

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Nichtinvasive klinische Analyse der Infarkt Anatomie nach Myokardinfarkt**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Benjamin Ramsayer  
aus Königsbronn

Würzburg, Juni 2007

Referent: Prof. Dr. Dr. W. Bauer

Koreferent: Prof. Dr. G. Ertl

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.2007

Der Promovend ist Arzt.

Meinem Vater

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen und Methodik</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Physikalische Grundlagen</b>	<b>2</b>
2.1.1	Der Kernspin	2
2.1.2	Spins im Magnetfeld	2
2.1.3	Longitudinale Magnetisierung, Magnetresonanz und transversale Magnetisierung	3
2.1.4	Ortskodierung im MR-Bild	5
2.1.5	Relaxation und Relaxationsmechanismen	5
2.1.6	Kontrast im MR-Bild	7
2.1.7	Inversion-Recovery- und Inversion-Recovery-TurboFLASH- Sequenz	8
2.1.8	Grundlagen der Late Enhancement Untersuchung	10
<b>2.2</b>	<b>Methodik</b>	<b>11</b>
2.2.1	Einschlusskriterien	11
2.2.2	Untersuchungszeitpunkte	11
2.2.3	Untersuchungstechnik	12
2.2.4	Auswertung	13
2.2.5	Bildparameter	14
2.2.6	Berechnete Parameter der dreidimensionalen Analyse	14
2.2.7	Zweidimensionale Analyse	16
2.2.8	Statistische Methoden	17
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>18</b>
3.1	Anzahl der Untersuchungen und Untersuchungszeitpunkte	18
3.2	Patientenkollektiv	18
3.3	Parameter der LE-Untersuchung	20
<b>3.4</b>	<b>Dreidimensionale Analyse der Veränderungen der Infarkt Anatomie</b>	<b>20</b>
3.4.1	Veränderungen des Infarktvolumens	21
3.4.2	Veränderungen der Infarktausdehnung	21
3.4.3	Veränderungen der Infarktdicke	22

3.4.4	Veränderungen der Ausdehnung in zirkumferentieller Richtung	23
3.4.5	Veränderungen der Ausdehnung in longitudinaler Richtung	23
<b>3.5</b>	<b>Zweidimensionale Analyse der Veränderungen der Infarkt Anatomie</b>	<b>24</b>
3.5.1	Veränderungen des Infarkts am Ort der maximalen Infarktstärke zum Zeitpunkt der ersten Messung eines Patienten	25
3.5.1.1	Veränderungen der Infarktquerschnittsfläche	25
3.5.1.2	Veränderungen der Infarktstärke	25
3.5.1.3	Veränderungen der zirkumferentiellen Ausdehnung	25
3.5.2	Veränderungen des Infarkts am Ort der maximalen zirkumferentiellen Ausdehnung zum Zeitpunkt der ersten Messung eines Patienten	26
3.5.2.1	Veränderungen der Infarktquerschnittsfläche	26
3.5.2.2	Veränderungen der Infarktstärke	27
3.5.2.3	Veränderungen der zirkumferentiellen Ausdehnung	27
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>28</b>
<b>4.1</b>	<b>Dreidimensionale Analyse der Veränderungen der Infarkt Anatomie</b>	<b>28</b>
4.1.1	Veränderungen des Infarktvolumens	28
4.1.2	Veränderungen der Infarktausdehnung	30
4.1.3	Veränderungen der Infarktstärke	32
<b>4.2</b>	<b>Zweidimensionale Analyse der Veränderungen der Infarkt Anatomie</b>	<b>34</b>
<b>4.3</b>	<b>Grenzen der Studie</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>39</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>40</b>

# 1 Einleitung

In Folge eines Myokardinfarkts kommt es im Rahmen des kardialen Remodelings zu Veränderungen von Größe, Form und Funktion des linken Ventrikels<sup>1</sup>. Wesentliche Kennzeichen des linksventrikulären Remodelings in den ersten Tagen nach dem Myokardinfarkt sind unter anderem die Expansion der Infarktzone<sup>2</sup> und die Zunahme des endokardialen Umfangs des nicht infarzierten Myokards<sup>3,4</sup>. Bei etwa 26% der Patienten kann im Anschluss daran eine limitierte und bei etwa 20% eine fortschreitende Dilatation des linken Ventrikels beobachtet werden<sup>5</sup>.

Bisher wurden in klinischen Studien die Wandbewegungsanalyse und nuklearmedizinische Techniken verwendet, um die Lokalisation und Größe eines Myokardinfarkts zu bestimmen. Aufgrund der begrenzten räumlichen Auflösung dieser Methoden konnten jedoch viele Fragestellungen damit nicht untersucht werden: So konnten zum Beispiel Veränderungen der komplexen dreidimensionalen Infarkt Anatomie<sup>6</sup> im Verlauf des Remodelings nur unzureichend beurteilt werden.

Die kernspintomographische Late Enhancement (LE) Untersuchung eröffnet hier neue Möglichkeiten. Der Infarkt kann ab dem ersten Tag nach einem Myokardinfarkt im Verlauf der gesamten Infarkttheilung abgebildet und in seiner dreidimensionalen Form beschrieben werden<sup>7</sup>. Da der Infarkt, dank der hohen räumlichen Auflösung der Methode, sehr genau vermessen werden kann<sup>8,9</sup> ist es möglich, auch kleine Veränderungen der Infarkt Anatomie zu beobachten.

Diese Vorteile der LE-Technik machten sich Fieno et al.<sup>10</sup> experimentell zu Nutze, um die Veränderungen der Infarkt Anatomie nach einem Myokardinfarkt bei Hunden in vivo zu untersuchen. In dieser Studie konnte im Verlauf der Heilung eine Abnahme der Infarktmasse bei allen untersuchten Tieren beobachtet werden. Weiterhin nahm das Volumen der reperfundierten Infarkte schneller ab als das Volumen der nichtreperfundierten Infarkte. In der

anschließenden histologischen Aufarbeitung der Hundeherzen wurden Hinweise darauf gefunden, dass eine direkte Beziehung zwischen der Abnahme des Infarkt Volumens und den parallel ablaufenden histologischen Veränderungen in der Infarktnarbe besteht.

In der vorliegenden klinischen Studie wurde die LE-Technik verwendet, um Veränderungen der Infarkt anatomie bei Patienten nach reperfundiertem Myokardinfarkt zu untersuchen.

## **2 Grundlagen und Methodik**

### **2.1 Physikalische Grundlagen**

#### **2.1.1 Der Kernspin**

Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Nukleonen besitzen einen Gesamtdrehimpuls, den so genannten Kernspin. Der Kernspin ist ein quantenmechanisches Phänomen, das man sich vereinfacht als Rotation des Atomkerns um die eigene Achse vorstellen kann<sup>11</sup>. Durch die bewegte elektrische Ladung des Atomkerns entsteht ein magnetisches Moment. Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Nukleonen können daher vereinfacht als kleine Magnete aufgefasst werden<sup>12</sup>.

Die klinische Magnetresonanztomographie (MRT) nutzt in der Regel den Kern des Wasserstoffs ( $^1\text{H}$ ) zur Bildgebung, da dieses Isotop in lebenden Organismen in großen Mengen vorkommt<sup>12</sup>. Der  $^1\text{H}$  Kern besteht nur aus einem einzigen Proton ( $\text{H}^+$ ). Daher wird im Folgenden der Begriff „Proton“ synonym mit dem Begriff „Wasserstoffkern“ verwendet.

#### **2.1.2 Spins im Magnetfeld**

Legt man ein äußeres Magnetfeld in z-Richtung an (siehe Abb. 1), richten sich die Protonen in diesem Feld parallel und antiparallel aus. Dabei ist die parallele

Ausrichtung energetisch günstiger. Aufgrund der Boltzmann'schen Verteilung stellt sich deshalb bei Körpertemperatur ein kleiner Überschuss an parallel ausgerichteten Spins in der Größenordnung von 0,007 ‰ ein<sup>13,14</sup>.

Die Ausrichtung der Protonen im Magnetfeld ist allerdings nicht absolut. Die Protonen präzedieren im Magnetfeld. Die Präzession ist eine Bewegung, bei der die Spitze des Magnetfeldvektors eines Protons eine Kreisbahn beschreibt (siehe Abb. 1)<sup>15</sup>.

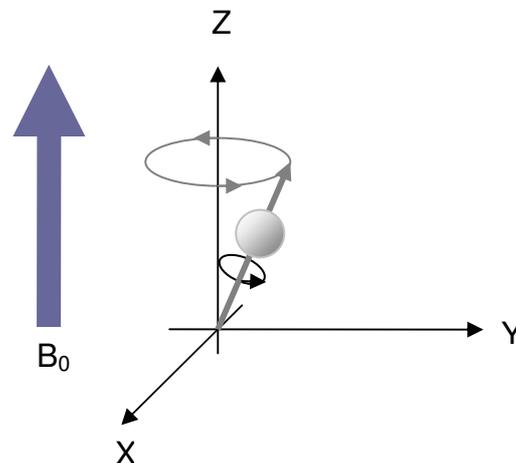


Abb. 1: Präzession der Protonen in einem Magnetfeld

Die Präzessionsfrequenz, auch Larmorfrequenz genannt, wird durch die Larmorgleichung beschrieben:

$\omega_0 = \gamma B_0$ .  $\omega_0$  ist die Larmorfrequenz in Hertz (Hz),  $B_0$  ist die Stärke des äußeren Magnetfeldes gemessen in Tesla (T) und  $\gamma$  ist das so genannte gyromagnetische Verhältnis. Das gyromagnetische Verhältnis ist eine kernspezifische Konstante und beträgt für Protonen 42,5 MHz/T<sup>14</sup>.

### 2.1.3 Longitudinale Magnetisierung, Magnetresonanz und transversale Magnetisierung

Bringt man einen menschlichen Körper in ein Magnetfeld, richten sich die darin enthaltenen Protonen, wie oben beschrieben, im Magnetfeld aus. Dadurch entsteht im Körper ein eigenes resultierendes Magnetfeld, dessen Magnetfeldvektor in Richtung der Feldlinien, des von außen angelegten Magnetfeldes, verläuft. Man bezeichnet dies als Longitudinalmagnetisierung<sup>16</sup>. Die durch die Präzession der Protonen entstehende magnetische Komponente, die nicht in z-Richtung verläuft, hebt sich insgesamt auf, da ihre Richtungen in der x-y-Ebene statistisch gleich verteilt sind.

Die Longitudinalmagnetisierung ist allerdings nicht messbar, da sie genau in Richtung des von außen angelegten Magnetfeldes verläuft und außerdem statisch ist. Nur ein sich änderndes magnetisches Moment ist in der Lage in einer Spule eine Spannung zu induzieren, die somit die Messung der Magnetisierung ermöglicht<sup>12,16</sup>. Ein sich änderndes Magnetfeld lässt sich durch die zusätzliche Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses (HF-Impuls) erzeugen.

Strahlt man einen kurzen HF-Impuls mit der Larmorfrequenz ein, so nehmen die Protonen einen Teil der Energie des HF-Impulses auf. Dadurch werden einige Protonen auf ein höheres energetisches Niveau gebracht und richten sich antiparallel zum äußeren Magnetfeld aus. Der Magnetfeldvektor in z-Richtung wird dadurch kleiner. Gleichzeitig werden die präzedierenden Protonen durch den HF-Impuls „synchronisiert“, also in Phase gebracht. Dieser Vorgang wird als Magnetresonanz bezeichnet und führt dazu, dass ein neuer Magnetfeldvektor senkrecht zu z, also in der x-y-Ebene entsteht („Transversalmagnetisierung“)<sup>17</sup>.

Die Spitze dieses Transversalvektors bewegt sich entsprechend der Präzession der Protonen auf einer Kreisbahn, und zwar mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$ . Aufgrund seiner ständigen Richtungsänderung ist dieser Transversalvektor in der Lage, in einer Spule eine messbare Spannung der Frequenz  $\omega_0$  zu induzieren.

Durch das oben beschriebene Phänomen der Magnetresonanz kommt es also zu einem neuen Summenvektor, der sich aus dem Magnetfeldvektor in z-Richtung und dem Magnetfeldvektor in der x-y-Ebene zusammensetzt. Der ursprüngliche Magnetfeldvektor in z-Richtung wird gewissermaßen um einen bestimmten Winkel gekippt. Dieser Winkel ist abhängig von der Dauer und Stärke des HF-Impulses und gibt dem entsprechenden HF-Impuls den Namen. So wird zum Beispiel ein HF-Impuls, der den Summenvektor um  $90^\circ$  kippt, als  $90^\circ$ -Impuls bezeichnet<sup>11</sup>.

#### **2.1.4 Ortskodierung im MR-Bild**

Um eine örtliche Zuordnung des Signals zu ermöglichen, werden bei der MR-Bildgebung Gradientenfelder verwendet, also Magnetfelder, die ihre Feldstärke linear mit dem Ort ändern<sup>18</sup>.

Für die Auswahl der zu messenden Schicht benutzt man ein Gradientenfeld in z-Richtung. Aufgrund der Gleichung  $\omega(z) = \gamma B(z)$  wird dadurch auch die Resonanzfrequenz  $\omega(z)$  ortsabhängig. Wenn ein HF-Impuls mit einer bestimmten Frequenz eingestrahlt wird, werden daher nur die Protonen am Ort z angeregt. Dadurch lässt sich die untersuchte Schicht festlegen<sup>11,16,18</sup>.

Um eine Ortsauflösung innerhalb der angeregten Schicht zu erreichen, wird während der Datenaufnahme ein so genannter Lesegradient in x-Richtung angelegt. Dies führt zu einer Variation der Resonanzfrequenz in x-Richtung. Die Ortsinformation entlang der x-Achse ist also frequenzkodiert<sup>11,16,19</sup>.

Vor der Signalakquisition wird für eine kurze Zeit auch ein Gradient in y-Richtung angelegt. Dieser führt zu einer unterschiedlichen Präzessionsfrequenz der Spins entlang der y-Achse und somit nach Abschalten des Gradienten zu einer Phasenverschiebung. Die Phasenverschiebung ist abhängig vom Ort in y-Richtung. Die Ortsinformation in dieser Richtung ist also phasenkodiert<sup>11,16,19</sup>.

Die einzelnen Komponenten der gemessenen Spannung lassen sich durch eine Fourieranalyse trennen. Dadurch kann jedem Ort in der angeregten Schicht ein Signal zugeordnet werden<sup>19</sup>.

#### **2.1.5 Relaxation und Relaxationsmechanismen**

Nach Ende des HF-Impulses relaxiert das System zurück in den energetisch optimalen Ausgangszustand.

Die Relaxation der longitudinalen Magnetisierung ist Folge einer Energieabgabe der Protonen an die Umgebung (Spin-Gitter-Relaxation)<sup>20,21</sup>. Die Zeitkonstante  $T_1$  (longitudinale Relaxationszeit) beschreibt, wie schnell die longitudinale Magnetisierung wieder ihren Ausgangswert erreicht.

Es gilt:

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

Die Abnahme der Transversalmagnetisierung wird durch die Zeitkonstante  $T_2$ , die transversale Relaxationszeit, beschrieben.

Es gilt:

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

Die transversale Relaxation kommt durch die Wechselwirkung der Spins untereinander zustande (Spin-Spin-Relaxation). Dies führt zu einem Verlust der Phasenkohärenz<sup>12,17,19</sup>.

$T_1$  ist im Allgemeinen länger als  $T_2$ . Die Größe von  $T_1$  und  $T_2$  hängt unter anderem vom untersuchten Gewebe ab. So sind  $T_1$  und  $T_2$  zum Beispiel in Fettgewebe kürzer als in einem Gewebe mit hohem Wassergehalt<sup>14,19</sup>.

Das bei der Late Enhancement Technik als MR-Kontrastmittel verwendete Gadolinium verkürzt vor allem die  $T_1$ - und in geringerem Maße auch die  $T_2$ -Werte in seiner Umgebung<sup>22-24</sup>.

### 2.1.6 Kontrast im MR-Bild

Zur Erzeugung eines MR-Bildes werden mehrere HF-Impulse benötigt. Man spricht von Impulsfolgen oder Sequenzen. Die Zeit, mit der eine Impulsfolge wiederholt wird, wird als TR (Time to Repeat) bezeichnet.

Im einfachsten Fall besteht eine Impulsfolge aus einem  $90^\circ$ -Impuls, der nach der Zeit TR wiederholt wird (Partial-Saturation-Recovery-Sequenz)<sup>14</sup>. Im Folgenden soll anhand dieser Sequenz die Entstehung eines  $T_1$ -Kontrasts im MR-Bild erläutert werden.

Nach dem ersten  $90^\circ$ -Impuls relaxieren die Protonen gemäß den oben genannten Gleichungen. Die longitudinale Relaxation ist in Abbildung 2 dargestellt. Nach der Zeit TR wird der zweite  $90^\circ$ -Grad Impuls eingestrahlt. Dieser kippt den Vektor der Longitudinalmagnetisierung ( $M_z$ ) erneut in die Transversalebene und ermöglicht dadurch die Messung von  $|M_z|$ . Da das Ausmaß der longitudinalen Relaxation zum Zeitpunkt TR vom jeweiligen Gewebe abhängig ist, ergeben sich für verschiedene Gewebe unterschiedliche Werte für  $|M_z|$ <sup>14</sup>.

Durch die so erreichte unterschiedliche Signalstärke zum Zeitpunkt der Messung lassen sich verschiedene Gewebe im MR-Bild unterscheiden. Man spricht von einem  $T_1$ -gewichteten Bild, da der Kontrast zwischen den verschiedenen Geweben auf der unterschiedlichen longitudinalen Relaxationszeit ( $T_1$ ) beruht<sup>19</sup>. Auch die unterschiedlichen transversalen Relaxationszeiten ( $T_2$ ) von verschiedenen Geweben lassen sich für die Erzeugung eines Kontrasts nutzen. Da in der vorliegenden Studie jedoch keine  $T_2$ -gewichteten Sequenzen verwendet wurden, wird die Entstehung von  $T_2$ -gewichteten Bildern hier nicht näher erläutert.

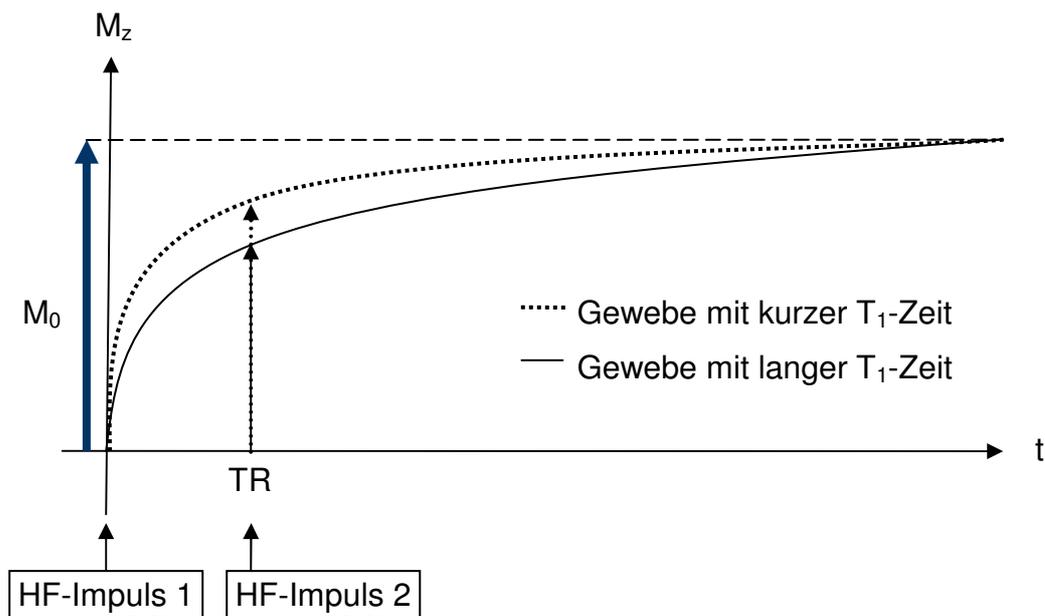


Abb. 2:  $T_1$ -Relaxation nach einem  $90^\circ$ -Impuls in unterschiedlichen Geweben. Nach der Zeit  $TR$  wird ein zweiter  $90^\circ$ -Impuls eingestrahlt. Dadurch wird die Messung der Longitudinalmagnetisierung  $|M_z|$  zu diesem Zeitpunkt möglich. Die Größe von  $|M_z|$  ist vom Ausmaß der longitudinalen Relaxation des jeweiligen Gewebes abhängig.

### 2.1.7 Inversion-Recovery- und Inversion-Recovery-TurboFLASH-Sequenz

Eine Inversion-Recovery-Sequenz besteht im einfachsten Fall aus einem  $180^\circ$ -Impuls, dem dann ein  $90^\circ$ -Impuls folgt<sup>14,15</sup>. Der  $180^\circ$ -Impuls lenkt die Longitudinalmagnetisierung ( $M_0$ ) in die entgegengesetzte Richtung aus. Der Verlauf der longitudinalen Relaxation nach einem  $180^\circ$ -Impuls ist in Abbildung 3 dargestellt. Um ein messbares Signal zu bekommen wird ein  $90^\circ$ -Impuls verwendet. Der Abstand zwischen dem  $180^\circ$ - und dem  $90^\circ$ -Impuls wird als TI-Zeit („Inversion Time“) bezeichnet.

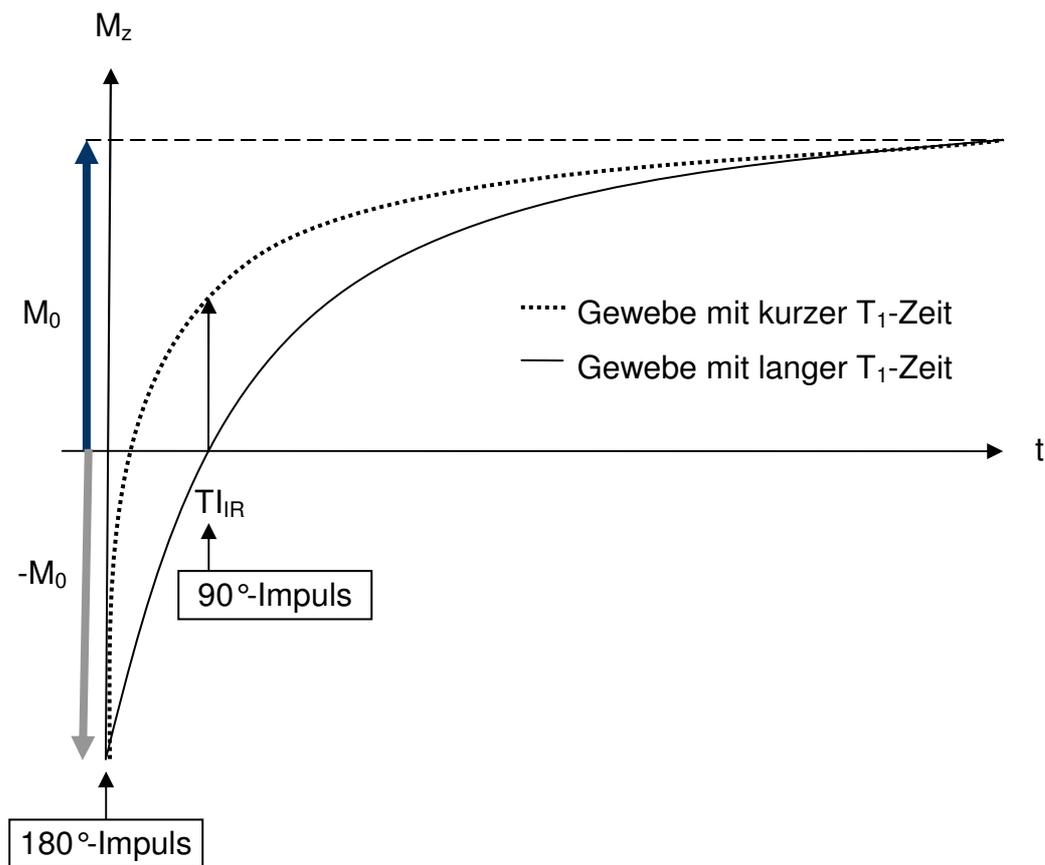


Abb. 3:  $T_1$ -Relaxation nach einem  $180^\circ$  Impuls in Geweben mit unterschiedlich langer  $T_1$ -Relaxationszeit. Nach der Zeit  $T_{IIR}$  wird ein  $90^\circ$ -Impuls eingestrahlt. Dadurch wird die Messung von  $|M_z|$  zu diesem Zeitpunkt möglich. Wird  $T_{IIR}$  so gewählt, dass  $|M_z|$  eines bestimmten Gewebes zu diesem Zeitpunkt gerade Null ist, erhält man für dieses Gewebe kein Signal. Es wird „ausgeblendet“.

Der Kontrast zwischen den Geweben hängt auch hierbei von den unterschiedlichen  $T_1$ -Werten der Gewebe ab. Der Vorteil dieser Sequenz besteht darin, dass man bestimmte Gewebe durch Wahl einer geeigneten  $T_I$ -Zeit aus dem Bild „ausblenden“ kann<sup>20,25</sup>: Wird  $T_I$  so gewählt, dass die longitudinale Magnetisierung eines bestimmten Gewebes, zum Beispiel des vitalen Myokards, bei Einstrahlung des  $90^\circ$ -HF-Impulses gerade Null ist, erhält man durch diesen Impuls für dieses Gewebe keine messbare

Transversalmagnetisierung und damit kein Signal (Siehe Abb.3  $T_{1R}$ ). Das Gewebe ist „genullt“<sup>19</sup>.

Bei der Inversion-Recovery-TurboFLASH-Sequenz folgt dem 180°-Impuls nach der TI-Zeit eine so genannte TurboFLASH Bildgebung<sup>26</sup>. Das hat den Vorteil, dass für eine einzelne Messung weniger Zeit benötigt wird. Dadurch wird es möglich, innerhalb einer vertretbaren Untersuchungszeit MR-Bilder mit einer hohen Auflösung anzufertigen.

### **2.1.8 Grundlagen der Late Enhancement Untersuchung**

Wartet man nach der Gabe eines gadoliniumhaltigen MR-Kontrastmittels 10 bis 25 Minuten ab, bevor man kardiale MR-Aufnahmen durchführt, kommt es während dieser Wartezeit zu einer Kontrastmittelanreicherung im Bereich des irreversibel ischämisch geschädigten Myokards<sup>27</sup>. Die im Bereich des Infarkts entstehende Signalverstärkung wird als Late Enhancement (LE) bezeichnet. Als Mechanismen der Kontrastmittelanreicherung kommen eine verlängerte Auswaschkonstante und ein größeres Verteilungsvolumen für Gadolinium-DTPA in Frage.

In der akuten Phase des Myokardinfarkts spielen nachgewiesenermaßen beide Mechanismen eine Rolle. Kim et al.<sup>28</sup> fanden eine verlängerte Auswaschkonstante von Gadolinium-DTPA für akut irreversibel ischämisch geschädigtes Myokard und Pereira et al.<sup>29</sup> konnten zeigen, dass im akuten Myokardinfarkt ein vergrößertes Verteilungsvolumen für Gadolinium-DTPA besteht.

Das größere Verteilungsvolumen für Gadolinium-DTPA erklärt sich durch den Verlust der Membranintegrität im Rahmen des akuten irreversiblen ischämischen Schadens der Herzmuskelzellen und durch das begleitende Ödem. Aufgrund der geschädigten Zellmembran kann das biologisch inerte

Gadolinium-DTPA in die betroffenen Herzmuskelzellen eindringen. Die Folge ist eine erhöhte Gadoliniumkonzentration im akuten Infarkt<sup>27,29,30</sup>.

Die oben genannten Mechanismen im akuten Infarkt können nicht ohne weiteres auf den chronischen Infarkt übertragen werden. Zwar konnten Pereira et al.<sup>30</sup> auch im chronischen Infarkt ein vergrößertes Verteilungsvolumen für Gadolinium-DTPA zeigen, die Zellschäden der akuten Phase spielen aber nach der Vernarbung des infarzierten Bereichs sicher keine Rolle mehr. Inwieweit die verzögerte Auswaschkonstante zur Kontrastmittelanreicherung im chronischen Infarkt beiträgt ist unklar. Dennoch konnte empirisch belegt werden, dass sich auch der chronische Infarkt mit Hilfe der LE-Technik exakt darstellen lässt<sup>7,31</sup>.

## **2.2 Methodik**

### **2.2.1 Einschlusskriterien**

In die vorliegende Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen mindestens zwei der drei folgenden Kriterien vorlagen: Thoraxschmerzen, ST-Streckenhebungen im EKG und/oder eine relevante Erhöhung von CK und CK-MB bzw. des Troponins in der Laboruntersuchung.

### **2.2.2 Untersuchungszeitpunkte**

Die Untersuchungen erfolgten nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Würzburg. Jeder Erstuntersuchung ging eine ausführliche Aufklärung und eine schriftliche Einverständniserklärung des jeweiligen Patienten voraus. Die erste Messung erfolgte, sobald der klinische Zustand der Patienten eine MR-Untersuchung erlaubte. Bei jedem Patienten wurden mindestens zwei, wenn möglich drei Messungen durchgeführt. Die Untersuchungen fanden innerhalb der ersten (Zeitpunkt A) und der zweiten Woche (Zeitpunkt B) nach dem Myokardinfarkt, sowie nach drei Monaten (Zeitpunkt C) statt.

### **2.2.3 Untersuchungstechnik**

Die MR-Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen der Firma Siemens (Magnetom Symphony) mit einer maximalen Gradientenstärke von 25 mT/m durchgeführt. Für die LE-Bilder wurde eine „segmented Inversion-Recovery-TurboFLASH“ Sequenz verwendet, die von Simonetti et al.<sup>32</sup> beschrieben und validiert wurde.

Die Infarktdarstellung erfolgte 15 bis 20 Minuten nach der Applikation von 0,2 mmol/kg Körpergewicht Gadolinium-DTPA (Magnevist®, Schering bzw. Multihance®, Altana Pharma).

Die LE-Untersuchung wurde in Rückenlage unter Verwendung einer Körperoberflächenspule durchgeführt. Die Aufnahme der Bilder erfolgte EKG-getriggert in Atemanhaltetechnik. Dabei wurden zur vollständigen Abbildung beider Ventrikel doppelt angulierte Kurzachsenschnitte (Schichtdicke 8 mm, ohne Zwischenschichtabstand) verwendet. Abbildung 4 zeigt exemplarisch einen kompletten Satz LE-Bilder eines Patienten nach Myokardinfarkt.

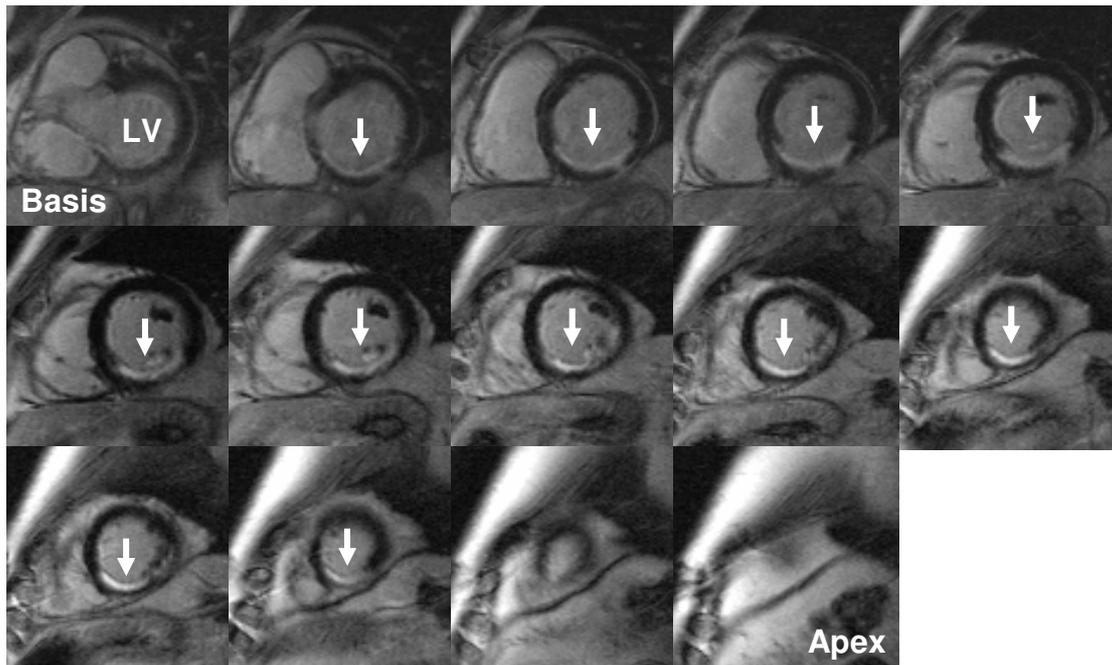


Abb. 4: LE-Bilder eines Patienten nach Myokardinfarkt. Die Bilder decken das Herz von der Herzbasis bis zur Herzspitze komplett ab. Die Pfeile zeigen auf den Hinterwandinfarkt. LV = linker Ventrikel

#### 2.2.4 Auswertung

Die MR-Bilder wurden mit Hilfe des Computerprogramms ImageJ 1.30v (Rasband W., National Institutes of Health, USA) ausgewertet. Die Auswertung der Bilder erfolgte geblendet. Weder der Name des Patienten noch das Alter des Infarkts waren bei der Bildauswertung bekannt.

Die Infarktareale wurden in jedem Bild manuell eingezeichnet. Um den Infarkt vom vitalen Myokard abzugrenzen, wurde eine um mehr als drei Standardabweichungen gegenüber dem normalen Myokard erhöhte Signalintensität als Richtwert herangezogen. Im Anschluss daran wurde die Auswertung des Infarktareals einer immer noch geblindeten Plausibilitätsprüfung durch zwei weitere Untersucher unterzogen und das Infarktareal gegebenenfalls im Konsens korrigiert.

### **2.2.5 Bildparameter**

In jedem Kurzachsenschnitt eines Infarkts wurden folgende Parameter gemessen (siehe auch Abb. 5a): Die Infarktquerschnittsfläche (MI, in  $\text{mm}^2$ ), die größte zirkumferentielle Ausdehnung des Myokardinfarkts (Z, in mm) und die Infarktstärke (D, in mm). Die Infarktstärke wurde in jeder Schicht an der dicksten Stelle des Infarkts gemessen.

Nach Auswertung aller Schichten konnte aus den gemessenen Werten die maximale Infarktstärke ( $D_{\text{max}}$ ) und die maximale zirkumferentielle Ausdehnung ( $Z_{\text{max}}$ ) des gesamten Infarkts ermittelt werden.

### **2.2.6 Berechnete Parameter der dreidimensionalen Analyse**

Durch die komplette Abdeckung des Herzens und die gegebene Schichtstärke von 8 mm konnten aus den oben genannten Parametern das Infarktvolumen (IV), die Infarktausdehnung (IA), die mittlere Infarktstärke (MID) und die mittlere zirkumferentielle Ausdehnung des Infarkts (MIZ) berechnet werden:

Das Infarktvolumen (IV) wurde aus der Summe der Infarktquerschnittsflächen (MI) aller Kurzachsenschnitte durch Multiplikation mit der gegebenen Schichtstärke von 8 mm berechnet.

Zur Berechnung der Infarktausdehnung (IA) wurden zunächst die Werte der zirkumferentiellen Ausdehnung (Z) aller Infarktschichten addiert. Die erhaltene Summe wurde anschließend mit der gegebenen Schichtstärke multipliziert. Man erhält dadurch eine Fläche, die die Ausdehnung des Infarkts in longitudinaler und zirkumferentieller Richtung beschreibt (siehe Abb. 5b). Eine Vergrößerung dieser Fläche im Verlauf der Nachbeobachtung ist gleichbedeutend mit einer Infarktdilatation, eine Abnahme gleichbedeutend mit einer Infarktschrumpfung. Dabei ist es unerheblich, ob die Dilatation bzw. die Schrumpfung in longitudinaler, zirkumferentieller oder in beiden Richtungen gleichzeitig erfolgt. Die Infarktausdehnung ist also ein Parameter zur Beschreibung der

Infarktdilatation bzw. der Infarktschrumpfung, zu dessen Berechnung nicht nur eine oder einzelne Schichten, sondern der Infarkt als Ganzes herangezogen wird. Die Quantifizierung der Infarktdilatation bzw. der Infarktschrumpfung kann außerdem unabhängig von einer eventuellen Dilatation des vitalen Restmyokards erfolgen.

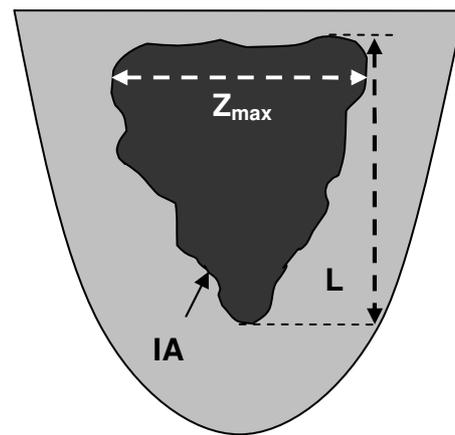
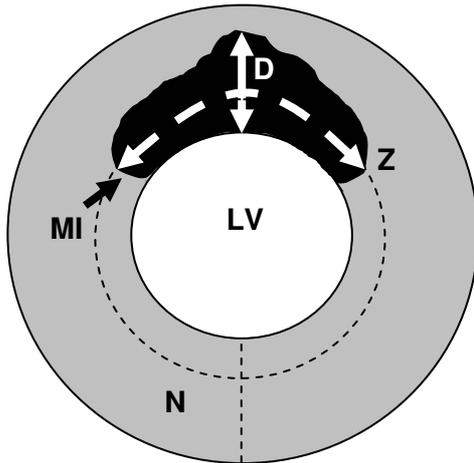


Abb. 5a: Schema eines Kurzachsenchnitts des linken Ventrikels.

LV = linker Ventrikel

MI = Infarktquerschnittsfläche

Z = größte zirkumferentielle Ausdehnung

D = Infarktdicke

N = normales Myokard

Abb. 5b: Schema der Infarktausdehnung. Das Herz wurde entlang der gestrichelten Linien in Abb. 5a geschnitten und aufgeklappt.

$Z_{max}$  = maximale zirkumferentielle Ausdehnung

L = longitudinale Ausdehnung

IA = Infarktausdehnung

Aus Infarktvolumen (IV) und Infarktausdehnung (IA) wurde die mittlere Infarktdicke (MID) nach der Formel:  $MID = IV / IA$  berechnet.

Die longitudinale Ausdehnung (L) ergab sich durch Multiplikation der Anzahl der Schichten mit Myokardinfarkt mit der Schichtdicke von 8 mm.

Die mittlere zirkumferentielle Ausdehnung des Infarkts (MIZ) wurde errechnet, indem die Infarktausdehnung (IA) durch die longitudinale Ausdehnung (L) des Myokardinfarkts dividiert wurde.

### **2.2.7 Zweidimensionale Analyse**

Moon et al.<sup>6</sup> wiesen darauf hin, dass Myokardinfarkte eine komplexe dreidimensionale Form haben und dass die Infarktdicke innerhalb eines Infarkts oft beträchtlich variieren kann. Um lokale Veränderungen erfassen zu können, wurden zusätzlich zur dreidimensionalen Analyse, einzelne Schichten des Infarkts gesondert betrachtet.

Für diese zweidimensionale Analyse wurden bei der ersten Messung eines Patienten je zwei Schichten des Infarkts ausgewählt und im Heilungsverlauf analysiert: Die Schicht mit der maximalen Infarktdicke und die Schicht mit der maximalen zirkumferentiellen Ausdehnung.

Diesen beiden Schichten wurden für die Verlaufsbeobachtung die anatomisch entsprechenden Schichten der Folgemessungen zugeordnet. Diese Zuordnung erfolgte anhand von anatomischen Landmarken wie z.B. den Papillarmuskeln und dem rechten Ventrikel.

In beiden Schichten wurden die oben beschriebenen Parameter Infarktquerschnittsfläche (MI), Infarktdicke (D) und zirkumferentielle Ausdehnung (Z) untersucht (siehe auch Abb. 5a). Die Parameter in der Schicht mit der maximalen Infarktdicke zum Zeitpunkt der ersten Messung wurden mit dem Index „dmax“ und die Parameter in der Schicht mit der maximalen zirkumferentiellen Ausdehnung mit dem Index „zmax“ gekennzeichnet.

### 2.2.8 Statistische Methoden

Die Ergebnisse werden als Mittelwerte mit dazugehörigen Standardfehlern berichtet. Zur Verlaufsbeurteilung wurden die Parameter der Zeitpunkte B und C als Prozentsatz der vorangegangenen Messungen berechnet. Mit Hilfe eines zweiseitigen, gepaarten T-Tests wurden die Messwerte von jeweils 2 verschiedenen Messzeitpunkten miteinander verglichen. Da für jeden Parameter die Ergebnisse der Zeitpunkte A und B, B und C sowie A und C, miteinander verglichen wurden, wurde jeder Parameter dreifach getestet. Daraus ergab sich die Notwendigkeit, eine Bonferronikorrektur durchzuführen: Um ein globales Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  zu erreichen, wurden bei den einzelnen Tests Werte von  $p < 0,05 / 3$  als signifikant angesehen.

Die Veränderungen der Parameter der zweidimensionalen Analyse  $MI_{dmax}$ ,  $D_{dmax}$  und  $Z_{dmax}$ , bzw.  $MI_{zmax}$ ,  $D_{zmax}$  und  $Z_{zmax}$  wurden außerdem mit den Veränderungen der korrespondierenden Parameter in der dreidimensionalen Analyse (IV, MID, MIZ) verglichen. Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob die Veränderungen statistisch signifikant unterschiedlich waren, wurden zunächst die relativen Veränderungen der oben genannten Parameter der zweidimensionalen Analyse für jeden Patienten zwischen den Zeitpunkten A und C berechnet. Diese Werte wurden dann mit Hilfe eines zweiseitigen T-Tests für eine Stichprobe gegen die mittlere Veränderung des korrespondierenden Parameters aus der dreidimensionalen Analyse geprüft ( $\Delta MI_{dmax}$  gegen  $\Delta IV$ ,  $\Delta D_{dmax}$  gegen  $\Delta MID$ ,  $\Delta Z_{dmax}$  gegen  $\Delta MIZ$  sowie  $\Delta MI_{zmax}$  gegen  $\Delta IV$ ,  $\Delta D_{zmax}$  gegen  $\Delta MID$  und  $\Delta Z_{zmax}$  gegen  $\Delta MIZ$ ). Werte von  $p < 0,05$  wurden hierbei als signifikant angesehen.

**Tab. 1 Abkürzungen**

---

MI	=	Infarktquerschnittsfläche
D	=	Infarktdicke
Z	=	zirkumferentielle Ausdehnung des Infarkts
L	=	longitudinale Ausdehnung des Infarkts
D <sub>max</sub>	=	maximale Infarktdicke
Z <sub>max</sub>	=	maximale zirkumferentielle Ausdehnung des Infarkts
IV	=	Infarktvolumen
IA	=	Infarktausdehnung
MID	=	mittlere Infarktdicke
MIZ	=	mittlere zirkumferentielle Ausdehnung des Infarkts

---

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Anzahl der Untersuchungen und Untersuchungszeitpunkte**

Insgesamt wurden 74 LE-Untersuchungen bei 30 Patienten nach Myokardinfarkt durchgeführt. Die Untersuchungszeitpunkte waren Tag  $5 \pm 2$  nach Myokardinfarkt (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, Zeitpunkt A), Tag  $12 \pm 3$  nach Myokardinfarkt (Zeitpunkt B), und nach 3 Monaten (Zeitpunkt C). 14 Patienten wurden zu allen drei Zeitpunkten untersucht, bei 10 Patienten wurden Messungen zu den Zeitpunkten A und C durchgeführt und bei 6 Patienten Messungen zu den Zeitpunkten B und C.

#### **3.2 Patientenkollektiv**

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug  $54 \pm 11$  Jahre mit einer Spannweite von 23 bis 73 Jahren. Alle Patienten waren einer Reperfusionstherapie unterzogen worden (PCI oder Thrombolyse). In Folge des Herzinfarkts bekamen 28 Patienten einen Beta-Blocker, 22 Patienten einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, 22 Patienten einen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer und alle Patienten Acetylsalicylsäure

verordnet. Bis zur abschließenden Untersuchung zum Zeitpunkt C zeigte keiner der Patienten klinische Zeichen eines erneuten Infarkts. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Zusammensetzung des Patientenkollektivs.

**Tab. 2: Patientenkollektiv**

Patient	Alter	m / w	Infarkt- lokalisation	Zeitpunkt der ersten MRT (Tage n. Infarkt)	Brustschmerz/ ST-Strecken- Hebung	CK	Reperfusionstherapie
1	59	m	posterior/ B-A	2	ja/ja	524	Thrombolyse
2	52	w	posterior/ B,M	6	ja/nein	290	PCI
3	49	m	posterior/ B-A	5	ja/ja	1150	PCI
4	61	m	posterior/ B-A	5	ja/ja	1550	PCI
5	42	m	posterior/ B-A	3	ja/ja	1154	PCI
6	55	m	posterior/ B-A	4	ja/ja	2436	PCI
7	40	m	posterior/ B,M	4	ja/ja	796	PCI
8	73	m	anterior/ B-A	4	ja/ja	1312	PCI
9	56	m	posterior/ B,M	4	ja/nein	357	Thrombolyse
10	44	w	anterior/ B-A	2	ja/ja	476	PCI
11	65	m	lateral/ B,M	8	ja/nein	685	PCI
12	47	m	lateral/ B-A	4	ja/ja	1451	PCI
13	58	m	septal/ M,A	10	ja/ja	4129	Thrombolyse
14	60	m	anterior/ M	3	ja/nein	330	Thrombolyse
15	44	m	posterior/ B,M	6	ja/nein	1351	PCI
16	62	m	anterior/ B-A	13	ja/ja	6576	PCI
17	55	m	posterior/ B,M	2	ja/ja	1062	PCI
18	23	m	posterior/ M-A	2	ja/ja	2713	Thrombolyse
19	49	m	posterior/ B-A	7	ja/ja	2218	Thrombolyse
20	57	m	posterior/ B-A	7	ja/ja	3287	PCI
21	64	m	anterior/ B-A	6	ja/nein	902	PCI
22	65	w	anterior/ M	7	ja/nein	190	PCI
23	40	m	anterior/ M,A	4	ja/ja	701	PCI
24	63	m	lateral/ B-A	12	ja/ja	1701	Thrombolyse
25	61	w	anterior/ M,A	4	ja/ja	1730	PCI
26	70	m	posterior/ B-A	7	ja/ja	645	PCI
27	50	m	anterior/ M,A	5	ja/ja	1256	PCI
28	57	m	anterior/ M,A	7	ja/nein	909	PCI
29	51	m	posterior/ B,M	6	ja/ja	1802	PCI
30	41	m	anterior/ B-A	10	ja/ja	7343	PCI

m = männlich, w = weiblich; B = basales Drittel, M = mittleres Drittel, A = apikales Drittel, B-A = Herzbasis bis Apex, PCI = Percutaneous Coronary Intervention

### 3.3 Parameter der LE-Untersuchung

Typische Bildparameter waren: Field of View (FOV) 285 x 380 mm, Matrix = 384 x 512, Schichtdicke 8 mm, resultierende Voxelgröße = 0,74 mm x 0,74 mm x 8 mm, TR = RR Intervall – 10%, TE = 4.3 ms, Flip-Winkel = 30° und Akquisitionsfenster = 250 ms in der Diastole. Die Inversionszeit (TI) wurde so gewählt, dass das normale Myokard „genullt“ wurde (Spannweite zwischen 230 und 330 ms).

### 3.4 Dreidimensionale Analyse der Veränderungen der Infarkt Anatomie

Die Ergebnisse der dreidimensionalen Analyse werden in Tabelle 3 zusammengefasst und in den folgenden Kapiteln näher erläutert. Abbildung 6 veranschaulicht zusätzlich graphisch die Veränderungen der Parameter Infarkt volumen (IV), Infarktausdehnung (IA) und mittlere Infarktdicke (MID).

**Tab. 3: Ergebnisse der dreidimensionalen Analyse  
Veränderungen der Infarkt Anatomie im Verlauf**

Parameter	B vs. A (n = 14)	C vs. B (n = 20)	C vs. A (n = 24)
IV	87 ± 9	94 ± 8	69 ± 5 *
IA	94 ± 5	102 ± 5	88 ± 4 *
MID	91 ± 6	92 ± 5	79 ± 3 *
D <sub>max</sub>	89 ± 5	89 ± 4	78 ± 4 *
MIZ	96 ± 2	99 ± 4	90 ± 4 *
Z <sub>max</sub>	101 ± 6	97 ± 5	89 ± 4 *
L	97 ± 5	104 ± 6	97 ± 3

Mit Stern (\*) markierte Änderungen sind signifikant. Die Werte der Zeitpunkte B und C werden als Prozentsatz der vorangegangenen Messungen berichtet. IV = Infarktvolumen, IA = Infarktausdehnung, MID = mittlere Infarktdicke, D<sub>max</sub> = maximale Infarktdicke, MIZ = mittlere zirkumferentielle Ausdehnung des Infarkts, Z<sub>max</sub> = maximale zirkumferentielle Ausdehnung des Infarkts, L = longitudinale Ausdehnung des Infarkts.

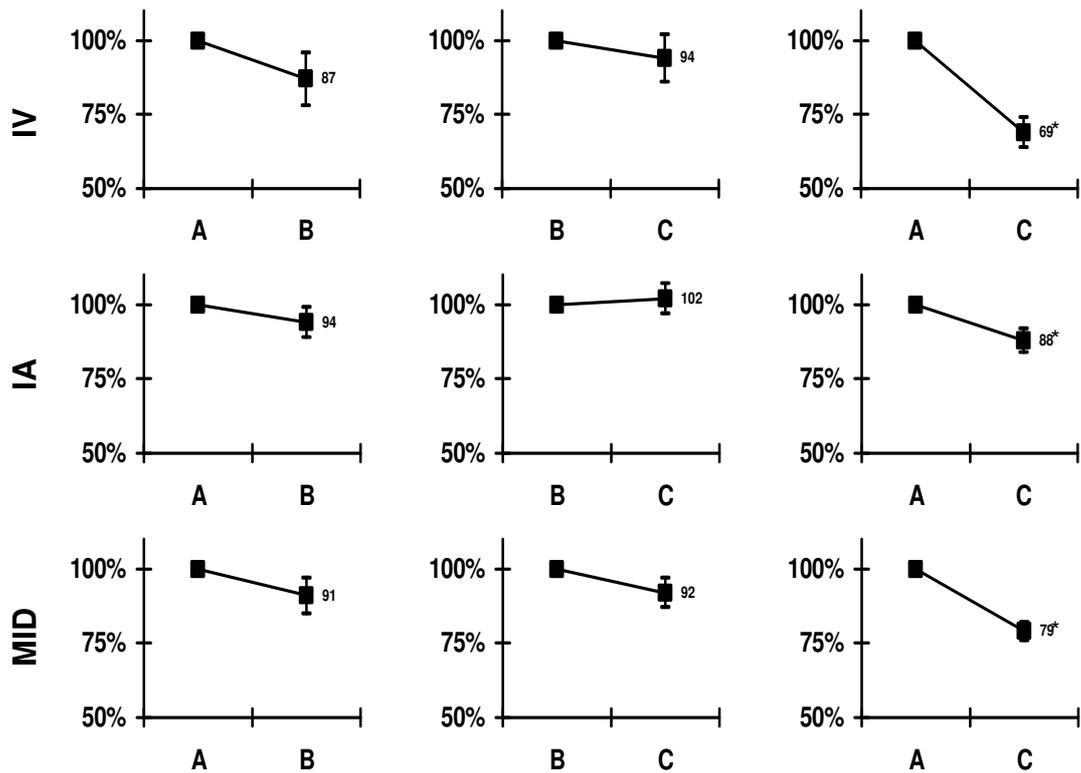


Abb. 6: Änderungen von Infarktvolumen (IV), Infarktausdehnung (IA) und mittlere Infarktstärke (MID) im Zeitverlauf. Mit Stern (\*) markierte Änderungen sind signifikant.

### 3.4.1 Veränderungen des Infarktvolumens

Das Infarktvolumen nahm im Mittel innerhalb der ersten drei Monate nach Myokardinfarkt kontinuierlich ab (IV, Abb. 6, erste Reihe). Das Signifikanzniveau wurde für den Vergleich der Zeitpunkte C und A erreicht. Zwischen dem Zeitpunkt A und C nahm das Infarktvolumen bei 22 von 24 Patienten ab, bei 2 Patienten nahm es zu. Zwischen dem Zeitpunkt A und B nahm das Infarktvolumen bei 8 von 14 Patienten und zwischen dem Zeitpunkt B und C bei 13 von 20 Patienten ab.

### 3.4.2 Veränderungen der Infarktausdehnung

Die Infarktausdehnung (IA, Abb. 6, zweite Reihe) nahm im Mittel zwischen dem Zeitpunkt A und C ebenfalls signifikant ab. 18 von 24 Patienten zeigten

innerhalb dieses Zeitraums eine Abnahme, 6 Patienten jedoch eine Zunahme der Infarktausdehnung. Zwischen dem Zeitpunkt A und B nahm die Infarktausdehnung bei 9 von 14 Patienten ab und zwischen dem Zeitpunkt B und C bei 11 von 20 Patienten.

### **3.4.3 Veränderungen der Infarktdicke**

Die mittlere Infarktdicke (MID, Abb. 6, dritte Reihe) und die maximale Infarktdicke ( $D_{\max}$ ) zeigten im Mittel über alle Messzeitpunkte hinweg eine kontinuierliche und im Verlauf von A zu C signifikante Abnahme. Die mittlere Infarktdicke nahm innerhalb der ersten 3 Monate nach dem Myokardinfarkt bei 22 von 24 Patienten ab, die maximale Infarktdicke bei 21 von 24 Patienten.

Die mittlere Infarktdicke nahm im Verlauf der Infarktheilung, unabhängig von der Infarktdilatation, ab. Sie verminderte sich bei 5 von 6 Patienten mit Infarktdilatation (Zunahme der Infarktausdehnung), aber auch bei 17 von 18 Patienten ohne Infarktdilatation.

Abbildung 7 zeigt repräsentative Infarkte (markiert durch Pfeile) von vier Patienten zum Zeitpunkt A (linkes Bild) und zum Zeitpunkt C (rechtes Bild). Die Abnahme der Infarktdicke ist in allen Bildern zu erkennen.

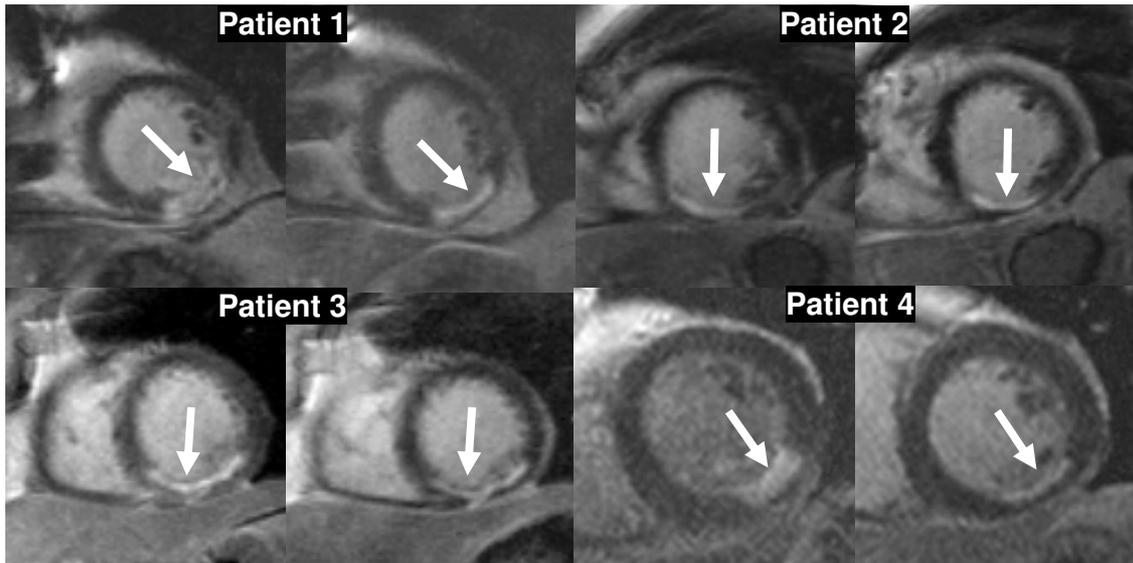


Abb. 7: Abnahme der Infarktstärke bei vier repräsentativen Patienten. Zeitpunkt A (jeweils linkes Bild) und Zeitpunkt C (jeweils rechtes Bild). Die Pfeile sind auf den Infarkt gerichtet.

#### 3.4.4 Veränderungen der Ausdehnung in zirkumferentieller Richtung

Die mittlere zirkumferentielle Ausdehnung (MIZ) und die maximale zirkumferentielle Ausdehnung ( $Z_{max}$ ) nahmen im Mittel zwischen dem Zeitpunkt A und C signifikant ab. Bei 18 von 24 Patienten zeigte sich zwischen dem Zeitpunkt A und C eine Abnahme der mittleren zirkumferentiellen Ausdehnung, bei 20 von 24 Patienten eine Abnahme der maximalen zirkumferentiellen Ausdehnung.

#### 3.4.5 Veränderungen der Ausdehnung in longitudinaler Richtung

Für die longitudinale Ausdehnung (L) konnten während des gesamten Untersuchungszeitraums keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden. Zwischen dem Zeitpunkt A und C nahm die longitudinale Ausdehnung bei 7 von 24 Patienten ab, bei 11 Patienten blieb sie unverändert und bei 6 Patienten nahm sie zu.

### 3.5 Zweidimensionale Analyse der Veränderungen der Infarkt Anatomie

Die Schicht mit der maximalen Infarktstärke zum Zeitpunkt der ersten Messung eines Patienten war bei 25 von 30 Patienten verschieden von der Schicht mit der maximalen zirkumferentiellen Ausdehnung zu diesem Zeitpunkt. Bei 5 von 30 Patienten handelte es sich um dieselbe Schicht.

Die Ergebnisse der zweidimensionalen Analyse werden in Tabelle 4 zusammengefasst und in den folgenden Kapiteln näher erläutert.

**Tab. 4: Ergebnisse der zweidimensionalen Analyse Veränderungen der Infarkt Anatomie im Verlauf**

Schicht mit $D_{max}$ zum Zeitpunkt der ersten Messung				Schicht mit $Z_{max}$ zum Zeitpunkt der ersten Messung			
Parameter	B vs. A	C vs. B	C vs. A	Parameter	B vs. A	C vs. B	C vs. A
$MI_{dmax}$	$82 \pm 13^*$	$84 \pm 9$	$64 \pm 6^*$	$MI_{zmax}$	$86 \pm 9^*$	$90 \pm 9$	$71 \pm 8^*$
$D_{dmax}$	$70 \pm 4^*$	$82 \pm 7^*$	$61 \pm 4^*$	$D_{zmax}$	$90 \pm 7$	$86 \pm 6$	$78 \pm 6^*$
$Z_{dmax}$	$97 \pm 7$	$105 \pm 7$	$91 \pm 6$	$Z_{zmax}$	$88 \pm 8$	$98 \pm 6$	$80 \pm 5^*$

Mit Stern (\*) markierte Änderungen sind signifikant. Die Werte der Zeitpunkte B und C werden als Prozentsatz der vorangegangenen Messungen berichtet. MI = Infarktquerschnittsfläche, D = Infarktstärke, Z = zirkumferentielle Ausdehnung des Infarkts. Parameter, die sich auf die Schicht mit der maximalen Infarktstärke beziehen, sind mit dem Index „dmax“ und Parameter, die sich auf die Schicht mit der maximalen zirkumferentiellen Ausdehnung beziehen, mit dem Index „zmax“ gekennzeichnet.

### **3.5.1 Veränderungen des Infarkts am Ort der maximalen Infarktdicke zum Zeitpunkt der ersten Messung eines Patienten**

#### **3.5.1.1 Veränderungen der Infarktquerschnittsfläche**

In der Schicht mit der maximalen Infarktdicke zum Zeitpunkt der ersten Messung des Patienten nahm die Querschnittsfläche des Infarkts ( $MI_{dmax}$ ) im Mittel sowohl zwischen dem Zeitpunkt A und B als auch zwischen dem Zeitpunkt A und C signifikant ab. Die Infarktquerschnittsfläche verringerte sich zwischen dem Zeitpunkt A und C bei 22 von 24 Patienten. Die relative Flächenabnahme innerhalb der ersten 3 Monate nach dem Infarkt war dabei im Mittel etwas größer als die relative Abnahme des mittleren Infarktvolumens (IV) in der dreidimensionalen Analyse (Abnahme der Infarktquerschnittsfläche: -36%, Abnahme des Infarktvolumens: -31%). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (siehe Tab. 5).

#### **3.5.1.2 Veränderungen der Infarktdicke**

Die Infarktdicke ( $D_{dmax}$ ) verringerte sich in dieser Schicht im Mittel zwischen allen Messzeitpunkten signifikant. Bei allen 24 Patienten nahm sie zwischen dem Zeitpunkt A und C ab. Die prozentuale Abnahme der Infarktdicke (-39%) war dabei zwischen dem Zeitpunkt A und C deutlich stärker ausgeprägt, als die prozentuale Abnahme der mittleren Infarktdicke des gesamten Infarkts in der dreidimensionalen Analyse (MID, -21%). Dieser Unterschied war signifikant (siehe Tab. 5).

#### **3.5.1.3 Veränderungen der zirkumferentiellen Ausdehnung**

Innerhalb der Nachbeobachtungsphase nahm die zirkumferentielle Ausdehnung in dieser Schicht ( $Z_{dmax}$ ) im Mittel leicht ab. Die Abnahme erreichte jedoch zu keinem Zeitpunkt das Signifikanzniveau. Bei 17 von 24 Patienten nahm die zirkumferentielle Ausdehnung zwischen dem Zeitpunkt A und C ab, bei 7 Patienten nahm sie zu. Im Vergleich zur Abnahme der mittleren zirkumferentiellen Ausdehnung des gesamten Infarkts in der dreidimensionalen

Analyse (MIZ, -10%), war die Abnahme der zirkumferentiellen Ausdehnung in dieser Schicht (-9%) im Mittel geringfügig kleiner. Dieser Unterschied war nicht signifikant (siehe Tab. 5).

**Tab. 5: Vergleich der Veränderungen in der Schicht mit der maximalen Infarktstärke zwischen dem Zeitpunkt A und C mit den Veränderungen in der dreidimensionalen Analyse im gleichen Zeitraum**

$\Delta MI_{dmax}$ vs. $\Delta IV$	$\Delta D_{dmax}$ vs. $\Delta MID$	$\Delta Z_{dmax}$ vs. $\Delta MIZ$
p = n.s.	p < 0,05	p = n.s.

n.s.= nicht signifikant,  $MI_{dmax}$  = Infarktquerschnittsfläche in der Schicht mit der maximalen Infarktstärke,  $D_{dmax}$  = Infarktstärke in dieser Schicht,  $Z_{dmax}$  = zirkumferentielle Ausdehnung in dieser Schicht,  $IV$  = Infarktvolumen in der dreidimensionalen Analyse,  $MID$  = mittlere Infarktstärke in der dreidimensionalen Analyse,  $MIZ$  = mittlere zirkumferentielle Ausdehnung in der dreidimensionalen Analyse

### 3.5.2 Veränderungen des Infarkts am Ort der maximalen zirkumferentiellen Ausdehnung zum Zeitpunkt der ersten Messung eines Patienten

#### 3.5.2.1 Veränderungen der Infarktquerschnittsfläche

In der Schicht mit der maximalen zirkumferentiellen Ausdehnung zum Zeitpunkt der ersten Messung nahm die Infarktquerschnittsfläche ( $MI_{zmax}$ ) im Mittel innerhalb des Untersuchungszeitraums signifikant ab. Zwischen dem Zeitpunkt A und C verringerte sich die Infarktquerschnittsfläche in dieser Schicht bei 19 von 24 Patienten. Die mittlere Abnahme der Infarktquerschnittsfläche war in etwa gleich groß wie die Abnahme des Infarktvolumens ( $IV$ ) in der dreidimensionalen Analyse (Abnahme der Infarktquerschnittsfläche: -29%, Abnahme des Infarktvolumens: -31%). Der Unterschied in der Abnahme beider Parameter war nicht signifikant (siehe Tab. 6).

### 3.5.2.2 Veränderungen der Infarktstärke

Im Verlauf der Nachuntersuchungen nahm auch die Infarktstärke in dieser Schicht ( $D_{zmax}$ ) signifikant ab. Zwischen dem Zeitpunkt A und C reduzierte sie sich bei 20 von 24 Patienten. Die Abnahme der Infarktstärke in dieser Schicht (-22%) war dabei ähnlich stark ausgeprägt wie die Abnahme der mittleren Infarktstärke des gesamten Infarkts (MID, -21%). Der Unterschied in der Abnahme beider Parameter war nicht signifikant (siehe Tab. 6).

### 3.5.2.3 Veränderungen der zirkumferentiellen Ausdehnung

Die zirkumferentielle Ausdehnung in dieser Schicht ( $Z_{zmax}$ ) nahm ebenso wie die mittlere zirkumferentielle Ausdehnung des gesamten Infarkts (MIZ) zwischen dem Zeitpunkt A und C signifikant ab. In diesem Zeitraum verringerte sie sich bei 21 von 24 Patienten. Die prozentuale Abnahme der zirkumferentiellen Ausdehnung (-20%) war in dieser Schicht jedoch stärker ausgeprägt, als die prozentuale Abnahme der mittleren zirkumferentiellen Ausdehnung des gesamten Infarkts in der dreidimensionalen Analyse (-10%). Dieser Unterschied war signifikant (siehe Tab. 6).

**Tab. 6: Vergleich der Veränderungen in der Schicht mit der maximalen zirkumferentiellen Ausdehnung zwischen dem Zeitpunkt A und C mit den Veränderungen in der dreidimensionalen Analyse im gleichen Zeitraum**

$\Delta MI_{zmax}$ vs. $\Delta IV$	$\Delta D_{zmax}$ vs. $\Delta MID$	$\Delta Z_{zmax}$ vs. $\Delta MIZ$
p = n.s.	p = n.s.	p < 0,05

n.s.= nicht signifikant,  $MI_{zmax}$  = Infarktquerschnittsfläche in der Schicht mit der maximalen zirkumferentiellen Ausdehnung,  $D_{zmax}$  = Infarktstärke in dieser Schicht,  $Z_{zmax}$  = zirkumferentielle Ausdehnung in dieser Schicht, IV = Infarktvolumen in der dreidimensionalen Analyse, MID = mittlere Infarktstärke in der dreidimensionalen Analyse, MIZ = mittlere zirkumferentielle Ausdehnung in der dreidimensionalen Analyse

## **4 Diskussion**

### **4.1 Dreidimensionale Analyse der Veränderungen der Infarkt Anatomie**

#### **4.1.1 Veränderungen des Infarktvolumens**

Das Infarktvolumen nahm in der vorliegenden Studie in den ersten drei Monaten nach Myokardinfarkt ab. Vergleichbare klinische Studien, in denen der Verlauf der Infarktgröße mit Hilfe der LE-Technik untersucht wurde, zeigten ähnliche Ergebnisse. So fanden Ingkanisorn et al.<sup>33</sup> bei einem Patientenkollektiv, in dem 95% der Patienten einer Reperfusionstherapie unterzogen worden waren, eine Abnahme des Infarktvolumens innerhalb von 5 Monaten auf 65% des Ausgangswertes (gemessen am zweiten Tag nach Infarkt). Dieser Wert entspricht der Abnahme auf 69% innerhalb von 3 Monaten, die in der vorliegenden Studie gefunden wurde. Auch in tierexperimentellen Studien an Hunden und Ratten wurde die Abnahme des Infarktvolumens (Infarktschrumpfung) mehrfach beschrieben<sup>34-39</sup>. Fieno et al.<sup>10</sup> zeigten mit Hilfe der LE-Technik und anschließender histopathologischer Aufarbeitung der untersuchten Herzen, dass die Schrumpfung von Infarkten bei Hunden zeitlich mit dem Abbau des Zelldetritus und der Narbenbildung einhergeht. Beim Vergleich von reperfundierten mit nichtreperfundierten Infarkten stellten sie außerdem fest, dass sowohl die Infarktschrumpfung, als auch die histopathologischen Heilungsvorgänge nach Reperfusion, schneller abliefen. Die enge zeitliche Verknüpfung der histopathologischen Heilungsvorgänge mit der Volumenabnahme im MRT legt nahe, dass der Schrumpfungsprozess ein Epiphänomen der Infarktheilung ist.

Für die Beurteilung der beobachteten Volumenabnahme ist es wichtig zu bedenken, dass die erste Messung des Infarktvolumens, die in der vorliegenden Studie als Ausgangswert verwendet wurde, erst am Tag  $5 \pm 2$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) nach dem Infarkt ereignis erfolgte. Dies ist insofern von Bedeutung, als Reimer und Jennings<sup>34</sup> deutliche Hinweise in

histopathologischen Untersuchungen darauf gefunden haben, dass die Infarktgröße um den vierten Tag nach einem Myokardinfarkt überschätzt wird. Die Ursache dafür liegt ihres Erachtens im entstehenden Gewebsödem, den Gewebseinblutungen und der Entzündungsreaktion. Das Postulat, dass die Infarktgröße zunächst zunimmt, wurde von Rochitte et al.<sup>40</sup> mit Hilfe der LE-Technik bestätigt. Die Autoren beobachteten, dass die Infarktgröße bei Hunden innerhalb der ersten 48 Stunden nach einem vorübergehenden Gefäßverschluss zunimmt.

Insofern ist bei der vorgelegten Studie anzunehmen, dass das Infarktvolumen schon vor dem Zeitpunkt der ersten Messung zugenommen hat und dass damit die erste Messung nicht mehr das ursprüngliche Infarktvolumen darstellt. Es stellt sich also die Frage, ob die beobachtete Volumenabnahme nur durch den Rückgang der vorherigen Volumenzunahme verursacht wurde, oder ob eine zusätzliche Abnahme des Infarktvolumens auf Werte unterhalb des Ausgangswerts vorliegen könnte.

Diese Frage kann in einer klinischen Studie, die nach stattgehabter Myokardschädigung einsetzt, naturgemäß nicht beantwortet werden. Experimentelle Ergebnisse von Holmes et al.<sup>39</sup> zeigen jedoch, dass die Abnahme des Infarktvolumens über das Maß hinausgeht, das durch den Rückgang der vorherigen Volumenzunahme erklärt werden könnte. Holmes et al. beobachteten an Schweineherzen, dass das Volumen einer Myokardinfarkttnarbe drei Wochen nach dem Ereignis kleiner war als das Volumen desselben Herzmuskelbereichs vor dem dauerhaften Verschluss einer Koronararterie. Die Veränderungen der beobachteten Herzmuskelbereiche wurden in dieser Studie röntgenkinematographisch mit Hilfe vorher implantierter röntgendichter Marker erfasst. Aufgrund der zitierten experimentellen Daten muss davon ausgegangen werden, dass das Infarktvolumen nach Infarzierung zunächst größer wird, dann aber im Verlauf der Infarkttheilung in einem Ausmaß schrumpft, das über das Ausmaß der vorherigen Volumenzunahme hinausgeht.

#### **4.1.2 Veränderungen der Infarktausdehnung**

Die Infarktausdehnung beschreibt den Infarkt in seiner longitudinalen und zirkumferentiellen Ausdehnung. Eine Zunahme dieses Parameters bedeutet eine Dilatation bzw. Expansion des Infarkts. Eine Abnahme ist gleichbedeutend mit der Schrumpfung des Infarkts in dieser Ebene.

Der Vorteil des Parameters Infarktausdehnung liegt darin, dass er aus der dreidimensionalen Untersuchung des gesamten Infarkts abgeleitet wird. Dadurch können Probleme vermieden werden die entstehen, wenn einzelne Schichten von verschiedenen Untersuchungszeitpunkten miteinander verglichen werden müssen. Problematisch wird die genaue Zuordnung dieser Schichten durch das Remodeling des Herzens und die verhältnismäßig hohe Schichtdicke von 8 mm. Beide Faktoren tragen dazu bei, dass die Schichten der Folgemessungen oft nicht exakt den Schichten in der ersten Messung entsprechen, sondern gegenüber diesen Schichten etwas verschoben sind. Für die Berechnung der Infarktausdehnung ist keine genaue Zuordnung, sich entsprechender Schichten, anhand von anatomischen Markern notwendig.

Im Gegensatz zum Expansionsindex<sup>1,41</sup>, ist die Infarktausdehnung außerdem unabhängig vom vitalen Restmyokard. Für die Bestimmung des Expansionsindex wird der endokardiale Umfang in der Regel in zwei Segmente aufgeteilt. Die Länge des Segments in dem sich der Myokardinfarkt befindet, wird durch die Länge des Segments ohne Myokardinfarkt dividiert. Aus den Veränderungen dieses Index wird dann indirekt auf die Expansion oder Schrumpfung des Infarkts geschlossen. Da jedoch die Ausdehnung des Infarkts bei dieser Methode nicht direkt gemessen wird, gehen in den Expansionsindex unweigerlich auch die gleichzeitig ablaufenden Veränderungen im vitalen Restmyokard mit ein. So könnte beispielsweise eine abgelaufene Expansion des Infarkts unerkannt bleiben, wenn gleichzeitig die Länge des Segments ohne Infarkt aufgrund des linksventrikulären Remodeling in ähnlichem Umfang zunimmt. Da alle Parameter, die in die Berechnung der Infarktausdehnung eingehen, mit Hilfe der LE-Technik direkt gemessen werden können, spielen die

Veränderungen im vitalen Restmyokard für die Bestimmung der Infarktausdehnung keine Rolle.

Von Vorteil ist außerdem, dass die Infarktausdehnung mit Hilfe der LE-Technik nichtinvasiv bestimmt werden kann. Dies ermöglicht zum einen eine relativ einfache Verwendung des Parameters in klinischen Studien, zum anderen ermöglicht es eine echte Verlaufsbeobachtung, da Patienten oder Versuchstiere mehrfach untersucht werden können.

Zu den bereits genannten Vorteilen kommt noch hinzu, dass die Bestimmung der Infarktausdehnung, unabhängig von der Infarktlokalisierung, möglich ist. Deutlich wird dieser Vorteil zum Beispiel im Vergleich zum Expansionsindex, der von Jugdutt und Michorowski<sup>42</sup> verwendet wurde. Zu seiner Bestimmung wurde der endokardiale Umfang mit Hilfe der Papillarmuskeln in zwei Segmente aufgeteilt und anschließend die Länge des Segments mit Myokardinfarkt durch die Länge des Segments ohne Myokardinfarkt dividiert. Idealerweise muss der Infarkt dafür aber zwischen den Papillarmuskeln liegen. Für die Bestimmung der Infarktausdehnung ist die Lokalisation des Infarkts unerheblich.

Bei 6 von 24 Patienten (25%) konnte in der vorliegenden Studie zwischen dem Zeitpunkt A und C eine Infarktdilatation beobachtet werden. Der Infarkt war bei drei dieser Patienten anterior und bei drei Patienten posterior lokalisiert. Die Dilatation war also unabhängig von der Infarktlokalisierung. Das Infarktvolumen war bei den betroffenen Patienten weder auffallend groß noch auffallend klein. Zwar hatten alle 6 Infarkte transmurale Anteile, angesichts der Tatsache, dass jedoch 73% aller untersuchten Myokardinfarkte transmurale Anteile aufwiesen, kann die Transmuralität kaum als Erklärung für die Dilatation herangezogen werden. Der Grund, warum in der vorliegenden Studie keine häufigere Zunahme der Infarktausdehnung beobachtet werden konnte, ist vermutlich die Tatsache, dass die Patienten erst untersucht wurden, nachdem der klinische Zustand eine kernspintomographische LE-Untersuchung zuließ. Dies war nie vor dem zweiten Tag nach dem Myokardinfarkt möglich. Die von Hutchins und

anderen<sup>2,43</sup> beschriebene Infarktexpansion wurde daher in der vorliegenden Studie nicht erfasst. Die in 25% der Fälle beobachtete späte Infaktdilatation stellt wahrscheinlich ein Teilphänomen der von Gaudron et al.<sup>5</sup> beobachteten Dilatation des linken Ventrikels dar.

Bei den verbleibenden 18 Patienten (75%) wurde in der vorliegenden Studie in den ersten drei Monaten nach dem Myokardinfarkt eine Abnahme der Infarktausdehnung beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in tierexperimentellen Studien gefunden. So beobachteten Theroux et al.<sup>35</sup> bei Hunden eine Abnahme der subendokardialen Länge von infarzierten Herzmuskelbereichen um bis zu 30% innerhalb von 4 Wochen nach dem permanenten Verschluss einer Koronararterie. Theroux et al. verwendeten in dieser Studie ein sonomikrometrisches Verfahren, um mit Hilfe vorher implantierter Markerkristalle die Veränderungen des infarzierten Herzmuskelbereichs nachzuweisen. Auch Holmes et al.<sup>39</sup> beschrieben in ihrer bereits oben erwähnten Studie neben der Abnahme des Infarkt Volumens eine Abnahme der Infarktausdehnung.

In der vorliegenden Studie nahmen beide Parameter, die die zirkumferentielle Ausdehnung beschreiben (MIZ und  $Z_{max}$ ), signifikant ab. Die longitudinale Ausdehnung veränderte sich dagegen nicht signifikant. Diese Zahlen deuten daraufhin, dass die Abnahme der Infarktausdehnung vor allem auf die Abnahme in zirkumferentieller Richtung zurück zu führen ist. Auch hier liegt die vorliegende Studie im Einklang mit Holmes et al.<sup>39</sup>, welche ebenfalls feststellten, dass die Ausdehnung der Infarkte vor allem in zirkumferentieller Richtung abnahm.

#### **4.1.3 Veränderungen der Infarktdicke**

Die mittlere Infarktdicke bezieht sich, ebenso wie die Infarktausdehnung, auf den gesamten Infarkt. Sie nahm im Verlauf der ersten drei Monate nach dem Myokardinfarkt signifikant auf 79% des Ausgangswerts ab.

Eine Abnahme der Wanddicke im Bereich des Myokardinfarkts ist bereits mehrfach experimentell beschrieben worden<sup>34,39,41,43,44</sup>. Fieno et al.<sup>10</sup> konnten mit Hilfe der LE-Technik außerdem die Abnahme der Infarktstärke bei Hunden im Verlauf der Infarktheilung direkt dokumentieren. Sie fanden bis zum Endpunkt ihrer Studie, vier bis acht Wochen nach dem Infarkt ereignis, im Mittel eine Abnahme auf circa 40 % des Ausgangswertes. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie eine geringere Abnahme der Infarktstärke beobachtet wurde, ist vermutlich methodisch begründet. Fieno et al. führten die erste LE-Messung bei allen Hunden am dritten Tag nach dem Myokardinfarkt durch. In der vorliegenden Studie waren LE-Untersuchungen im Mittel erst am fünften Tag nach dem Infarkt ereignis möglich. Dadurch entgeht in der vorliegenden Studie vermutlich ein Teil der Dickenabnahme der Messung.

Ein interessanter Aspekt der vorliegenden Studie ist, dass die Abnahme der Infarktstärke nicht nur bei Patienten mit Infarktdilatation beobachtet werden konnte, sondern auch bei 17 Patienten ohne gleichzeitige Zunahme der Infarktausdehnung (siehe Abb. 8).

Dieser Befund steht in scheinbarem Gegensatz zu den Ergebnissen von Eaton und Bulkley<sup>41</sup>, die eine signifikante Dickenabnahme nur bei transmuralen Infarkten finden konnten, deren Ausdehnung in zirkumferentieller Richtung gleichzeitig zunahm. Die vorliegende Studie und die Studie von Eaton und Bulkley weisen jedoch einen

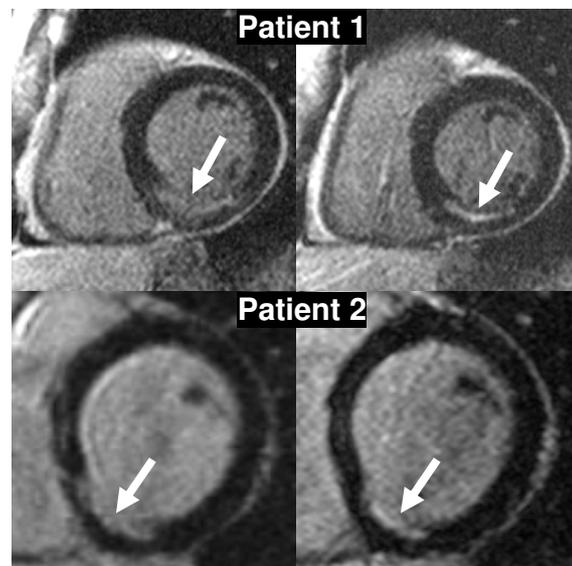


Abb. 8: Repräsentative Infarkte zweier Patienten zum Zeitpunkt A (jeweils linkes Bild) und zum Zeitpunkt C (jeweils rechtes Bild), bei denen die Infarktstärke ohne gleichzeitige Dilatation des Infarkts abnahm. Die Pfeile sind auf den Infarkt gerichtet.

entscheidenden methodischen Unterschied auf: Eaton und Bulkley untersuchten nur die Veränderungen bis maximal Tag 11 nach dem Infarkt ereignis. Vieles spricht dafür, dass die von ihnen beobachteten Veränderungen Teil der frühen Infarktexpansion<sup>2,43</sup> sind und in erster Linie vor dem Untersuchungszeitraum der vorliegenden Studie ablaufen. Zwischen Tag fünf und drei Monate nach Myokardinfarkt war die Infarktdilatation keine unabdingbare Voraussetzung für die Abnahme der Infarktdicke.

## **4.2 Zweidimensionale Analyse der Veränderungen der Infarkt Anatomie**

Wie in Abbildung 9 ersichtlich, nahm die Infarktdicke in einigen Schichten deutlich ab, wohingegen in anderen Schichten des gleichen Patienten nur eine geringe Abnahme der Infarktdicke zu beobachten war. Es lag daher die Vermutung nahe, dass sich die Infarkt Anatomie regional unterschiedlich verhält. Aus diesem Grund wurden die Schicht mit der maximalen Infarktdicke und die Schicht mit der maximalen zirkumferentiellen Ausdehnung zum Zeitpunkt der ersten Messung eines Patienten ausgewählt und die Veränderungen der Infarkt Anatomie in diesen Schichten mit den Veränderungen des gesamten Infarkts in der dreidimensionalen Analyse verglichen.

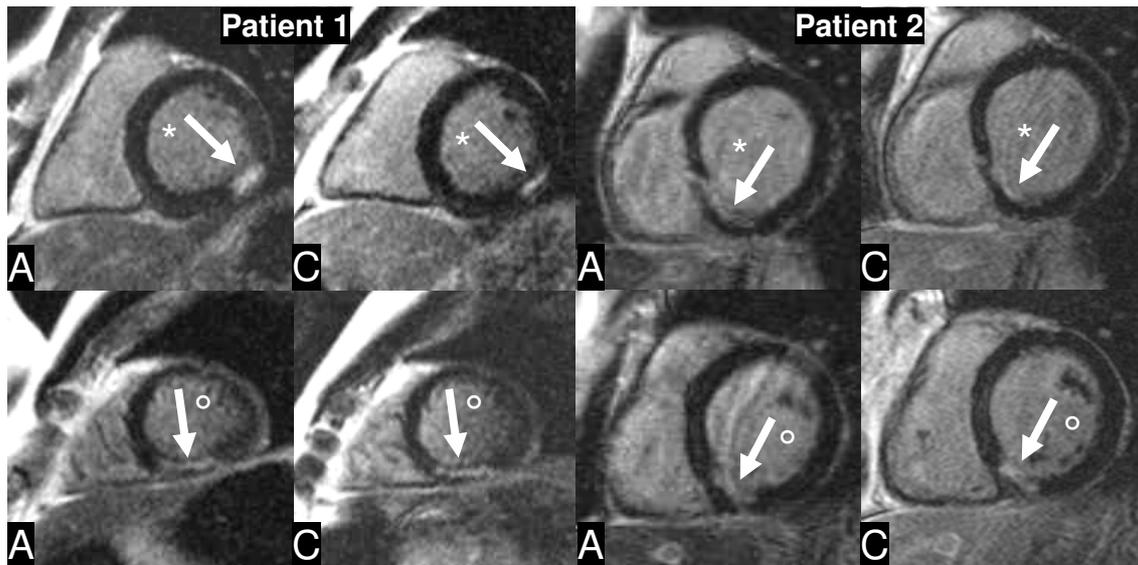


Abb. 9: Zwei verschiedene Schichten von Patienten zum Zeitpunkt A (linkes Bild) und zum Zeitpunkt C (rechtes Bild). Die Pfeile sind auf den Infarkt gerichtet. Während in manchen Schichten die Dicke des Infarkts deutlich abnahm(\*), war in anderen Schichten des gleichen Patienten eine nur geringe Abnahme zu beobachten(°).

In beiden ausgewählten Schichten veränderten sich die Infarktquerschnittsflächen in einem ähnlichen Umfang wie das Infarktvolumen in der dreidimensionalen Analyse. Die Änderungen der Infarktstärke und die der zirkumferentiellen Ausdehnung unterschieden sich jedoch von den Veränderungen der mittleren Infarktstärke und der mittleren zirkumferentiellen Ausdehnung des gesamten Infarkts in der dreidimensionalen Analyse:

So nahm in der Schicht mit der maximalen Infarktstärke zum Zeitpunkt der ersten Messung die Infarktstärke signifikant stärker ab als die mittlere Infarktstärke des gesamten Infarkts. Die zirkumferentielle Ausdehnung änderte sich in dieser Schicht während des Nachbeobachtungszeitraums im Gegensatz zur mittleren zirkumferentiellen Ausdehnung des gesamten Infarkts nicht signifikant.

In der Schicht mit der maximalen zirkumferentiellen Ausdehnung zum Zeitpunkt der ersten Messung war dagegen eine überdurchschnittlich starke Abnahme der zirkumferentiellen Ausdehnung zu beobachten. Sie nahm innerhalb des Untersuchungszeitraums signifikant stärker ab, als die mittlere zirkumferentielle Ausdehnung des gesamten Infarkts. Die Verminderung der Infarktstärke in dieser Schicht unterschied sich dagegen nicht von der Abnahme der mittleren Infarktstärke in der dreidimensionalen Analyse.

Die Beobachtung, dass die Abnahme der Infarktstärke und der zirkumferentiellen Ausdehnung innerhalb eines Infarkts unterschiedlich ausgeprägt waren, könnte verschiedene Ursachen haben. Eine mögliche Erklärung ist, dass der Infarkt tatsächlich an unterschiedlichen Stellen und in unterschiedlichen Richtungen unterschiedlich stark schrumpft. Es wäre aber auch denkbar, dass der Schrumpfungsprozess innerhalb eines Infarktes unterschiedlich schnell verläuft oder dass die verschiedenen Bereiche des Infarkts zu unterschiedlichen Zeiten schrumpfen. So könnte etwa ein Teil des Schrumpfungsprozesses vor oder nach dem Untersuchungszeitraum stattgefunden haben und damit der Messung entgangen sein. Welche der genannten Szenarien tatsächlich für die Ergebnisse verantwortlich zu machen sind, bleibt unklar. Dieser Fragestellung müsste in experimentellen Studien nachgegangen werden.

Neben der Tatsache, dass die Infarktverdünnung und die Abnahme der zirkumferentiellen Ausdehnung innerhalb eines Infarkts unterschiedlich stark ausgeprägt waren, fällt Folgendes auf: In den Schichten, in denen eine überdurchschnittlich starke Abnahme der Infarktstärke beobachtet wurde, konnte gleichzeitig nur eine geringe Abnahme in zirkumferentieller Richtung beobachtet werden. In den Schichten, in denen dagegen die zirkumferentielle Ausdehnung überdurchschnittlich stark abnahm, fiel die Abnahme der Infarktstärke nur durchschnittlich aus. Diese Beobachtung legt nahe, dass zwischen Infarktverdünnung und Infarktschrumpfung in zirkumferentieller Richtung ein komplexer Zusammenhang besteht. Erstens ist es unstrittig, dass eine Myokardinfarkttnarbe dann im Verlauf der Heilung dünner wird, wenn Ihre

Ausdehnung gleichzeitig in zirkumferentieller Richtung zunimmt (Infarktexpansion)<sup>41</sup>. Andererseits und zweitens konnte in der vorliegenden Studie auch eine Abnahme der Infarktstärke ohne gleichzeitige Dilatation beobachtet werden. Drittens deuten die Ergebnisse der zweidimensionalen Analyse darauf hin, dass die Infarktstärke dort stärker abnimmt, wo der Infarkt in zirkumferentieller Richtung nur wenig schrumpft. Umgekehrt scheint der Infarkt an den Orten nur wenig auszudünnen, wo die zirkumferentielle Ausdehnung des Infarkts stark abnimmt.

### **4.3 Grenzen der Studie**

Die Patienten wurden so früh wie möglich nach Infarkt in die Studie eingeschlossen. Für die Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass dies in keinem Fall vor dem zweiten Tag nach dem Myokardinfarkt möglich war. Das bedeutet, dass über frühe Veränderungen im Bereich des infarzierten Myokards, wie zum Beispiel die Infarktexpansion<sup>2</sup>, in dieser Studie keine Aussage getroffen werden kann. Ferner konnten die Verlaufskontrollen nur mit den vorangegangenen Messungen verglichen werden und nicht mit dem Ausgangszustand des gesunden Herzens, da kardiale MRT-Untersuchungen vor dem Herzinfarkt nicht vorlagen.

Bei der Auswertung der LE-Bilder war die Infarktabgrenzung anhand einer um mehr als drei Standardabweichungen gegenüber dem normalen Myokard erhöhten Signalintensität oft nicht ausreichend, da der Infarkt durch die alleinige Anwendung dieses Kriteriums häufig über- oder unterschätzt wurde. Aufgrund dessen wurde die Auswertung, wie von Kim et al.<sup>45</sup> beschrieben, einer immer noch geblindeten Plausibilitätsprüfung durch zwei weitere Untersucher unterzogen und das markierte Infarktareal gegebenenfalls im Konsens korrigiert. Dieses Vorgehen war darüber hinaus bei der Auswertung der apexnahen Schichten hilfreich, da dort die Abgrenzung von Infarkt und Ventrikellumen oft schwierig war.

Reihenuntersuchungen mit Hilfe der MRT setzen eine präzise räumliche Übereinstimmung der Schnittebene der Bilder von den verschiedenen Messungen voraus. Das kann jedoch bei der Untersuchung von Patienten nach Myokardinfarkt, aufgrund des gleichzeitig ablaufenden linksventrikulären Remodeling Schwierigkeiten bereiten. Um die dadurch entstehenden Ungenauigkeiten zu minimieren, können dreidimensionale Analysen verwendet werden, die ohne eine gegenseitige Zuordnung einzelner Schichten auskommen. Wesentliche Parameter dieser Studie gehen auf eine dreidimensionale Infarktanalyse zurück.

Die Auflösung der verwendeten Untersuchungstechnik ist in zirkumferentieller und radialer Richtung sehr hoch. In Richtung der langen Herzachse dagegen ergibt sich aufgrund der Schichtdicke von 8 mm eine vergleichsweise geringe Auflösung. Eine geringere Schichtdicke wäre technisch durchaus möglich, ist jedoch aufgrund einer verlängerten Untersuchungsdauer für viele Patienten nicht zumutbar.

Für die Interpretation der zweidimensionalen Analyse muss berücksichtigt werden, dass diese Ergebnisse auf der Untersuchung von zwei Schichten beruhen, die letztlich nach einem willkürlichen Kriterium ausgewählt wurden. Die Auswahl geschah zum einen aus praktischen Gesichtspunkten, da diese Schichten für jeden Infarkt leicht zu definieren waren, zum anderen erschien es sehr interessant zu beobachten, wie sich der Infarkt am Ort der maximalen Infarktstärke und am Ort der maximalen zirkumferentiellen Ausdehnung verändert.

## 5 Zusammenfassung

Mit Hilfe der Late Enhancement Technik ist es möglich, die Veränderungen der Infarkt Anatomie im Heilungsverlauf zu beschreiben. Das infarzierte Gewebe schrumpft während der Infarktheilung, wobei die Volumenabnahme zu einem größeren Anteil auf die Abnahme der Infarktdicke und zu einem geringeren Anteil auf die Abnahme der Infarktausdehnung zurück zu führen ist.

Der Parameter Infarktausdehnung beschreibt den Infarkt in seiner longitudinalen und zirkumferentiellen Ausdehnung und kann unabhängig vom vitalen Restmyokard bestimmt werden. Die beobachteten Veränderungen in der Infarktausdehnung waren unterschiedlich. Bei 75% der Infarkte wurde die Infarktausdehnung im Verlauf der Untersuchung geringer, bei 25% nahm die Infarktausdehnung dagegen zu.

Eine Abnahme der Infarktdicke wurde in 92% der Fälle beobachtet. Sie kommt unabhängig von der Dilatation des Infarkts vor. Die Abnahme der Infarktdicke und der zirkumferentiellen Ausdehnung ist innerhalb eines Infarkts an unterschiedlichen Orten unterschiedlich stark ausgeprägt.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990; 81: 1161-1172.
2. Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1978; 41: 1127-1132.
3. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, Bulkley BH. Global cardiac remodeling after acute myocardial infarction: a study in the rat model. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5: 1355-1362.
4. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, Markis JE, Come PC, Nakao S, Alderman JD, Ferguson JJ, Safian RD, Grossman W. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation*. 1986; 74: 693-702.
5. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation*. 1993; 87: 755-763.
6. Moon JC, De Arenaza DP, Elkington AG, Taneja AK, John AS, Wang D, Janardhanan R, Senior R, Lahiri A, Poole-Wilson PA, Pennell DJ. The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 554-560.
7. Fieno DS, Kim RJ, Chen EL, Lomasney JW, Klocke FJ, Judd RM. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 1985-1991.
8. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet*. 2001; 357: 21-28.
9. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. 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: 374-379.
10. Fieno DS, Hillenbrand HB, Rehwald WG, Harris KR, Decker RS, Parker MA, Klocke FJ, Kim RJ, Judd RM. Infarct resorption, compensatory hypertrophy, and differing patterns of ventricular remodeling following myocardial infarctions of varying size. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2124-2131.
  11. Rummeny E, Reimer P, Heindel W. Ganzkörper-MR-Tomographie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2006.
  12. Laubenberger T, Laubenberger J. Technik der medizinischen Radiologie. 7. Auflage. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 1999.
  13. Haacke EM, Brown RW, Thompson MR, Venkatesan R. Magnetic Resonance Imaging. 1st ed. New York: Wiley-Liss; 1999.
  14. Schild HH. MRI made easy. 2. Auflage. Berlin: Schering-Aktiengesellschaft; 1997.
  15. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. Radiologie. 3. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer bei Elsevier; 2006.
  16. Oestmann JW. Radiologie. Vom Fall zur Diagnose. 2. aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2005.
  17. Vanel D, McNamara MT. MRI of the body. Paris: Springer-Verlag; 1989.
  18. Reimer P, Parizel PM, Stichnoth F. Klinische MR-Bildgebung. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1999.
  19. Hombach V, Grebe O, Botnar RM. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2006.
  20. Nagel E, van Rossum AC, Fleck E. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. Methodenverständnis und praktische Anwendung. 1. Auflage. Darmstadt: Steinkopff-Verlag; 2002.
  21. Hashemi RH, Bradley WG. MRI: the basics. 1st ed. Baltimore, London: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.

22. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 8. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2001.
23. Schering Deutschland GmbH. Fachinformation Magnevist ®. Frankfurt a. M.: BPI Service GmbH; 2002.
24. Bracco Altana Pharma GmbH. Fachinformation MultiHance ®. Frankfurt a. M.: BPI Service GmbH; 2005.
25. Bogaert J, Duerinckx AJ, Rademakers FE, Baert AL, Sartor K, Youker JE. Magnetic Resonance of the Heart and Great Vessels: Clinical Applications. 1st ed. Berlin, London: Springer; 2000.
26. Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hanicke W, Merboldt D. FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *J Magn Reson.* 1986; 67: 258-266.
27. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation.* 2002; 105: 224-229.
28. 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: 3318-3326.
29. Pereira RS, Prato FS, Wisenberg G, Sykes J. The determination of myocardial viability using Gd-DTPA in a canine model of acute myocardial ischemia and reperfusion. *Magn Reson Med.* 1996; 36: 684-693.
30. Pereira RS, Prato FS, Sykes J, Wisenberg G. Assessment of myocardial viability using MRI during a constant infusion of Gd-DTPA: further studies at early and late periods of reperfusion. *Magn Reson Med.* 1999; 42: 60-68.
31. Hillenbrand HB, Kim RJ, Parker MA, Fieno DS, Judd RM. Early assessment of myocardial salvage by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2000; 102: 1678-1683.
32. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology.* 2001; 218: 215-223.

33. Ingkanisorn WP, Rhoads KL, Aletras AH, Kellman P, Arai AE. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 2253-2259.
34. 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: 866-876.
35. Theroux P, Ross J, Jr, Franklin D, Covell JW, Bloor CM, Sasayama S. Regional myocardial function and dimensions early and late after myocardial infarction in the unanesthetized dog. *Circ Res.* 1977; 40: 158-165.
36. Choong CY, Gibbons EF, Hogan RD, Franklin TD, Nolting M, Mann DL, Weyman AE. Relationship of functional recovery to scar contraction after myocardial infarction in the canine left ventricle. *Am Heart J.* 1989; 117: 819-829.
37. Jugdutt BI. Left ventricular rupture threshold during the healing phase after myocardial infarction in the dog. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987; 65: 307-316.
38. Roberts CS, Maclean D, Maroko P, Kloner RA. Early and late remodeling of the left ventricle after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1984; 54: 407-410.
39. Holmes JW, Yamashita H, Waldman LK, Covell JW. Scar remodeling and transmural deformation after infarction in the pig. *Circulation.* 1994; 90: 411-420.
40. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, Becker LC, Melin JA. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998; 98: 1006-1014.

41. Eaton LW, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: its relationship to infarct morphology in a canine model. *Circ Res.* 1981; 49: 80-88.
42. Jugdutt BI, Michorowski BL. Role of infarct expansion in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction: a two-dimensional echocardiographic study. *Clin Cardiol.* 1987; 10: 641-652.
43. Eaton LW, Weiss JL, Bulkley BH, Garrison JB, Weisfeldt ML. Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction: recognition by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med.* 1979; 300: 57-62.
44. Richard V, Murry CE, Reimer KA. Healing of myocardial infarcts in dogs. Effects of late reperfusion. *Circulation.* 1995; 92: 1891-1901.
45. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1445-1453.

## **Danksagung**

Herrn Professor Dr. Dr. W. Bauer danke ich für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referats.

Herrn Professor Dr. G. Ertl danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Mein größter Dank gebührt Herrn Dr. H. Hillenbrand, für die sehr gute Betreuung dieser Studie. Besonders bedanke ich mich für die Einführung in die kardiale MR-Bildgebung, die Beratung und Hilfestellung in allen praktischen und theoretischen Fragen, die konstruktive Kritik und das Korrekturlesen.

Herrn Dr. C. Ritter danke ich für die Erstellung der MR-Bilder und die konstruktive Zusammenarbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. H. Köstler für die Hilfe beim Exportieren der MR-Bilder und bei Herrn Dipl. Phys. D. Weber für sein geduldiges und anschauliches Erklären der physikalischen MRT-Grundlagen.

## Lebenslauf

Name	Benjamin Martin Ramsayer
Geburtsdatum/ -ort:	10.09.1979 in Stuttgart
Familienstand	verheiratet mit Beate Ramsayer, geb. Benz
25.6.1999	Abitur, Max-Planck-Gymnasium Heidenheim
01.09.1999 – 31.07.2000	Zivildienst Chirurgische Ambulanz/ Notfallaufnahme, Kreiskrankenhaus Heidenheim
01.10.2000 – 31.03.2001	Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin (Charité)
01.04.2001 – 30.09.2002	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
27.08.2002	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
01.10.2002 – 31.3.2007	Studium der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
28.08.2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
22.09.2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
01.10.2005 – 31.3.2006	Einsatz für das Deutsche Missionsärzte-Team, Mitarbeit in der Chirurgie und Pädiatrie, Kagando Hospital, Kasese/ Uganda
17.04.2006 – 06.08.2006	Praktische Ausbildung Orthopädie AIC Kijabe Hospital, Kijabe/ Kenia
14.08.2006 – 03.12.2007	Praktische Ausbildung Chirurgie, Spital Interlaken, Unterseen/ Schweiz
04.12.2006 – 25.03.2007	Praktische Ausbildung Innere Medizin, Juliuspital, Würzburg

11.05.2007

Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

18.05.2007

Approbation

Würzburg, Juni 2007

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Benjamin Ramsayer', with a stylized flourish at the end.

Benjamin Ramsayer