

6 Zusammenfassung

Die Untersuchung der Myokardperfusion und Myokardvitalität bei koronarer Herzkrankheit sowie ihrer Komplikationen ist heutzutage eine Standardmethode mit großer klinischer Relevanz.

Ziel der vorliegenden Studie war es das Potential des Blutpoolkontrastmittels P792 zur Untersuchung der myokardialen Perfusion und Vitalität an einem Schweinemodell im Magnetresonanztomographen (MRT) zu untersuchen. Dazu ist es mit Gd-DOTA, einem niedermolekularen Kontrastmittel verglichen worden.

Bei P792 handelt es sich um ein makrozyklisches Blutpoolkontrastmittel mit einem Molekulargewicht von 6,47 kDa und einem Durchmesser von 5,05 nm. Es basiert auf einem Gd-DOTA Kern, der mit vier starren hydrophilen Armen substituiert ist. Daher kann P792 nicht durch die Kapillarwände diffundieren, ist jedoch klein genug um renal ausgeschieden zu werden. Gd-DOTA besteht aus einem Gadoliniumion, das mit dem makrozyklischen Liganden DOTA komplexiert ist. Sein Molekulargewicht beträgt 0,56 kDa und sein Durchmesser liegt bei 0,9 nm.

Da die R1-Relaxivität von P792 (gemessen in 37 °C warmen Wasser bei 60 MHz) um das 10fache höher ist als die von Gd-DOTA, wurde P792 in einer Dosis von 13 µmol/kg KM und Gd-DOTA von 100 µmol/kg KM für die Messungen an einem 1,5 T MRT (Magnetom Sonata) verwendet.

Als Tiermodell wurden zehn Minischweine (Mini-LEWE) mit einem Körpergewicht von 20-30 kg eingesetzt. Bei je fünf Tieren wurde ein reperfundierter bzw. nicht-reperfundierter Myokardinfarkt in einem „closed chest“ Modell erzeugt. Die Untersuchungen am MRT erfolgten am zweiten und dritten Tag nach der Infarktinduktion mit beiden Kontrastmitteln. Die Untersuchungen zur Perfusion sind aufgrund der frühen klinischen Prüfungsphase von P792 nur an den Tieren mit nicht-reperfundiertem Infarkt (Gruppe 2) durchgeführt worden.

Für die Perfusionsbildgebung wurde eine SR-trueFISP Sequenz mit einer TR von 2,83 ms, einer TE von 1,1 ms und einem Flipwinkel (α) von 50° eingesetzt. Sie ermöglicht eine hohe zeitliche Auflösung mit drei Bildern pro Herzzyklus. Die Untersuchungen zur Vitalität wurden mit einer 2d-IR-FLASH Sequenz durchgeführt. Die Parameter waren folgende: TR = 5,7 ms, TE = 4,3 ms, α = 25°. Die Inversionszeit lag zwischen 270 und 500 ms. Alle Aufnahmen sind

EKG getriggert, in Atemanhaltetechnik und entlang der kurzen Herzachse durchgeführt worden.

Bei allen Tieren ist mit beiden Kontrastmitteln eine prägnante Spätanreicherung im Infarktareal beobachtet worden. Dabei zeigen alle Infarkte mindestens auf einer Schicht eine transmurale Ausdehnung. Der Beginn des Late Enhancements tritt mit P792 signifikant später ein als mit Gd-DOTA ($p < 0,041$ für Gruppe 1 und $p < 0,043$ für Gruppe 2). Mit P792 liegt mit 22 min vs. 40 min ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der reperfundierten und nicht-reperfundierten Infarkte vor. Auch mit Gd-DOTA ist der Unterschied zwischen den Gruppen signifikant (5 min in Gruppe 1 und 10 min in Gruppe 2).

Beim Vergleich der Infarkt volumina gemessen mit der 2d-IR FLASH Sequenz im Late Enhancement ist eine sehr gute Übereinstimmung von P792 und Gd-DOTA festgestellt worden ($p = 1$), wobei die im MRT bestimmten Daten kleiner sind, als die mit Hilfe der TTC-Färbung histomorphometrisch ermittelten Werte. Die Daten aus der SR-trueFISP Sequenz zeigen keine so gute Übereinstimmung. Bezüglich des SNR's und CNR's liegt kein signifikanter oder nur knapp signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln vor. Insgesamt liegen die SNR und CNR Werte im Infarktareal mit Gd-DOTA etwas über denen mit P792.

Die Ergebnisse aus den Perfusionsuntersuchungen ergaben folgendes: Bei allen Tieren ist das Perfusionsdefizit mit beiden Kontrastmitteln unmittelbar nach deren Anflutung als hypointense Zone im Infarktareal zu erkennen. Mit P792 ist das Perfusionsdefizit über den gesamten Messzeitraum von 10 Minuten zu sehen. Die PSIC Kurven vom Infarktareal und gesundem Myokard verlaufen annähernd parallel. Ab der 30sten Sekunde ist jedoch eine statistisch signifikante Annäherung der Kurven zu beobachten. Das CNR ist mit einem Wert < 1 deutlich kleiner als mit Gd-DOTA (3,6), was sich auch durch eine schwierigere visuelle Auswertung bestätigt. Mit Gd-DOTA hingegen lässt sich das Perfusionsdefizit optisch zwar deutlicher, jedoch nur über einen kurzen Zeitraum von < 2 min erkennen. Die Kurven von Infarktareal und gesundem Myokard kreuzen sich höchst signifikant ungefähr zum Zeitpunkt 140te Sekunde. Ab diesem Zeitpunkt kommt es zur Anreicherung des Kontrastmittels im Infarktgebiet und das Perfusionsdefizit ist nicht mehr darstellbar. Der Größenvergleich der minderperfundierten Fläche mit den Daten aus der Histomorphometrie ergab keine gute Übereinstimmung. Die im MRT bestimmten Daten lagen deutlich unter denen mittels TTC-Färbung bestimmten Werten, wobei die Aussagekraft von P792 hier etwas besser ist als die von Gd-DOTA.

Schlussfolgernd ist das Blutpoolkontrastmittel P792 für eine umfassende kardiale MRT incl. der Untersuchungen zur Perfusion und Vitalität geeignet. Ein Perfusionsdefizit ist mit P792 gegenüber Gd-DOTA nicht nur in der First Pass, sondern auch in der Equilibriumphase zu sehen. Des Weiteren zeigen die Werte aus der Infarktgrößenbestimmung mit P792 und Gd-DOTA im Late Enhancement eine gute Übereinstimmung.