zwischen der Kontrastmittelkonzentration und der Signalintensität SI in der IR-TurboFLASH-Bildgebung wird beschrieben durch

$$SI = \left| M_0 * \left(1 - 2 e^{-\frac{TI}{T1}} \right) \right|. \quad \text{Formel 2.6}$$

M_0 stellt eine gewebe- und sequenzspezifische Konstante dar. TI ist der zur Nullung des Myokardsignals optimale Abstand der Aufnahme vom Inversionspuls. Er berechnet sich aus

$$TI = \ln 2 * TI_{Myokard}. \quad \text{Formel 4.1}$$

Somit gilt $SI_{Myokard} = 0$,

$$SI_{Infarkt} = \left| M_0 * \left(1 - 2 e^{-\ln 2 \frac{TI_{Myokard}}{TI_{Infarkt}}} \right) \right| \quad \text{und}$$

$$SI_{Lumen} = \left| M_0 * \left(1 - 2 e^{-\ln 2 \frac{TI_{Myokard}}{TI_{Lumen}}} \right) \right|.$$

$TI_{Myokard}$, $TI_{Infarkt}$ und TI_{Lumen} hängen wiederum mit der lokalen Kontrastmittelkonzentration C folgendermaßen zusammen:

$$TI = \frac{1}{1/TI_{nativ} + dRI}, \quad \text{bzw.} \quad \text{Formel 4.2}$$

$$dRI = 1/TI - 1/TI_{nativ} \quad \text{mit} \quad \text{Formel 4.3}$$

$$dRI = rI * C.$$

TI_{nativ} beschreibt hierbei die T1-Relaxationszeit des Gewebes vor Kontrastmittelgabe.

Sie ist für infarziertes Myokard kürzer als für Blut. dR1 beschreibt den Effekt des Kontrastmittels auf die Relaxationsrate R1 ($=1/T1$).

dR1 kann aus **Formel 4.3** berechnet werden. In unserem Falle müssen wir auf die Literaturangaben in **Tabelle 1.2** für $T1_{\text{nativ}}$ zurückgreifen, entsprechend 870 ms für Myokard und 1300 ms für Blut. Da infarziertes Myokard auf nativen T1-gewichteten Bildgebungen nur schwer von gesundem Myokard unterscheidbar ist, gehen wir vereinfachend von einer $T1_{\text{nativ}}$ von ebenfalls 870 ms aus. Die somit aus den Mittelwerten der T1-Relaxationszeiten des ersten und zweiten Armes (**Tabellen 3.21** und **3.42**) geschätzten Werte für dR1 sind in den **Tabellen 4.1** und **4.2** angegeben.

Tabelle 4.1: Geschätzter Effekt des Kontrastmittels auf die Relaxationsrate (dR1); nach Gewebe, Kontrastmittel und Zeitabstand. 1. Arm: Gadovist® vs. Magnevist®

		0-3 min	3-6 min	6-9 min	9-12 min	12-15 min	25-35 min
	N	10	10	11	11	12	11
Gadovist®	dR1 Infarkt [1/s]	4,4	4,3	3,6	3,4	3,2	2,4
	dR1 Myokard [1/s]	2,9	2,2	1,8	1,7	1,5	1,1
	dR1 Lumen [1/s]	6,9	4,4	3,4	3,0	2,7	1,9
	dR1 Infarkt / dR1 Lumen	0,64	0,97	1,06	1,13	1,19	1,25
Magnevist®	dR1 Infarkt [1/s]	5,1	4,4	4,0	3,5	3,2	2,4
	dR1 Myokard [1/s]	3,3	2,4	1,8	1,7	1,5	1,1
	dR1 Lumen [1/s]	7,5	4,7	4,0	3,4	3,0	2,1
	dR1 Infarkt / dR1 Lumen	0,68	0,93	1,00	1,03	1,06	1,14

Tabelle 4.2: Geschätzter Effekt des Kontrastmittels auf die Relaxationsrate (dR1); nach Gewebe, Kontrastmittel und Zeitabstand. 2. Arm: Gadovist® vs. Dotarem®

		0-3 min	3-6 min	6-9 min	9-12 min	12-15 min	25-35 min
	N	11	10	11	10	9	10
Gadovist®	dR1 Infarkt [1/s]	3,9	3,7	3,4	3,2	3,0	2,2
	dR1 Myokard [1/s]	2,8	2,1	1,7	1,4	1,4	1,0
	dR1 Lumen [1/s]	6,3	3,9	3,0	2,6	2,3	1,6
	dR1 Infarkt / dR1 Lumen	0,62	0,97	1,13	1,25	1,31	1,37
Dotarem®	dR1 Infarkt [1/s]	4,4	4,0	3,6	3,3	3,1	2,3
	dR1 Myokard [1/s]	3,1	1,9	1,6	1,4	1,4	1,0
	dR1 Lumen [1/s]	6,9	3,9	3,2	2,7	2,4	1,7
	dR1 Infarkt / dR1 Lumen	0,64	1,03	1,13	1,22	1,28	1,38

Es zeigt sich ein Unterschied in den dR1-Werten von Infarkt und Lumen analog zu den Unterschieden der T1-Relaxationszeiten. Das Verhältnis von dR1 Infarkt zu dR1 Lumen ist für alle untersuchten Kontrastmittel während des für Delayed-Enhancement-Bildgebungen relevanten Zeitraums nahe eins.

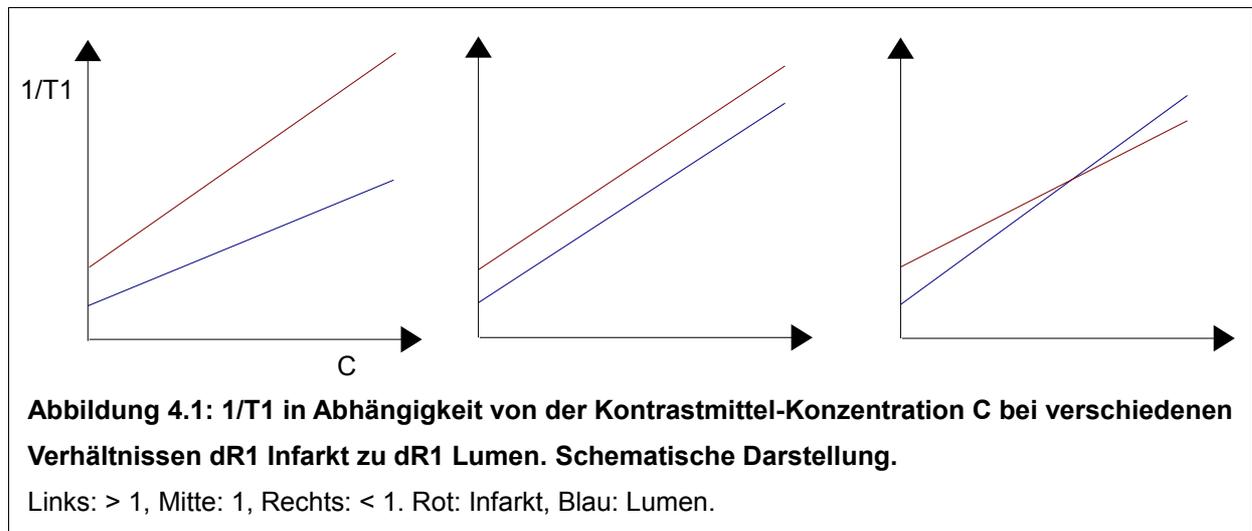
Da dR1 zu C proportional ist, ist das Verhältnis dR1 Infarkt zu dR1 Lumen unabhängig von C. Eine Erhöhung der Kontrastmittel-Konzentration würde bei einem Verhältnis dR1 Infarkt zu dR1 Lumen von 1 eine Angleichung der T1-Relaxationszeiten von Infarkt und Lumen bedeuten. Falls das Kontrastmittel in Infarkt und Lumen ähnliche Werte für dR1 erreicht, und dR1 wiederum linear von C abhängig ist (r_1 konstant), würde nach Einsetzen in **Formel 4.2** gelten:

$$\lim_{C \rightarrow \infty} TI_{\text{Infarkt}} = TI_{\text{Lumen}} \text{ und damit}$$

$$\lim_{C \rightarrow \infty} SI_{\text{Infarkt}} = SI_{\text{Lumen}} \text{ (in rein T1-gewichteten Sequenzen).}$$

Bei einem Verhältnis dR1 Infarkt zu dR1 Lumen kleiner 1 käme es bei einer gewissen Konzentration zu einer Überschneidung der T1-Relaxationszeiten. Hierdurch würde sowohl der Unterschied in der CNR von Infarkt zu Lumen zwischen Gadovist®, Magnevist® und Dotarem®, wie auch der mit der Zeit zunehmende Unterschied in den T1-Relaxationszeiten von Infarkt und Lumen erklärt. Kleinere Kontrastmittelmengen, oder ein längerer Zeitabstand zwischen Kontrastmittelgabe und Bildgebung, könnten

somit zu einem besseren Kontrast zwischen infarziertem Myokard und Ventrikellumen führen. Der Zusammenhang ist in **Abbildung 4.1** graphisch dargestellt.



Das Verhältnis $dR1$ Infarkt zu $dR1$ Lumen ist allerdings für Gadovist® höher als für Magnevist® und nimmt für alle Kontrastmittel mit der Zeit zu. Ein Verhältnis $dR1$ Infarkt zu $dR1$ Lumen größer 1 wirkt sich positiv auf den Kontrast zwischen Infarkt und Lumen aus, da die native $T1$ -Relaxationszeit von infarziertem Myokard bereits kürzer ist als die von Blut und durch das Kontrastmittel – verglichen mit Blut – stärker verkürzt wird.

Trotz aller vereinfachenden Annahmen scheint somit der Unterschied im Kontrast von Infarkt zu Lumen nicht allein durch die niedrigere absolute $dR1$ von 0,15 mmol/kg Gadovist® im Vergleich zu 0,2 mmol/kg Magnevist® und 0,2 mmol/kg Dotarem® erklärt. Vielmehr scheint Gadovist® tatsächlich zu einem anderen Verhältnis $dR1$ Infarkt / $dR1$ Lumen zu führen als Magnevist®. Zwischen Gadovist® und Dotarem® ist hierbei kein Unterschied erkennbar. Eine Studie mit Bestimmung der nativen $T1$ -Zeit vor Kontrastmittelgabe wäre nötig, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

Ein weiterer Unterschied von Gadovist® zu Magnevist® und Dotarem® besteht in seiner höheren Gadolinium-Konzentration (1.0 mol/l vs. 0.5 mol/l). Dies bedeutet ein kleineres Bolus-Volumen, was eine raschere Applikation erlaubt und sich bei Perfusions- und Angiographie-Aufnahmen als vorteilhaft erweisen könnte. Für die Delayed-Enhancement-Bildgebung ergeben sich hieraus wegen der kompletten

Durchmischung mit dem zirkulierenden Blut zum Zeitpunkt der Bildgebung vermutlich keine Konsequenzen.

4.4 Statistische Auswertung

Bei der Analyse der Daten musste in unserem Falle die Autokorrelation der vier Messwerte (zwei Kontrastmittel, zwei Befunder) pro Proband berücksichtigt werden. Die Analyse wiederholter Messungen ist ein Bereich der Statistik, der in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte verzeichnen konnte. Maßgeblich dazu beigetragen hat die Entwicklung gemischt-linearer Modelle, welche die Korrelationen innerhalb eines Clusters (in unserem Falle eines Probanden) und die Korrelationen zwischen den Clustern getrennt voneinander berücksichtigen. Einen detaillierten Überblick gibt Davis 2002.¹¹⁶

Der einfachste Weg zur Analyse wiederholter Messungen ist es, diese in einem Parameter zusammenzufassen, welcher univariat analysiert wird.¹¹⁷ Im Falle von gepaarten Beobachtungen ist dies durch die Bildung der Differenz möglich. Dieser Ansatz wurde bereits von Wishart 1938 beschrieben¹¹⁸ und findet sich im t-Test für Paardifferenzen für normalverteilte und im Wilcoxon-Signed-Rank-Test (McNemar-Test) für nicht-normalverteilte Differenzen wieder. Der Vergleich der Messwerte innerhalb eines Befunders erfolgt in unserem Falle durch den t-Test für Paardifferenzen, Vergleiche technischer Parameter durch den Wilcoxon-Signed-Rank-Test. Auch für den Vergleich der T1-Relaxationszeiten wurde aufgrund der geringeren Fallzahl der Wilcoxon-Signed-Rank-Test verwendet. Dieser ist robust gegenüber Abweichungen von der Normalverteilung. Eine ausführliche Beschreibung beider Tests findet sich z.B. in Sachs 2009¹¹⁹.

Die zentrale Fragestellung der Studie (Volumetrie, SNR, CNR) wurde anhand des gemischt-linearen Modells überprüft. Dieses nutzt unter allen Methoden die in den wiederholten Messungen erhaltenen Informationen am effizientesten aus, ist allerdings anfällig gegenüber Abweichungen von der Normalverteilung (insbesondere bei kleinen Stichproben) und darüberhinaus antikonservativ in der Ablehnung der Nullhypothese, liefert also tendenziell zu niedrige p-Werte.¹²⁰ Letzteres muss bei der Interpretation der p-Werte, insbesondere grenzwertig signifikanter, berücksichtigt werden.

4.5 Limitationen der Studie

4.5.1 Geringe Fallzahl

Der Zweck der ISI-2009LGE-Studie war es, erste Daten zur Vergleichbarkeit der untersuchten Kontrastmittel zu gewinnen. Die Fallzahl der ISI-2009LGE-Studie ist mit insgesamt 40 untersuchten Patienten und 16 bzw. 14 auswertbaren Untersuchungspaaren pro Arm gering. Für die Analyse der T1-Relaxationszeiten waren nur die Untersuchungen von 12 bzw. 11 Patienten geeignet. Die statistische Aussagekraft muss jedoch immer gegen die Sicherheit der Probanden abgewägt werden. Eine MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel ist immer mit einem – wenn auch geringen – Risiko verbunden. Die Teilnahme der Probanden erfolgte freiwillig und nicht aufgrund medizinischer Indikation. Anhand bei der Studienplanung durchgeführter Überlegungen zur gewünschten Power hielten wir die Fallzahl für ausreichend, um einen klinisch signifikanten Unterschied mit hinreichend hoher Wahrscheinlichkeit aufzudecken. Unsere Ergebnisse haben diese Einschätzung bestätigt.

4.5.2 Bedeutung kardialen Delayed Enhancements (DE)

Die Sensitivität kardialer DE-Untersuchungen für die Erkennung chronisch-ischämischer Mykardschäden ist gut.⁷⁶ Kühl et al. gaben eine Sensitivität von 96% bei einer Spezifität von 84% mit einer Vitalitätsbeurteilung durch PET als Referenz an.³⁷

Kardiales DE findet sich allerdings nicht nur bei chronischem Herzinfarkt, sondern auch bei einer Reihe weiterer Herzerkrankungen. Oft lässt sich aus dem Verteilungsmuster auf die zugrundeliegende Pathologie schließen. Eine korrekte Diagnosestellung ist mittels MRT häufig möglich und die Voraussetzung für eine adäquate Therapie.¹²¹ Einen Überblick über die typischen Verteilungsmuster von kardialem DE bei verschiedenen Ursachen gibt **Tabelle 4.3**. Gut validiert ist DE im Rahmen einer akuten Myokarditis.¹²²⁻¹²⁴

In den Messungen wurde nur eindeutig infarkttypisches DE berücksichtigt. Trotzdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass DE nicht-ischämischer Genese in die Messungen mit einfluss. Da für unsere Studie nur Probanden mit chronischem Myokardinfarkt eingeschlossen wurden, ist jedoch davon auszugehen, dass DE nicht-

ischämischer Genese nur einen vernachlässigbar kleinen Teil der Messungen betrifft. Es ist aufgrund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Voraussetzungen des Enhancements bei verschiedenen Ätiologien allerdings denkbar, dass sich die Wahl des Kontrastmittels auf die Darstellung nicht-ischämisch bedingten DEs anders auswirken könnte als auf die Darstellung ischämisch bedingten DEs. Hierzu wären weitere vergleichende Studien wünschenswert.

Tabelle 4.3: Kardiale Pathologien mit Delayed Enhancement

Pathologie	Enhancement-Befund
Chronischer Infarkt	Subendokardial bis transmural, entspricht Versorgungsgebiet einer Koronararterie ²⁴
Akuter Infarkt	Wie chronischer Infarkt, zusätzlich Ödem in T2-Wichtung sichtbar ²⁴
Mikrovaskuläre Obstruktion	Dunkler Bereich innerhalb Enhancement (No-Reflow) ²⁴
Akute Myokarditis	Diffus oder subepikardial ^{121, 125, 126}
Hypertrophe Kardiomyopathie	Diffus oder an Insertion des rechten Ventrikels in den linken ^{121, 125, 127}
Dilatative Kardiomyopathie	Vereinzelt: Basal-septal, sichelförmig ^{121, 125}
Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	Rechtsventrikulär, hoher Fettanteil im Enhancement-Bereich ¹²⁵
Intrakardiale Raumforderung	Unterschiedlich, meist randbetont ¹²¹
Amyloidose	Diffuses subendokardiales Enhancement, meist im gesamten linken Ventrikel ¹²¹

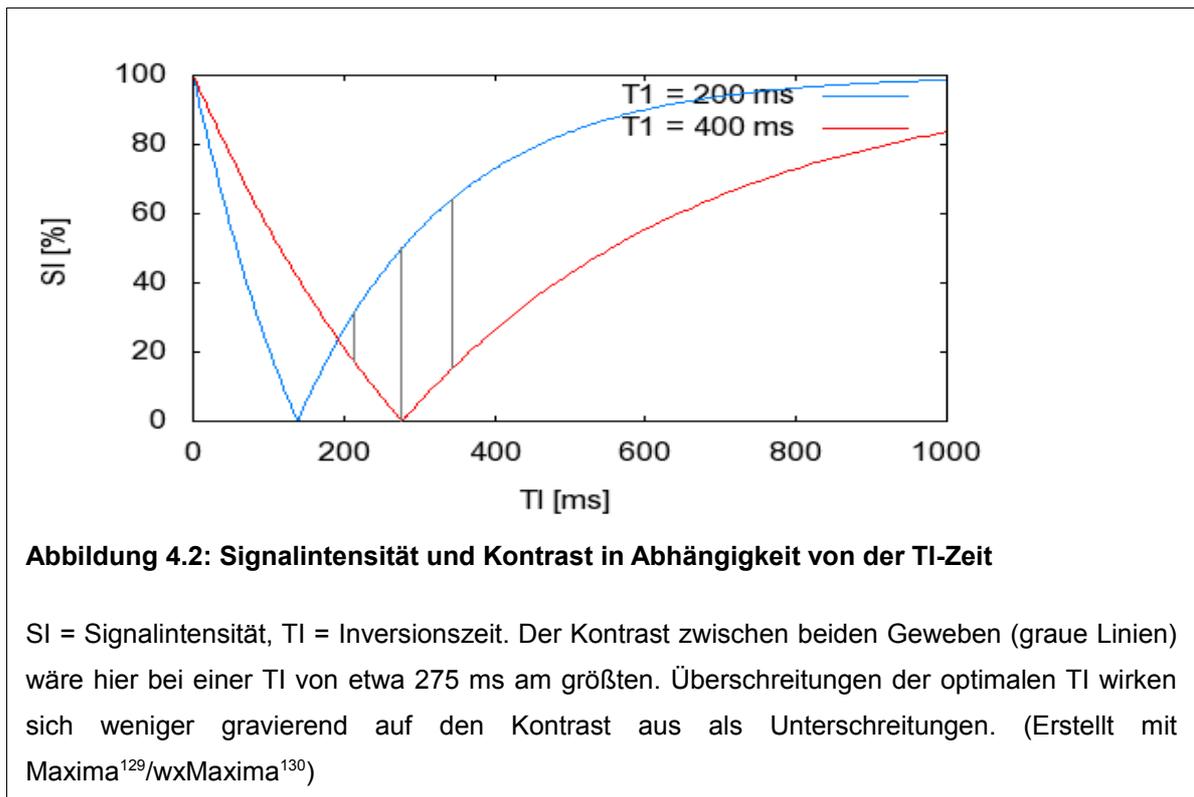
4.6 Limitationen der verwendeten Sequenzen

Die verwendete Inversions-präparierte, segmentierte Turbo Fast Low Angle Shot-Sequenz (segmentierte IR-TurboFLASH) gilt als Goldstandard zur Darstellung von Delayed Enhancement.⁸³ Sie ist gut validiert und bietet unter den aktuell verfügbaren Sequenzen den besten Kontrast zwischen Enhancement und gesundem Myokard bei hoher Detailschärfe.^{37, 83} Atembewegungen während der Bildgebung führen allerdings zu starken Artefakten und die somit erforderlichen Atempausen für jedes Schnittbild können für Patienten mit Atemnot äußerst unangenehm werden. Da Infarktpatienten aufgrund der verringerten Pumpleistung des Herzens häufig unter Atemnot als Symptom einer Herzinsuffizienz leiden, betraf diese Problematik auch einen Teil unserer

Studienpatienten. Durch die Wiederholung artefaktreicher Aufnahmen konnte jedoch eine insgesamt zufriedenstellende Qualität der Aufnahmen erreicht werden.

Durch die lange Aufnahmezeit der IR-GRE-Bildgebung (5-10 Minuten) wurde eine Anpassung der TI-Zeit im Verlauf der Untersuchung nötig, da sich die T1-Zeiten der untersuchten Gewebe im Zeitverlauf durch Wash-Out von Kontrastmittel verlängerten. Die TI-Zeit wurde daher bei visuell unzureichender Signalunterdrückung des Myokards in kleinen Schritten bis zum erwünschten Effekt erhöht. Kleine Abweichungen der gewählten von der optimalen TI-Zeit sind jedoch unvermeidlich. Im Zweifelsfall wurde eine höhere TI-Zeit gewählt, da eine Überschreitung der optimalen TI-Zeit bei Delayed-Enhancement-Bildgebungen den Gewebe-Kontrast weniger beeinflusst als eine Unterschreitung. Dies gilt allerdings nur, solange das Gewebe mit dem zu unterdrückenden Signal die längste T1-Relaxationszeit aller zu beurteilenden Gewebe besitzt. Die Auswirkung der TI-Zeit auf den Kontrast in Abhängigkeit von der T1-Zeit der Gewebe ist in **Abbildung 4.2** dargestellt.

In der Einleitung wurde angesprochen, dass die Segmentlänge in Sequenzen mit IR-Vorpuls nicht größer als die T1-Zeit der untersuchten Gewebe sein sollte. Die Segmentlänge war durch den Herzschlag auf maximal 200 ms beschränkt. T1-Zeiten von unter 200 ms kommen im normalen Myokard unmittelbar nach Kontrastmittelgabe und im Delayed Enhancement einige Minuten nach Kontrastmittelgabe durchaus vor. Bei einer nativen (ohne Kontrastmittel) T1-Zeit von 870 ms für normales Myokard und einer lokalen Relaxivität des Kontrastmittels von ca. 4 l/mmol*s entspräche dies einer Gewebekonzentration des Kontrastmittels von ca. 0,001 mol/l.¹⁰⁴ Zum Zeitpunkt der IR-segmentierten-TurboFLASH nach 15 Minuten war aus den Daten anderer Publikationen zu erwarten gewesen, dass die T1-Zeiten aller untersuchten Gewebe über 200 ms liegen würden.¹²⁸ Tatsächlich lagen in unserer Studie nach 15 Minuten die aus den TI-Scouts bestimmten T1-Zeiten von DE im ersten Arm bei einigen Untersuchungen noch knapp unter 200 ms (167 – 196 ms). Dies könnte zu Ungenauigkeiten in der Messung der Signalintensitäten geführt haben. Die betroffenen Untersuchungen waren jedoch gleichmäßig auf Magnevist® und Gadovist® verteilt (2/2).



4.6.1 Alternative Sequenzen

Es existieren alternative Sequenzen zur Darstellung von Delayed Enhancement mit verschiedenen Vor- und Nachteilen. Delayed Enhancement zeigt sich prinzipiell in allen Sequenzen mit Einfluss der T1-Relaxationsrate auf den Bildkontrast.⁸³ Meist werden sie mit Inversionspulsen zur Verstärkung des T1-Kontrastes und zur Nullung des Signals von gesundem Myokard kombiniert.⁹⁹

Alternativen mit kürzerer Messzeit bei niedrigerer Detailschärfe sind SSFP-Sequenzen wie die IR-2D-Single-Shot True Fast Imaging with Steady-Sate Precession (IR-TrueFISP) Sequenz.¹³¹ Die TrueFISP erlaubt eine Darstellung des kompletten Herzens innerhalb einer langen (~20s) Atempause. Bei Kombination mit einem Navigator-Echo sind Aufnahmen unter freier Atmung möglich.¹³² Bei der Phase-Sensitive-Inversion-Recovery (PSIR) ist eine vorherige TI-Bestimmung nicht mehr nötig.¹³³ Experimentelle Ansätze mit Black-Blood-Vorpulen zielen auf einen verbesserten Kontrast von Infarkt zu Lumen.¹³⁴ Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind prinzipiell auf alle T1-gewichteten Sequenzen übertragbar, da die T1-Zeit den Haupt-Angriffspunkt der Kontrastmittelwirkung darstellt.

4.6.2 TI-Scout-Bildgebungen

Ursprünglich waren die TI-Scout-Bildgebungen allein zur visuellen Bestimmung der optimalen TI-Zeiten für die IR-GRE-Bildgebung vorgesehen gewesen, weshalb die Beurteilung der T1-Zeiten methodisch in folgenden Studien sicherlich noch verbessert werden könnte. So würde ein TI-Scout vor Kontrastmittelgabe eine Bestimmung der nativen T1-Zeiten ermöglichen. Eine gezielte Platzierung der TI-Scout-Schnitt-Ebene in den vermuteten Infarkt-Bereich könnte zudem die Anzahl auswertbarer Untersuchungen erhöhen. Auch mussten die TI-Scout-Bildgebungen für die Dauer der IR-GRE-Bildgebung unterbrochen werden.

4.7 Verwandte Studien

Unsere Studie vergleicht erstmals Gadovist® mit Magnevist® und Dotarem® für die Darstellung von kardialem Delayed Enhancement bei chronischem Myokardinfarkt. Es existieren allerdings verwandte Studien mit Vergleichen anderer Kontrastmittel für diese Indikation sowie Studien zum Vergleich von Gadovist® mit Magnevist® für andere Indikationen. Auf die Ergebnisse dieser Studien und deren Bedeutung für unsere Studie wird im Folgenden eingegangen.

4.7.1 Vergleichende Studien zu kardialem Delayed Enhancement

Bauner et al. verglichen in einer im Jahre 2009 veröffentlichten Studie Magnevist® (0,2 mmol/l*kg) mit dem ebenfalls linear-ionischen Kontrastmittel Multihance® (Gadobenat, 0,1 mmol/l*kg) für die Darstellung von kardialem DE in TrueFISP und TurboFLASH Sequenzen und fanden eine durchweg bessere CNR zwischen infarziertem und nicht-infarziertem Myokard sowie eine höhere SNR des Lumens in der IR-segmentierten-TurboFLASH für Multihance®.¹³⁵ Der Versuchsaufbau unterschied sich außer in der Wahl des Kontrastmittels von unserer Studie insoweit, als der Vergleich an jeweils verschiedenen Probanden durchgeführt wurde und somit keine Daten zur intra-individuellen Vergleichbarkeit liefert. Ein intra-individueller Vergleich von 0,2 mmol/l*kg Magnevist® und 0,1 mmol/l*kg Multihance® durch Balci et al. 2006 zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede für die CNR und SNR.¹³⁶ Ein intra-individueller Vergleich von 0,2 mmol/l*kg Magnevist® und 0,2 mmol/l*kg Multihance® durch

Schlosser et al. 2005 zeigte eine bessere CNR von Infarkt zu gesundem Myokard für Multihance® bei einer besseren CNR von Infarkt zu Blut für Magnevist®.¹³⁷

Für die Kontrastmittel Gadovist® und Dotarem® liegen zum jetzigen Zeitpunkt nach unserem Wissen keine vergleichenden Studien zur Darstellung von kardialem DE vor.

4.7.2 Vergleiche von Gadovist® mit Magnevist® oder Dotarem® für andere Indikationen

Anzalone et al. fanden in einem 2009 publizierten intraindividuellen Vergleich von Gadovist® und Magnevist® in single-dose (0,1 mmol Gd / kg) für die Darstellung von Hirnmetastasen an 27 Patienten eine höhere Sensitivität und visuell bessere Metastasen-Darstellung bei Verwendung von Gadovist®.¹³⁸ Kim et al. konnten diese Ergebnisse 2010 an ebenfalls 27 Patienten auch für eine Dosis von 0,2 mmol Gd / kg bestätigen.¹³⁹ In der Osteomyelitis-Diagnostik der unteren Extremität zeigte sich in einer Studie von Achenbach et al. zwischen Gadovist® und Magnevist® kein Unterschied in den jeweiligen SNRs und CNRs.¹⁴⁰ Auch Gadovist® und Dotarem® scheinen in der Diagnose der Osteomyelitis in der unteren Extremität gleichwertig.⁵⁵ In der MR-Angiographie scheint Gadovist® eine bessere Bildqualität als Dotarem® zu liefern.¹⁴¹

4.8 Abschließende Beurteilung und Ausblick

Die Studienlage zeigt, dass sich MR-Kontrastmittel hinsichtlich ihrer diagnostischen Qualität durchaus unterscheiden können und dabei für jede Indikation getrennt verglichen werden sollten. Die ISI-2009LGE-Studie war darauf ausgerichtet, erste Daten zur Vergleichbarkeit der Kontrastmittel Gadovist®, Magnevist® und Dotarem® für die Indikation „Delayed Enhancement bei chronischem Myokardinfarkt“ zu liefern und – soweit vorhanden – bedeutsame systematische Unterschiede aufzudecken. Unsere Daten unterstützen die Annahme, dass die Kontrastmittel Magnevist® und Gadovist® bzw. Dotarem® und Gadovist® in relaxivitätsadaptierter Dosis, entsprechend 0,2 mmol Gd / kg Magnevist® (double-dose), für die Infarktgrößenbestimmung mittels DE MRT austauschbar sind, da der systematische Unterschied für klinische Fragestellungen mit zureichend hoher Wahrscheinlichkeit vernachlässigbar klein ist. Die zufälligen Messfehler durch Messungenauigkeit sollten dabei mit einkalkuliert werden, auch wenn sie weit geringer ausfallen als bei der Infarktgrößenbestimmung mit anderen Methoden. Die Abgrenzung von infarziertem Myokard zu Ventrikellumen fiel bei Verwendung von Gadovist® etwas leichter, was sich in der signifikant höheren CNR von Infarkt zu Lumen im Vergleich zu Magnevist® und Dotarem® widerspiegelte und auf eine geringere SNR des Lumens zurückzuführen war. Ob sich dies in weiteren Studien bestätigt, ist abzuwarten. Die Analyse der T1-Relaxationszeiten zeigte einen signifikant höheren und früheren Unterschied zwischen Infarkt und Lumen für Gadovist® im Vergleich zu Magnevist®. Gadovist® und Dotarem® unterschieden sich nicht signifikant.

Studien an einem größeren Patientenkollektiv sind nötig, um unsere Ergebnisse zu bestätigen und die Ursachen der CNR-Differenz weiter einzugrenzen. Studien mit einem Fokus auf der SNR und CNR könnten auch mit einem inter-individuellen Ansatz brauchbare Ergebnisse liefern, da eine intra-individuelle Korrelation nicht in hohem Maße zu erwarten ist. Eine Bestimmung der Konzentration oder der Relaxivität der verwendeten Kontrastmittel in den untersuchten Geweben im Rahmen weiterer Studien würde maßgeblich zur Erklärung der CNR-Differenz beitragen. Eine Bestimmung der nativen T1-Relaxationszeit würde eine genauere Beurteilung der Kontrastmittelwirkung ermöglichen. Auch ein gesonderter Vergleich der Kontrastmittel in einfacher Dosis (entsprechend 0,1 mmol Gd / kg) wäre sinnvoll, sowie ein Vergleich für andere kardiale

Erkrankungen mit Delayed Enhancement. Die Stichprobe der vorliegenden Studie ist darüberhinaus zu klein, um Aussagen zur diagnostischen Qualität in Abhängigkeit von Geschlecht, Herkunft oder Begleiterkrankungen der Probanden treffen zu können. Hierzu könnten Studien an einem größeren Patientenkollektiv weitere Erkenntnisse liefern.

5 Literatur

1. World Health O. The global burden of disease. Geneva: World Health Organization; 2008. 978 92 4 156371 0.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2011 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2010.
3. Krauzig S, Kurowski V. Koronare Herzkrankheit. In: Renz-Polster H, Krauzig S, Braun J, eds. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 3. Aufl., 3. [Nachdr.] ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2007:62–71.
4. IAS. HARMONIZED GUIDELINES ON PREVENTION OF ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASES: Full Report (2003). Mailand: International Atherosclerosis Society; 2003. (Accessed March 2011, at http://www.athero.org/guidelinesDownload/IAS_fullreport2003.pdf).
5. PROCAM Health Check / PROCAM Quick Check. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Available at: www.chd-taskforce.com.
6. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., al e. European Guidelines on CVD Prevention: Fourth Joint European Societies' Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*.2007(28):2375-2414.
7. Gohlke H, Winter M, Karoff M, Held K. CARRISMA: a new tool to improve risk stratification and guidance of patients in cardiovascular risk management in primary prevention. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*.2007(14):141-148.
8. Framingham Heart Study. National Heart Lung and Blood Institute. Available at: <http://www.framinghamheartstudy.org/>. Accessed 28.04.2011.
9. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634–2653.

- 10.** Milner K. Gender and age differences in chief complaints of acute myocardial infarction (Worcester heart attack study)*1. *The American Journal of Cardiology*. 2004;93(5):606–608.
- 11.** Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110(9):e82-292.
- 12.** Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007;28(13):1598–1660.
- 13.** Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(3):959–969.
- 14.** Mandelzweig L. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European Heart Journal*. 2006;27(19):2285–2293.
- 15.** ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116(7):e148–e304.

16. Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, et al. Decline in Rates of Death and Heart Failure in Acute Coronary Syndromes, 1999-2006. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2007;297(17):1892–1900.
17. Spencer FA, Santopinto JJ, Gore JM, et al. Impact of aspirin on presentation and hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes (The Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(10):1056–1061.
18. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *The American Journal of Cardiology*. 1967;20(4):457–464.
19. Furman M. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial q-wave and non-q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(6):1571–1580.
20. Hochholzer W, Buettner HJ, Trenk D, et al. New definition of myocardial infarction: impact on long-term mortality. *The American Journal of Medicine*. 2008;121(5):399–405.
21. Reimer KA, Jennings RB. The changing anatomic reference base of evolving myocardial infarction. Underestimation of myocardial collateral blood flow and overestimation of experimental anatomic infarct size due to tissue edema, hemorrhage and acute inflammation. *Circulation*. 1979;60(4):866–876.
22. Hunt SA. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult--Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):1825–1852.

- 23.** Grebe O. Myokardiale Ischämiediagnostik. In: Hombach V, Grebe O, Botnar RM, Beerbaum P, Hombach Grebe B, eds. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart: Schattauer; 2005:351–374.
- 24.** Grebe O. Myokardiale Infarkt- und Vitalitätsdiagnostik. In: Hombach V, Grebe O, Botnar RM, Beerbaum P, Hombach Grebe B, eds. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart: Schattauer; 2005:375–390.
- 25.** Krauzig S, Kurowski V. Instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt (Akutes Koronarsyndrom). In: Renz-Polster H, Krauzig S, Braun J, eds. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 3. Aufl., 3. [Nachdr.] ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2007:75–85.
- 26.** Kwon DH, Halley CM, Carrigan TP, et al. Extent of left ventricular scar predicts outcomes in ischemic cardiomyopathy patients with significantly reduced systolic function: a delayed hyperenhancement cardiac magnetic resonance study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):34-44.
- 27.** Chatterjee K. Is detection of hibernating myocardium necessary in deciding revascularization in systolic heart failure? *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(2):236–242.
- 28.** Chalil S, Stegemann B, Muhyaldeen SA, et al. Effect of posterolateral left ventricular scar on mortality and morbidity following cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(10):1201-1209.
- 29.** Leyva F, Foley PW, Stegemann B, et al. Development and validation of a clinical index to predict survival after cardiac resynchronisation therapy. *Heart*. 2009;95(19):1619-1625.
- 30.** Bello D, Shah DJ, Farah GM, et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. *Circulation*. 2003;108(16):1945–1953.
- 31.** Ideker RE, Wagner GS, Ruth WK, et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. II. Correlation with quantitative anatomic findings for anterior infarcts. *The American Journal of Cardiology*. 1982;49(7):1604–1614.

32. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, Dengler TJ, Katus HA, Kübler W. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart (British Cardiac Society)*. 2002;87(6):520–524.
33. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, et al. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(10):815-836.
34. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*. 2003;361(9355):374–379.
35. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation*. 2008;117(1):103–114.
36. Isbell DC, Kramer CM. Cardiovascular magnetic resonance: structure, function, perfusion, and viability. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2005;12(3):324–336.
37. Kuhl HP, Beek AM, van der Weerd AP, et al. Myocardial viability in chronic ischemic heart disease: comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1341-1348.
38. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105(2):162–167.
39. Schnackenburg B. Physikalische Grundlagen der MR-Bildgebung. In: Hombach V, Grebe O, Botnar RM, Beerbaum P, Hombach Grebe B, eds. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart: Schattauer; 2005:1–15.
40. Kim RJ, Shah DJ, Judd RM. How we perform delayed enhancement imaging. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2003;5(3):505–514.

41. Massiot B. Annual Report. Villepinte: Guerbet; 2009. (Accessed 28.04.2011, at http://www.guerbet.com/fileadmin/user_upload/home/investors/reports/2009/2009_Annual_Report_-_VA.pdf).
42. Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol.* 2005;40(11):715-724.
43. Morcos SK. Extracellular gadolinium contrast agents: differences in stability. *Eur J Radiol.* 2008;66(2):175-179.
44. Jacquier A, Prost C, Amabile N, et al. Gadolinium Chelate Kinetics in Cardiac MR Imaging of Myocarditis: Comparison to Acute Myocardial Infarction and Impact on Late Gadolinium Enhancement. *Invest Radiol.* 2011;Epub Ahead of Print.
45. Bloembergen N, Morgan LO. Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. Effects of Electron Spin Relaxation. *The Journal of Chemical Physics.* 1961; 34(3).
46. Floyd WC, 3rd, Klemm PJ, Smiles DE, et al. Conjugation effects of various linkers on Gd(III) MRI contrast agents with dendrimers: optimizing the hydroxypyridinonate (HOPO) ligands with nontoxic, degradable esteramide (EA) dendrimers for high relaxivity. *J Am Chem Soc.*133(8):2390-2393.
47. Datta A, Raymond KN. Gd-hydroxypyridinone (HOPO)-based high-relaxivity magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents. *Acc Chem Res.* 2009;42(7):938-947.
48. Vogler H. MRT-Kontrastmittel. In: Hombach V, Grebe O, Botnar RM, Beerbaum P, Hombach Grebe B, eds. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Stuttgart: Schattauer; 2005:59–75.
49. Fachinformation DOTAREM® 0,5 mmol/ml Injektionslösung in Durchstechflaschen (für Mehrfachentnahme) Zul.-Nr. 56813.00.00. Guerbet GmbH; 2008.
50. Morcos SK. Nephrogenic systemic fibrosis following the administration of extracellular gadolinium based contrast agents: is the stability of the contrast agent

molecule an important factor in the pathogenesis of this condition? *Br J Radiol.* 2007;80(950):73-76.

51. Port M, Idee JM, Medina C, Dencausse A, Corot C. Stability of gadolinium chelates and their biological consequences: new data and some comments. *Br J Radiol.* 2008;81(963):258-259.

52. Tweedle MF. Physicochemical properties of gadoteridol and other magnetic resonance contrast agents. *Invest Radiol.* 1992;27 Suppl 1:S2-6.

53. Idee JM, Port M, Raynal I, Schaefer M, Le Greneur S, Corot C. Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006;20(6):563-576.

54. Bellin MF, Van Der Molen AJ. Extracellular gadolinium-based contrast media: an overview. *Eur J Radiol.* 2008;66(2):160-167.

55. Pennekamp W, Roggenland D, Hering S, et al. Intra-individual, randomised comparison of the MRI contrast agents gadobutrol and gadoterate in imaging the distal lower limb of patients with known or suspected osteomyelitis, evaluated in an off-site blinded read. *Eur Radiol.* 21(5):1058-1067.

56. Cacheris WP, Quay SC, Rocklage SM. The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes. *Magn Reson Imaging.* 1990;8(4):467-481.

57. Tweedle MF, Hagan JJ, Kumar K, Mantha S, Chang CA. Reaction of gadolinium chelates with endogenously available ions. *Magn Reson Imaging.* 1991;9(3):409-415.

58. Corot C, Idee JM, Hentsch AM, et al. Structure-activity relationship of macrocyclic and linear gadolinium chelates: investigation of transmetallation effect on the zinc-dependent metallopeptidase angiotensin-converting enzyme. *J Magn Reson Imaging.* 1998;8(3):695-702.

59. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet.* 2000;356(9234):1000-1001.

- 60.** From the Centers for Disease Control and Prevention: Fibrosing skin condition among patients with renal disease--United States and Europe, 1997-2002. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287(7):838.
- 61.** Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21(4):1104–1108.
- 62.** Prince MR, Arnoldus C, Frisoli JK. Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1996 6(1):162–166.
- 63.** PUBLIC STATEMENT. Vasovist and nephrogenic systemic fibrosis (NSF). London: European Medicines Agency; 2007. (Accessed 07.03.2011, at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500015607.pdf).
- 64.** FDA NEWS RELEASE. FDA Requests Boxed Warning for Contrast Agents Used to Improve MRI Images: U.S. Food and Drug Administration; 2007. (Accessed 07.03.2011, at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108919.htm>).
- 65.** Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1343-1353.
- 66.** Lee DC, Johnson NP. Quantification of absolute myocardial blood flow by magnetic resonance perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):761-770.
- 67.** Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*. 1996;94(12):3318-3326.
- 68.** Wang J, Liu HY, Lv H, et al. Identification of chronic myocardial infarction with extracellular or intravascular contrast agents in magnetic resonance imaging. *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(1):65-73.

- 69.** Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation*. 1995;92(5):1117-1125.
- 70.** Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(8):765-772.
- 71.** Rehwald WG, Fieno DS, Chen E-L, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*. 2002;105(2):224–229.
- 72.** Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, et al. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(20):2411-2416.
- 73.** Schulz-Menger J, Gross M, Messroghli D, Uhlich F, Dietz R, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance of acute myocardial infarction at a very early stage. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(3):513–518.
- 74.** Schaefer S, Malloy CR, Katz J, et al. Gadolinium-DTPA-enhanced nuclear magnetic resonance imaging of reperfused myocardium: identification of the myocardial bed at risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;12(4):1064–1072.
- 75.** Abdel-Aty H, Cocker M, Meek C, Tyberg JV, Friedrich MG. Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(14):1194–1201.
- 76.** Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992–2002.
- 77.** Bülow H, Klein C, Kuehn I, et al. Cardiac magnetic resonance imaging: long term reproducibility of the late enhancement signal in patients with chronic coronary artery disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2005;91(9):1158–1163.
- 78.** Hombach V, Grebe O, Merkle N, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2005;26(6):549-557.

- 79.** Eichstaedt HW, Felix R, Dougherty FC, Langer M, Rutsch W, Schmutzler H. Magnetic resonance imaging (MRI) in different stages of myocardial infarction using the contrast agent gadolinium-DTPA. *Clin Cardiol.* 1986;9(11):527-535.
- 80.** Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: a summary of the medical literature reporting. *Eur J Radiol.* 2008;66(2):230-234.
- 81.** Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, Perry GJ, DeMattos AM, Iskandrian AE. The Scope of Coronary Heart Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;53(23):2129–2140.
- 82.** Fachinformation Magnevist® 0,5 mmol/ml Injektionslösung. Bayer Schering Pharma; 2010.
- 83.** Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology.* 2001;218(1):215–223.
- 84.** Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung. Bayer Vital GmbH; 2007.
- 85.** Prescription Information Gadavist. Wayne, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2011.
- 86.** FDA approves imaging agent for central nervous system scans: U.S. Food and Drug Administration; 2011. (Accessed 07.05.2011, at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm247207.htm>).
- 87.** Staks T, Schuhmann-Giampieri G, Frenzel T, Weinmann HJ, Lange L, Platzek J. Pharmacokinetics, dose proportionality, and tolerability of gadobutrol after single intravenous injection in healthy volunteers. *Invest Radiol.* 1994;29(7):709-715.
- 88.** Siemens AG. MAGNETOM Avanto 1.5T - Technische Spezifikationen. Available at: http://www.medical.siemens.com/webapp/wcs/stores/servlet/ProductDisplay~q_catalogId~e_-3~a_catTree~e_100010,1007660,12754,14330~a_langId~e_-3~a_productId~e_75336~a_storeId~e_10001~a_view~e_38.htm. Accessed 30.03.2011.

- 89.** Spectris Solaris EP Injektionssystem Broschüre. Volkach: MEDRAD Medizinische Systeme GmbH; 2010.
- 90.** *CMR42* [computer program]. Version 3: Circle Vascular Imaging, #12, 3535 Research Road NW, Calgary, AB T2L 2K8, Canada.
- 91.** Whang JM. 510(k) Summary (REVISED) - cmr42 Cardiac MR Software Application. In: Center for Devices and Radiological Health. FDA, ed. Vol K082628; 2008.
- 92.** Medical Device Licence: CMR42 CARDIAC MAGNETIC RESONANCE SOFTWARE APPLICATION. In: Health Canada. Therapeutic Products Directorate. Medical Devices Bureau, ed. Vol 78347.
- 93.** ARTG Certificate In: Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration, ed. Vol 177785 Class IIa; 2010.
- 94.** *Syngo.Via* [computer program]. Version: Siemens AG, Healthcare Sector, Henkestrasse 127, D-91052 Erlangen; 2002-2011.
- 95.** Schilling R, Wagner M, Taupitz M, Wienstroer A. Assessment of myocardial viability in MRI: Comparison of Late Gadolinium Enhancement with Gadovist® vs. Magnevist® vs. Dotarem®. Clinical Study Protocol No. ISI-2009LGE. Version 1.1. Berlin: Imaging Science Institute; 2010.
- 96.** Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 2007;53(4):766-772.
- 97.** Wilke N, Jerosch-Herold M, Stillman AE, et al. Concepts of myocardial perfusion imaging in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q*. 1994;10(4):249-286.
- 98.** Scheffler K, Hennig J. T(1) quantification with inversion recovery TrueFISP. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;45(4):720–723.
- 99.** Gupta A, Lee VS, Chung Y-C, Babb JS, Simonetti OP. Myocardial infarction: optimization of inversion times at delayed contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2004;233(3):921–926.

- 100.** Dietrich O, Raya JG, Reeder SB, Reiser MF, Schoenberg SO. Measurement of signal-to-noise ratios in MR images: influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2007;26(2):375-385.
- 101.** Look D, Locker D. Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times. *Rev. Sci. Instrum.* 1970;41(2):250-251.
- 102.** *SPSS* [computer program]. Version 19: IBM corporation; 2010.
- 103.** *NLREG* [computer program]. Demo Version. Brentwood, TN, USA; 2008.
- 104.** Vexler VS, Clement O, Schmitt-Willich H, Brasch RC. Effect of varying the molecular weight of the MR contrast agent Gd-DTPA-polylysine on blood pharmacokinetics and enhancement patterns. *J Magn Reson Imaging*. 1994;4(3):381-388.
- 105.** Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-310.
- 106.** Schwenke C. ISI-2009LGE - Gadovist vs. Magnevist. Assessment of myocardial viability in MRI: Comparison of Late Gadolinium Enhancement with Gadovist vs. Magnevist vs. Dotarem. Statistical Report. Draft. Version 3. 2011.
- 107.** Statistisches Bundesamt - Zweigstelle Bonn [destatis (BN)]. Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2009. (Accessed 27.04.2011, at <http://www.destatis.de/publikationen>).
- 108.** Sederholm Lawesson S, Todt T, Alfredsson J, Janzon M, Stenestrand U, Swahn E. Gender difference in prevalence and prognostic impact of renal insufficiency in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 97(4):308-314.
- 109.** Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(18):2322-2327.

- 110.** Wendland MF, Saeed M, Lauerma K, et al. Alterations in T1 of normal and reperfused infarcted myocardium after Gd-BOPTA versus GD-DTPA on inversion recovery EPI. *Magn Reson Med.* 1997;37(3):448-456.
- 111.** Donahue KM, Burstein D, Manning WJ, Gray ML. Studies of Gd-DTPA relaxivity and proton exchange rates in tissue. *Magn Reson Med.* 1994;32(1):66-76.
- 112.** Pintaske J, Martirosian P, Graf H, et al. Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla. *Invest Radiol.* 2006;41(3):213-221.
- 113.** Pedersen M, Morkenborg J, Jensen FT, Stodkilde-Jorgensen H, Djurhuus JC, Frokiaer J. In vivo measurements of relaxivities in the rat kidney cortex. *J Magn Reson Imaging.* 2000;12(2):289-296.
- 114.** Morkenborg J, Taagehoj JF, Vaever PN, Frokiaer J, Djurhuus JC, Stodkilde-Jorgensen H. In vivo measurement of T1 and T2 relaxivity in the kidney cortex of the pig--based on a two-compartment steady-state model. *Magn Reson Imaging.* 1998;16(8):933-942.
- 115.** Secchi F, Di Leo G, Papini GD, Giacomazzi F, Di Donato M, Sardanelli F. Optimizing dose and administration regimen of a high-relaxivity contrast agent for myocardial MRI late gadolinium enhancement. *Eur J Radiol.* 2010;Article in Press.
- 116.** Davis CS. Statistical methods for the analysis of repeated measurements. New York [u.a.]: Springer; 2002.
- 117.** Davis CS. Univariate Methods. *Statistical methods for the analysis of repeated measurements.* New York [u.a.]: Springer; 2002:15-44.
- 118.** Wishart J. Growth rate determination in nutrition studies with the bacon pig, and their analysis. *Biometrika.* 1938(30):16-28.
- 119.** Sachs L, Hedderich J. Angewandte Statistik: Methodensammlung in R. Vol 13. Berlin: Springer; 2009.
- 120.** Davis CS. Normal-Theory Methods: Linear Mixed Models. *Statistical methods for the analysis of repeated measurements* New York [u.a.]: Springer; 2002:125-168.

- 121.** De Smet K, Verdries D, Tanaka K, De Mey J, De Maeseneer M. MRI in the assessment of non ischemic myocardial diseases. *Eur J Radiol*.
- 122.** Gottlieb I, Macedo R, Bluemke DA, Lima JA. Magnetic resonance imaging in the evaluation of non-ischemic cardiomyopathies: current applications and future perspectives. *Heart Fail Rev*. 2006;11(4):313-323.
- 123.** Lim RP, Srichai MB, Lee VS. Non-ischemic causes of delayed myocardial hyperenhancement on MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1675-1681.
- 124.** Cummings KW, Bhalla S, Javidan-Nejad C, Bierhals AJ, Gutierrez FR, Woodard PK. A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging. *Radiographics*. 2009;29(1):89-103.
- 125.** Hombach V. Kardiomyopathien und Myokarditis. In: Hombach V, ed. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*; 2005:169-186.
- 126.** Goitein O, Matetzky S, Beinart R, et al. Acute myocarditis: noninvasive evaluation with cardiac MRI and transthoracic echocardiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(1):254-258.
- 127.** Teraoka K, Hirano M, Ookubo H, et al. Delayed contrast enhancement of MRI in hypertrophic cardiomyopathy. *Magn Reson Imaging*. 2004;22(2):155-161.
- 128.** Klein C, Schmal TR, Nekolla SG, Schnackenburg B, Fleck E, Nagel E. Mechanism of late gadolinium enhancement in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(4):653-658.
- 129.** *Maxima* [computer program]. Version 5.24.0: GNU Public License; 4/5/2011.
- 130.** *wxMaxima* [computer program]. Version 11.04.0: Andrej Vodopivec; 2010.
- 131.** Huber A. Single-Shot Inversion Recovery TrueFISP for Assessment of Myocardial Infarction. *American Journal of Roentgenology*. 2006;186(3):627–633.
- 132.** van den Bosch HC, Westenberg JJ, Post JC, et al. Free-breathing MRI for the assessment of myocardial infarction: clinical validation. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(6):W277-281.

- 133.** Huber A, Bauner K, Wintersperger BJ, et al. Phase-sensitive inversion recovery (PSIR) single-shot TrueFISP for assessment of myocardial infarction at 3 tesla. *Investigative radiology*. 2006;41(2):148–153.
- 134.** Farrelly C, Rehwald W, Salerno M, et al. Improved detection of subendocardial hyperenhancement in myocardial infarction using dark blood-pool delayed enhancement MRI. *AJR. American journal of roentgenology*. 2011;196(2):339–348.
- 135.** Bauner KU, Reiser MF, Huber AM. Low dose gadobenate dimeglumine for imaging of chronic myocardial infarction in comparison with standard dose gadopentetate dimeglumine. *Investigative radiology*. 2009;44(2):95–104.
- 136.** Balci NC, Inan N, Anik Y, Erturk MS, Ural D, Demirci A. Low-dose gadobenate dimeglumine versus standard-dose gadopentate dimeglumine for delayed contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Academic radiology*. 2006;13(7):833–839.
- 137.** Schlosser T, Hunold P, Herborn CU, et al. Myocardial infarct: depiction with contrast-enhanced MR imaging--comparison of gadopentetate and gadobenate. *Radiology*. 2005;236(3):1041–1046.
- 138.** Anzalone N, Gerevini S, Scotti R, Vezzulli P, Picozzi P. Detection of cerebral metastases on magnetic resonance imaging: intraindividual comparison of gadobutrol with gadopentetate dimeglumine. *Acta Radiol*. 2009;50(8):933-940.
- 139.** Kim ES, Chang JH, Choi HS, Kim J, Lee SK. Diagnostic yield of double-dose gadobutrol in the detection of brain metastasis: intraindividual comparison with double-dose gadopentetate dimeglumine. *AJNR Am J Neuroradiol*.31(6):1055-1058.
- 140.** Achenbach M, Figiel JH, Burbelko M, Heverhagen JT. Prospective comparison of image quality and diagnostic accuracy of 0.5 molar gadobenate dimeglumine and 1.0 molar gadobutrol in contrast-enhanced run-off magnetic resonance angiography of the lower extremities. *J Magn Reson Imaging*.32(5):1166-1171.
- 141.** Voth M, Attenberger UI, Luckscheiter A, et al. "Number needed to read"--how to facilitate clinical trials in MR-angiography. *Eur Radiol*.21(5):1034-1042.

6 Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis)	KM	Kontrastmittel
AKS	Akutes Koronarsyndrom	Krea	Kreatininwert
AMG	Bundes-Arzneimittelgesetz	LDL	Low Density Lipoprotein
AP	Angina Pectoris	LGE	Late Gadolinium Enhancement
AV	Atrio-Ventrikulär	MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
BfArM	Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte	MRT	Magnetresonanztomographie
C	Kontrastmittelkonzentration	MTRA	Medizinisch-technische/r Radiologieassistent/in
CNR	Contrast-to-Noise-Ratio (Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis)	MV	Myokardvolumen
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)	MW	Mittelwert
CR	Coefficient of Repeatability	N	Anzahl
CT	Computertomographie	NSF	Nephrogene systemische Fibrose
DALY	Disability Adjusted Life Years	NSTEMI	Non-ST-Elevated-Myocardial-Infarction (Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt)
DE	Delayed-Enhancement	NYHA	New York Heart Association
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine	PCI	Percutane Coronary Intervention (Perkutane Koronarintervention)
dR1	Differenz in der T1-Relaxationsrate (zu nativem Gewebe)	PD	Protonendichte
EKG	Elektrokardiogramm	PET	Positronen-Emissions-Tomographie
EMA	European Medicines Agency	PPS	Per Protocol Analysis Set
EPI	Echo-Planar-Imaging	PTCA	Percutane Transluminal Coronary Angioplasty (Perkutane transluminale Koronarangioplastie)
EV	Enhancement-Volumen	R	Korrelationskoeffizient (nach Pearson oder Spearman)
FAS	Full Analysis Set	R1	T1-Relaxivität
FDA	United States Food and Drug Administration	ROI	Region of Interest
FID	Free Induction Decay	s	Sekunden

FISP	Fast-Imaging-Steady-Precession	S	Standardabweichung
FLASH	Fast-Low-Angle-Shot	SE	Spin-Echo
Gd-DO3A-butrol	Gadobutrol = 10-[(1SR,2RS)-2,3-dihydroxy-1-hydroxymethylpropyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure-Gadolinium-Komplex (Gadovist®)	SI	Signalintensität
Gd-DOTA	Gadoterat = 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure-Gadolinium-Komplex (Dotarem®)	SNR	Signal-to-Noise-Ratio (Signal-zu-Rausch-Verhältnis)
Gd-DTPA	Gadopentetat = Diethylentriaminpentaessigsäure-Gadolinium-Komplex (Magnevist®)	SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	SSFP	Steady-State-Free-Precession
GRE	Gradienten-Echo	STEMI	ST-Elevated-Myocardial-Infarction (ST-Strecken-Hebungsinfarkt)
HASTE	Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo	T1	Spin-Gitter-Relaxationszeit
HDL	High Density Lipoprotein	T2	Spin-Spin-Relaxationszeit
HWZ	Halbwertszeit	TE	Echo-Zeit
ICH-GCP	International Conference on Harmonisation of Good Clinical Practice	TI	Inversions-Zeit
ISI	Imaging Science Institute (Berlin)	TR	Trigger-Zeit
IV	Intravenös	WHO	World Health Organization
KHK	Koronare Herzerkrankung	ZNS	Zentrales Nervensystem
KI	Konfidenzintervall		

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Erzeugung und Kodierung des Spin-Echo-Signals (schematische Darstellung).....	12
Abbildung 1.2: Erzeugung und Kodierung des Gradienten-Echo-Signals (schematische Darstellung).....	13
Abbildung 1.3: EKG-getriggerte segmentierte IR-TurboFLASH Sequenz (aus Kim et al. 200340, mit freundlicher Genehmigung).....	14
Abbildung 1.4: Signalintensität nach einem IR-Puls in Abhängigkeit von der TI-Zeit für zwei Gewebe mit unterschiedlichen T1-Zeiten.	16
Abbildung 1.5: Änderung der Relaxationsrate $R=1/T$ in Abhängigkeit von der Kontrastmittel-Konzentration C.....	19
Abbildung 1.6: Beispielsubstanzen der vier genannten Chelat-Gruppen. a) Gadopentetat (Gd-DTPA, Magnevist), b) Gadodiamid (Gd-DTPA-BMA, Omniscan), c) Gadoterat (Gd-DOTA, Dotarem), d) Gadobutrol (Gd-DO3A-butrol, Gadovist). Modifiziert nach Morcos (2007)50.....	22
Abbildung 2.1: Zeitlicher Ablauf der Studie.....	40
Abbildung 2.2: Flussdiagramm des Untersuchungsablaufes.....	42
Abbildung 2.3: Enhancement-Bestimmung mit CMR42.....	46
Abbildung 2.4: Platzierung der ROIs in den zu untersuchenden Geweben.....	47
Abbildung 3.1: Boxplot der Messwerte für relatives Enhancement-Volumen.....	62
Abbildung 3.2: Bland-Altman-Plot des relativen Enhancements EV/MV in %.....	65
Abbildung 3.3: Boxplot der SNRs, Befunder 1.....	69
Abbildung 3.4: Boxplot der CNRs, Befunder 1.....	69
Abbildung 3.5: Boxplot der SNRs, Befunder 2.....	71
Abbildung 3.6: Boxplot der CNRs, Befunder 2.....	71
Abbildung 3.7: T1-Relaxationszeiten von Infarkt, Myokard und Lumen im Zeitverlauf...75	
Abbildung 3.8: Boxplot der Messwerte für relatives Enhancement-Volumen.....	83
Abbildung 3.9: Bland-Altman-Plot des relativen Enhancements EV/MV in %.....	86
Abbildung 3.10: Boxplot der SNRs, Befunder 1.....	90
Abbildung 3.11: Boxplot der CNRs, Befunder 1.....	90
Abbildung 3.12: Boxplot der SNRs, Befunder 2.....	92

Abbildung 3.13: Boxplot der CNRs, Befunder 2.....	92
Abbildung 3.14: T1-Relaxationszeiten von Infarkt, Myokard und Lumen im Zeitverlauf.	95
Abbildung 4.1: $1/T1$ in Abhängigkeit von der Kontrastmittel-Konzentration C bei verschiedenen Verhältnissen $dR1$ Infarkt zu $dR1$ Lumen. Schematische Darstellung.	109
Abbildung 4.2: Signalintensität und Kontrast in Abhängigkeit von der TI-Zeit.....	114

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Risikofaktoren für Atherosklerose nach IAS (2003)4.....	2
Tabelle 1.2: T1- und T2-Relaxationszeiten bei 1,5 T.....	10
Tabelle 1.3: Relaxivitäten in Plasma bei 1,5 T und 37°C.42, 48.....	20
Tabelle 2.1: Randomisierte und tatsächliche Kontrastmittelreihenfolge, erster Arm.....	38
Tabelle 2.2: Randomisierte und tatsächliche Kontrastmittelreihenfolge, zweiter Arm.....	39
Tabelle 2.3: Unerwünschte Ereignisse, erster Arm.....	53
Tabelle 2.4: Unerwünschte Ereignisse, zweiter Arm.....	54
Tabelle 3.1: Studienausschluss und Delayed Enhancement.....	55
Tabelle 3.2: Demographische Daten und Untersuchungsdaten.....	56
Tabelle 3.3: Verteilungsparameter der demographischen Daten.....	56
Tabelle 3.4: Verteilungsparameter des Zeitabstandes.....	56
Tabelle 3.5: Zeitabstand zwischen letztem Infarkt und erster Studienuntersuchung.....	57
Tabelle 3.6: Kreatininwerte der Probanden (mg/dl).....	57
Tabelle 3.7: Vorerkrankungen der Probanden.....	58
Tabelle 3.8: TI-Zeiten zu Beginn der IR-GRE, 15 Minuten nach KM-Gabe.....	59
Tabelle 3.9: Zeitabstände zwischen Kontrastmittelgabe und Aufnahme des Schnittbildes in Minuten.....	60
Tabelle 3.10: Gemischt-Lineares Modell.....	61
Tabelle 3.11: Messwerte für Myokard- und Enhancement-Volumen, Befunder 1.....	63
Tabelle 3.12: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 1.....	63
Tabelle 3.13: Messwerte für Myokard- und Enhancement-Volumen, Befunder 2.....	64
Tabelle 3.14: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 2.....	64
Tabelle 3.15: Gemischt-Lineares Modell.....	66
Tabelle 3.16: Messwerte für SNR und CNR, Befunder 1.....	68
Tabelle 3.17: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 1.....	68
Tabelle 3.18: Messwerte für SNR und CNR, Befunder 2.....	70
Tabelle 3.19: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 2.....	70
Tabelle 3.20: Anzahl der TI-Scouts.....	73
Tabelle 3.21: Mittlere T1-Relaxationszeiten +- Standardabweichung [ms] von 0-35 Minuten nach Kontrastmittelgabe.....	74

Tabelle 3.22: Studienausschluss und Delayed Enhancement.....	76
Tabelle 3.23: Demographische Daten und Untersuchungsdaten.....	77
Tabelle 3.24: Verteilungsparameter der demographischen Daten.....	77
Tabelle 3.25: Verteilungsparameter des Zeitabstandes.....	77
Tabelle 3.26: Zeitabstand zwischen letztem Infarkt und erster Studienuntersuchung....	78
Tabelle 3.27: Kreatininwerte der Probanden (mg/dl).....	78
Tabelle 3.28: Vorerkrankungen der Probanden.....	79
Tabelle 3.29: TI-Zeiten zu Beginn der IR-GRE, 15 Minuten nach KM-Gabe.....	80
Tabelle 3.30: Zeitabstand zwischen Kontrastmittelgabe und Aufnahme des Schnittbildes [mm:ss].....	81
Tabelle 3.31: Gemischt-Lineares Modell.....	82
Tabelle 3.32: Messwerte für Myokard- und Enhancement-Volumen, Befunder 1.....	84
Tabelle 3.33: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 1.....	84
Tabelle 3.34: Messwerte für Myokard- und Enhancement-Volumen, Befunder 2.....	85
Tabelle 3.35: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 2.....	85
Tabelle 3.36: Gemischt-Lineares Modell.....	87
Tabelle 3.37: Messwerte für SNR und CNR, Befunder 1.....	89
Tabelle 3.38: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 1.....	89
Tabelle 3.39: Messwerte für SNR und CNR, Befunder 2.....	91
Tabelle 3.40: Verteilungsparameter und Autokorrelation, Befunder 2.....	91
Tabelle 3.41: TI-Scout-Bildgebungen nach Zeitgruppe.....	93
Tabelle 3.42: Mittlere T1-Relaxationszeiten [ms] nach Kontrastmittelgabe.....	94
Tabelle 4.1: Geschätzter Effekt des Kontrastmittels auf die Relaxationsrate (dR1); nach Gewebe, Kontrastmittel und Zeitabstand. 1. Arm: Gadovist® vs. Magnevist®.....	107
Tabelle 4.2: Geschätzter Effekt des Kontrastmittels auf die Relaxationsrate (dR1); nach Gewebe, Kontrastmittel und Zeitabstand. 2. Arm: Gadovist® vs. Dotarem®.....	108
Tabelle 4.3: Kardiale Pathologien mit Delayed Enhancement.....	112

9 Formelverzeichnis

Formel 1.1 T2-Relaxation der Transversalmagnetisierung.....9

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}}$$

Formel 1.2 T1-Relaxation der Längsmagnetisierung.....10

$$M_z(t) = M_0 (1 - e^{-\frac{t}{T_1}})$$

Formel 1.3 Berechnung der Relaxationsrate R.....18

$$R = R_{nativ} + r * C$$

Formel 1.4 Berechnung der Relaxivität r.....18

$$r = \frac{dR}{dC}$$

Formel 1.5 Berechnung der thermodynamischen Stabilitätskonstante K.....20

$$K_{therm} = \frac{[Gadolinium - Chelat - Komplex]}{[freies Gadolinium]} [freies Chelat]$$

Formel 2.1 Berechnung der relaxivitätsadaptierten Dosis, Gadovist®.....30

$$Dosis_{(Gadovist)} = Dosis_{(Magnevist)} * \frac{rI_{(Magnevist)}}{rI_{(Gadovist)}} \approx 0,15 \text{ mmol/kg}$$

Formel 2.2 Berechnung der relaxivitätsadaptierten Dosis, Dotarem®.....30

$$Dosis_{(Dotarem)} = Dosis_{(Magnevist)} * \frac{RI_{(Magnevist)}}{RI_{(Dotarem)}} \approx 0,22 \text{ mmol/kg}$$

Formel 2.3: Vereinfachte Formel nach MDRD zur Abschätzung der GFR aus dem Kreatininwert, Alter, Geschlecht und der Hautfarbe des Patienten⁹⁶.....35

$$GFR [mL/min/1,73 m^2] = 175 * (S_{cr})^{-1,154} * (Alter)^{-0,203} * (0,742 \text{ wenn weiblich}) * (1,212 \text{ wenn schwarze Hautfarbe})$$

Formel 2.4 Berechnung der Signal-to-Noise-Ratio SNR.....47

$$SNR_X = \frac{\text{Mittelwert } SI_X}{\text{Standardabweichung } SI_{Luft}}$$

Formel 2.5 Berechnung der Contrast-to-Noise-Ratio CNR.....47

$$CNR_{X-Y} = SNR_X - SNR_Y$$

Formel 2.6 Berechnung der Signalintensität nach Inversionspuls.....48

$$SI = \left| M_0 (1 - 2 e^{-\frac{TI}{T_1}}) \right|$$

Formel 2.7 Gemischt-Lineares Modell.....51

$$Y = X\beta + Z\gamma + \varepsilon$$

Formel 4.1 Berechnung der optimalen Inversions-Zeit TI..... 106

$$TI = \ln 2 * TI_{Myokard}$$

Formel 4.2 Einfluss der Kontrastmittelwirkung dR1 auf die T1-Relaxivitätsrate..... 106

$$TI = \frac{1}{1/TI_{nativ} + dRI}$$

Formel 4.3 Auflösen von Formel 4.2 nach dR1..... 106

$$dRI = 1/TI - 1/TI_{nativ}$$

10 Zusammenfassung

Einleitung: Der Goldstandard zur Vitalitätsbeurteilung von Herzmuskelgewebe nach ischämischer Schädigung ist die Delayed-Enhancement-MRT. Hierfür zugelassene Kontrastmittel sind Magnevist® und Omniscan®. Aufgrund des NSF-Risikos ist die Verwendung dieser Kontrastmittel in niereninsuffizienten Patienten kontraindiziert. Daten zur Delayed-Enhancement-MRT mit den Niereninsuffizienz-kompatiblen Kontrastmitteln Gadovist® und Dotarem® existieren bisher nach unserem besten Wissen nicht. Die ISI-2009LGE-Studie vergleicht in zwei getrennten Armen Gadovist® mit Magnevist® und Gadovist® mit Dotarem® in relaxivitätsadaptierter Dosis für die Darstellung von Myokardinfarkt-Narben mittels Delayed-Enhancement-MRT.

Methoden: Alle Untersuchungen wurden an einem Siemens Magnetom Avanto MRT mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt. Im ersten Arm erhielten 21 Probanden in randomisierter Reihenfolge Gadovist® und Magnevist®, im zweiten Arm 19 Probanden Gadovist® und Dotarem®. Zwischen beiden Untersuchungen lagen zwei bis 30 Tage. Als Messgrößen wurden das relative Infarktvolume, die SNRs und die T1-Zeiten von gesundem Myokard, infarziertem Myokard und Ventrikellumen, sowie die CNRs von infarziertem Myokard zu gesundem Myokard und Ventrikellumen erfasst. Die Infarktgrößen- und SNR-Messungen wurden von zwei unabhängigen Befundern aus IR-TurboFLASH-Bildgebungen 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe bestimmt. Die T1-Zeiten wurden über einen Zeitraum von 35 Minuten mittels T1-Scouts bestimmt.

Ergebnisse: Im ersten Arm lag das mittlere relative Infarktvolume bei den Messungen mit Gadovist® bei 16,1 % [9,8; 22,5] und für Magnevist® ebenfalls bei 16,1 % [9,7; 22,5], die mittlere Differenz von 0,1 % [-1,1; 1,2] war statistisch nicht signifikant (p-Wert 0,934). Die SNRs von infarziertem Myokard lagen für Gadovist® bei 46,5 [34,6; 58,4] und für Magnevist® bei 47,4 [35,5; 58,3], die mittlere Differenz von -1,0 [-14,5; 12,6] war statistisch nicht signifikant (p-Wert 0,883). Die SNR des Lumens war nach Gabe von Gadovist® etwas niedriger als nach Gabe von Magnevist® (40,2 [28,9; 51,6] vs. 46,6 [35,3; 58,0]), der Unterschied von -6,4 [-21,7; 8,9] jedoch statistisch nicht signifikant (p-Wert 0,387). Die CNRs von infarziertem zu gesundem Myokard unterschieden sich statistisch nicht signifikant (40,0 [30,3; 49,7] vs. 40,6 [30,9; 50,3], mittlere Differenz -0,6 [-11,1; 9,6], p-Wert 0,904). Die CNRs von infarziertem Myokard zu Ventrikellumen

waren bei Messung mit Gadovist® signifikant höher (6,2 vs. 0,8, mittlere Differenz 5,4 [1,3; 9,6], p-Wert 0,013). Die T1-Relaxationszeiten im Lumen waren unter Gadovist® ab 6-9 Minuten nach Kontrastmittelgabe signifikant höher im Vergleich zu Magnevist®. Der Unterschied zwischen Infarkt und Lumen war 9-12 und 12-15 Minuten nach Kontrastmittelgabe signifikant größer für Gadovist® im Vergleich zu Magnevist® (-20 +- 35 vs. 0 +- 35, p=0,026 und -25 +- 45 vs. -10 +- 50, p=0,028).

Auch im zweiten Arm waren die mittleren relativen Infarktvolumina mit 15,9 % [10,5; 21,3] für Gadovist® und ebenfalls 15,9 % [10,5; 21,3] für Dotarem® bei einer mittleren Differenz von 0,0 % [-1,3; 1,4] statistisch nicht signifikant verschieden (p-Wert 0,975). Die SNRs von infarziertem Myokard unterschieden sich nicht signifikant (48,4 [3,0; 61,9] vs. 50,1 [36,7; 63,5], mittlere Differenz -1,7 [-8,7; 5,3], p-Wert 0,620), ebenso wie die CNRs von infarziertem zu gesundem Myokard (44,1 [31,2; 57,0] vs. 45,2 [32,4; 58,1], mittlere Differenz -1,2 [-7,6; 5,3], p-Wert 0,718). Die SNRs von Ventrikellumen sowie die CNR von infarziertem Myokard zu Ventrikellumen unterschieden sich statistisch signifikant (SNR Lumen: 35,7 [26,3; 45,1] vs. 43,3 [34,0; 53,7], mittlere Differenz -7,7 [-14,5; -0,8], p-Wert 0,025. CNR Infarkt zu Lumen: 12,7 [2,6; 22,8] vs. 6,8 [-3,4; 16,9], mittlere Differenz 6,0 [1,5; 10,5], p-Wert 0,009). Die T1-Relaxationszeiten nach Gabe von Gadovist® und Dotarem® unterschieden sich zu keiner Zeit statistisch oder klinisch signifikant.

Beurteilung: IR-GRE Delayed-Enhancement-Bildgebung mit 0,15 mmol/kg Gadovist® in Patienten mit chronischem Myokardinfarkt führt 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe bei etwas besserem Bildkontrast zwischen Infarkt und Lumen zu vergleichbaren Infarktgrößen-Messwerten gegenüber 0,2 mmol/kg Magnevist® und 0,22 mmol/kg Dotarem®. Der Verlauf der T1-Zeiten über 35 Minuten lässt vermuten, dass 0,15 mmol/kg Gadovist® auch zu anderen Aufnahmezeitpunkten und in anderen T1-gewichteten Sequenzen in der Infarktdarstellung 0,2 mmol/kg Magnevist® und 0,22 mmol/kg Dotarem® nicht unterlegen ist. Gegenüber Magnevist® besteht der Vorteil der früheren Abgrenzbarkeit des Infarktes gegenüber dem Lumen.

11 Abstract

Introduction: In the mid 1980's, gadolinium based intravenous contrast agents were introduced into clinical cardiac MRI. They were found to stick to damaged tissue for a prolonged time, while being quickly washed out of healthy tissue. This effect is known as "delayed enhancement" and opened up new possibilities for the assessment of tissue viability through MRI. In the heart, areas of delayed enhancement closely correlated to histopathological areas of infarct- and myocarditis-related scarring. Over the last decade, delayed enhancement MRI evolved as one of the most sensitive and specific diagnostic tests in the differential diagnosis of acute and chronic myocardial infarction and myocarditis. The most widely used gadolinium based contrast agents for delayed enhancement MRI so far are the linear gadolinium chelates gadopentetate (Magnevist®, Bayer Schering Pharma) and gadodiamide (Omniscan®, GE Healthcare). Recently though, linear gadolinium chelates have been linked to the development of a disabling and possibly lethal disease called nephrogenic systemic fibrosis in patients with end-stage renal failure, leading to their contraindication in this patient group. The macrocyclic gadolinium chelates gadobutrol (Gadovist®, Bayer Schering Pharma) and gadoterate (Dotarem®, Guerbet) offer a more favorable risk profile but are not yet approved for Delayed-Enhancement-MRI due to lack of clinical data. This study seeks to provide a thorough comparison of Gadovist® with Magnevist® and Gadovist® for the assessment of cardiac viability in chronic myocardial infarction via Delayed-Enhancement-MRI.

Methods: 40 patients were recruited from the clinical routine of the Charité Universitätsmedizin Berlin and divided into two groups for an intraindividual comparison of 0,15 mmol/kg Gadovist® and 0,2 mmol/kg Magnevist® in the first group and 0,15 mmol/kg Gadovist® and 0,22 mmol/kg Dotarem® in the second group. Contrast agent doses were adjusted for differences in T1-relaxivities in human plasma. All exams were performed on a Siemens Magnetom Avanto MRI with a field strength of 1.5 Tesla. Infarct size, SNR and CNR were measured in a IR-TurboFLASH-Sequence 15 minutes after contrast agent application by two independent, blinded readers and statistically evaluated via mixed linear models. T1-values were calculated via nonlinear regression from T1-scouts taken on irregular time points over 35 minutes following the application.

Results: Infarct size measurements did not differ significantly between contrast agents (first group: 16.1 % [9.8; 22.5] vs. 16.1 % [9.7; 22.5], mean difference 0.1 % [-1.1; 1.2], p-value 0.934. Second group: 15.9 % [10.5; 21.3] vs. 15.9 % [10.5; 21.3], mean difference 0.0 % [-1.3; 1.4], p-value 0.975).

SNRs of infarcted myocardium did not differ significantly either in both groups (first group: 46.5 [34.6; 58.4] vs. 47.4 [35.5; 58.3], mean difference -1.0 [-14.5; 12.6], p-value 0.883. Second group: 48.4 [3.0; 61.9] vs. 50.1 [36.7; 63.5], mean difference -1.7 [-8.7; 5.3], p-value 0.620), as did CNRs of infarcted to remote myocardium (first group: 40.0 [30.3; 49.7] vs. 40.6 [30.9; 50.3], mean difference -0.6 [-11.1; 9.6], p-value 0.904. Second group: 44.1 [31.2; 57.0] vs. 45.2 [32.4; 58.1], mean difference -1.2 [-7.6; 5.3], p-value 0.718). SNRs of ventricular blood showed a trend towards lower values for Gadovist® in the first group and significantly lower values in the second group (first group: 40.2 [28.9; 51.6] vs. 46.6 [35.3; 58.0], mean difference -6.4 [-21.7; 8.9], p-value 0.387. Second group: 35.7 [26.3; 45.1] vs. 43.3 [34.0; 53.7], mean difference -7.7 [-14.5; -0.8], p-value 0.025). The CNRs of infarcted myocardium to ventricular blood were significantly higher for Gadovist® in both groups (first group: 6.2 vs. 0.8, mean difference 5.4 [1.3; 9.6], p-value 0.013. Second group: 12.7 [2.6; 22.8] vs. 6.8 [-3.4; 16.9], mean difference 6.0 [1.5; 10.5], p-value 0.009).

T1 relaxation times of infarcted myocardium and remote myocardium showed similar time courses for all contrast agents over 35 minutes following application. Gadovist® led to significantly higher T1 relaxation times of ventricular blood from 6-9 minutes after application onwards and a significantly higher difference between the T1 relaxation times of ventricular blood and infarcted myocardium 9-12 and 12-15 minutes after application, compared to Magnevist®. Gadovist® and Dotarem® did not differ significantly in respect to T1 relaxation times of ventricular blood.

Conclusion: 0,15 mmol/kg Gadovist® is comparable to and might yield a better CNR of infarct to blood 15 minutes after application than 0,2 mmol/kg Magnevist® and 0,22 mmol/kg Dotarem® in the assessment of cardiac viability via Delayed-Enhancement-MRI in patients with chronic myocardial infarction. Later image acquisition offers better infarct to blood T1-contrast.

12 Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Professor Dr. Matthias Taupitz sowie meinem Betreuer Dr. Moritz Wagner für die Möglichkeit der Mitarbeit an dem Forschungsprojekt „ISI-2009LGE“ und die fachlichen Diskussionen und Ratschläge. Ich bedanke mich bei Dr. Tahir Durmus und Dr. René Schilling für die Ausmessung der Infarkt volumina und die Berechnung der Signalintensitäten in den IR-GRE-Bildgebungen, sowie bei Dr. Carsten Schwenke für die Zusammenarbeit in der statistischen Auswertung.

Mein Dank gilt dem Imaging-Science-Institute Berlin unter Leitung von PD Dr. Alexander Huppertz für die Überlassung der Räumlichkeiten und Siemens Medical Systems für die Bereitstellung der MRT-Geräte. Ich bedanke mich bei den medizinisch-technischen Röntgen-Assistentinnen, insbesondere Frau Wagner, für die Durchführung der MRT-Aufnahmen sowie bei Frau Thielsch und Frau Rosinski für die Terminplanung und den freundlichen Empfang der Probanden.

Ferner bedanke ich mich bei meinen Eltern, ohne deren finanzielle Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

13 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Patrick Johannes Doeblin, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: 'Myokardiale Vitalitätsbeurteilung mittels Delayed-Enhancement-Magnetresonanztomographie: Intra-individueller Vergleich der Kontrastmittel Gadovist®, Magnevist® und Dotarem®' selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

14 Lebenslauf

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

15 Publikationsliste

Durmus T, Schilling R, Doeblin P, Huppertz A, Hamm B, Taupitz M, Wagner M. Gadobutrol for Magnetic Resonance Imaging of Chronic Myocardial Infarction: Intraindividual Comparison with Gadopentetate Dimeglumine. *Investigative Radiology*. 2012;47(3):183-188.

Wagner M, Schilling R, Doeblin P, Huppertz A, Luhur R, Schwenke C, Maurer M, Hamm B, Taupitz M, Durmus T. Macrocyclic contrast agents for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction: intraindividual comparison of gadobutrol and gadoterate meglumine. *European Radiology*. 2013 Jan;23(1):108-14.