

**Schnelle und akkurate Bestimmung der relativen  
Infarktgröße am Menschen durch kontrastmittel-  
verstärkte Magnet Resonanz Tomographie im  
Vergleich mit der F-Fluorodesoxyglukose  
Positronen Emissions  
Tomographie**

von

Elisabeth Johanna Amlung, geb. Schade

**Schnelle und akkurate Bestimmung der relativen Infarktgröße am Menschen durch kontrastmittelverstärkte Magnet Resonanz Tomographie im Vergleich mit der F-Fluorodesoxyglukose Positronen Emissions Tomographie**

Von der Medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Elisabeth Johanna Amlung, geb. Schade

aus

Dortmund

Berichter: Herr Professor  
Dr. med. Harald Kühl

Herr Universitätsprofessor  
Dr. med. Dr. med. habil. Udalrich Büll

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Februar 2009

*„Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.“*

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis.....</b>                                                                                         | <b>I</b>  |
| <b>1 Einleitung .....</b>                                                                                              | <b>1</b>  |
| <b>2 Fragestellung und Ziele.....</b>                                                                                  | <b>4</b>  |
| <b>3 Grundlagen/ theoretischer Hintergrund.....</b>                                                                    | <b>5</b>  |
| 3.1 Pathophysiologische Grundbegriffe der Herzmuskelschädigung.....                                                    | 5         |
| 3.2 Myokardiale Vitalitätsdiagnostik.....                                                                              | 9         |
| 3.3 Vitalitätsdiagnostik mittels PET .....                                                                             | 10        |
| 3.4 Vitalitätsdiagnostik mittels MRT .....                                                                             | 14        |
| <b>4 Material/ Methodische Vorgehensweise .....</b>                                                                    | <b>19</b> |
| 4.1 Studiendesign .....                                                                                                | 19        |
| 4.2 Patientenkollektiv .....                                                                                           | 20        |
| 4.3 MRT Protokoll .....                                                                                                | 21        |
| 4.4 PET Protokoll .....                                                                                                | 22        |
| 4.5 Datenanalyse Teil I: Validierungsstudie .....                                                                      | 23        |
| 4.6 Datenanalyse Teil II: Vergleich der verschiedenen semi-<br>automatischen Methoden zur Infarktgrößenbestimmung..... | 26        |
| 4.7 Statistische Auswertungen.....                                                                                     | 29        |
| <b>5 Ergebnisse .....</b>                                                                                              | <b>30</b> |
| 5.1 Teil I: Vergleich PET/MRT (Validierungsstudie).....                                                                | 30        |
| 5.2 Teil II: Vergleich der semi-automatischen mit der manuellen<br>Auswertung.....                                     | 31        |
| 5.3 Reproduzierbarkeit .....                                                                                           | 34        |
| <b>6 Diskussion.....</b>                                                                                               | <b>36</b> |
| 6.1 Vergleich der relativen Infarktgröße ermittelt durch PET und MRT.....                                              | 37        |
| 6.2 Vergleich der relativen Infarktmassen ermittelt durch manuelle und<br>semi-automatische Methoden.....              | 40        |
| <b>7 Studienlimitationen.....</b>                                                                                      | <b>47</b> |
| <b>8 Zusammenfassung .....</b>                                                                                         | <b>48</b> |

---

|                                              |           |
|----------------------------------------------|-----------|
| <b>Literaturverzeichnis.....</b>             | <b>49</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>            | <b>53</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis.....</b>              | <b>53</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>            | <b>54</b> |
| <b>Danksagung .....</b>                      | <b>55</b> |
| <b>Erklärung zur Datenaufbewahrung .....</b> | <b>56</b> |
| <b>Lebenslauf.....</b>                       | <b>57</b> |

## 1 Einleitung

Die myokardiale Vitalitätsdiagnostik stellt bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion durch fortgeschrittene koronare Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt ein wichtiges Anwendungsgebiet der nichtinvasiven Bildgebung dar. Neben dem Ausmaß der Myokardverletzung ist besonders die Differenzierung zwischen avitalem und ischämisch geschädigtem aber vitalem Gewebe als Ursache der eingeschränkten Pumpfunktion von Bedeutung (1,2).

Dem Konzept der myokardialen Vitalität liegt die Tatsache zugrunde, dass bei Patienten mit KHK auch ischämisch geschädigte und kontraktionsgestörte Myokardareale nach Revaskularisierung mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) oder Bypass-Operation eine funktionelle Verbesserung zeigen können (3). Bei Patienten mit reversibler Myokardschädigung zeigt sich nach Revaskularisationsmaßnahmen eine verbesserte Langzeitüberlebensrate, während bei solchen mit irreversiblen Schädigungsmustern vermehrt perioperative Komplikationen und eine erhöhte Mortalität auftreten können (4). Um das Risiko, aber auch die Kosten einer Bypassoperation oder ausgedehnter Katheterinterventionen zu rechtfertigen, sind nichtinvasive, im klinischen Alltag verfügbare, schnelle und akkurate diagnostische Tests notwendig, die eine Vorhersage über den Erfolg einer Revaskularisation ermöglichen.

Klinisch bereits etablierte Techniken zur Vitalitätsdiagnostik sind die Dobutamin Stress Echokardiographie und szintigraphische Techniken wie die Single Photon Emissions Tomographie (SPECT) und die F-18-Fluorodesoxyglukose Positronen Emissions Tomographie (FDG-PET). Die kombinierte Messung von Perfusion und Glukosemetabolismus mit der PET wurde als erstes zielgerichtetes Verfahren zur regionalen Vitalitätsbeurteilung und Vorhersage einer Funktionsverbesserung nach Revaskularisierung eingeführt. Aufgrund der umfangreichsten publizierten Erfahrung ist die PET, mit F-18-Fluorodesoxyglukose als geeignetem Marker für den Glukosestoffwechsel des Herzmuskels, auch heute noch als klinischer „Goldstandard“ der myokardialen Vitalität anzusehen.

In den letzten Jahren hat die kardiale Magnet Resonanz Tomographie (MRT) für die myokardiale Vitalitätsdiagnostik immer mehr an Bedeutung gewonnen, und ist Gegenstand zahlreicher Studien. Dabei wurde bisher die Fragestellung untersucht, ob die kontrastmittelverstärkte MRT eine adäquate Methode für die klinische Vitalitätsdiagnostik darstellt, und in wie weit bei Patienten mit akutem Infarkt durch die MRT eine Aussage über den weiteren klinischen Verlauf bzw. den Therapieerfolg gemacht werden kann.

Es konnte gezeigt werden, dass diese Technik eine direkte Visualisierung irreversibel geschädigten Narbengewebes ermöglicht (1,5,6). Außerdem weist sie neben guter Reproduzierbarkeit eine hohe Bildauflösung bei fehlender Strahlenbelastung auf. Damit bietet die MRT sehr gute Möglichkeiten zur myokardialen Vitalitätsdiagnostik und gilt als ein genaues in vivo-Verfahren zur Größenbestimmung eines Myokardinfarktes, wie im Vergleich mit tierexperimentellen histopathologischen Daten gezeigt werden konnte (5,6).

Es gibt nur wenige Studien an Patienten, die die Größenbestimmung des Infarktareals mittels MRT im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren untersucht haben. Lediglich in einer Studie mit einem kleinen Patientenkollektiv wurde im Vergleich der Infarktquantifizierung zwischen FDG-PET und kontrastmittelverstärkte MRT eine begrenzte Übereinstimmung beschrieben (7). Auch in Bezug auf akkurate und objektive Quantifizierungsmethoden myokardialer Narbenanteile liegen bisher kaum veröffentlichte Daten vor. Da eine umgekehrte Beziehung zwischen der Größe der Narbe und der postinterventionellen Funktionsverbesserung besteht (8), ist gerade die schnelle und objektive Infarktquantifizierung für die Vorhersage des Erfolges therapeutischer Maßnahmen von großer Bedeutung.

In der Literatur gilt die manuelle Konturierung nekrotischer Herzmuskelanteile (bei der Auswertung von MRT- Bildern) bisher als eine allgemein akzeptierte Methode zur Bestimmung der relativen Infarktgröße. Hierbei spielen jedoch subjektive und damit untersucherabhängige Faktoren eine Rolle, außerdem stellt die manuelle Konturierung eine sowohl mühsame als auch zeitaufwändige Auswertungsmethode dar. In einer kürzlich veröffentlichten tierexperimentellen Studie (9) wurde am Beispiel des akuten Myokardinfarkts eine akkurate Technik (Full Width at Half Maximum, s. unten) zur Größenbestimmung der Nekrose

beschrieben, die außerdem eine gute Reproduzierbarkeit aufwies. Ob diese Methode allerdings auch an Patienten mit chronisch ischämischer Kardiomyopathie anwendbar ist, wurde bisher noch nicht untersucht.

Eine objektivere und soweit möglich standardisierte Quantifizierungsmethode der Infarktgröße würde sowohl die Reproduzierbarkeit der Untersuchungen erhöhen, als auch die Durchführbarkeit im klinischen Alltag erleichtern. Außerdem wäre so ein besserer Vergleich zwischen Ergebnissen verschiedener Studiengruppen möglich.

## 2 Fragestellung und Ziele

In der vorliegenden Arbeit haben wir uns mit zwei Fragestellungen befasst:

Zum einen wurde untersucht, ob die kontrastmittelverstärkte MRT im Vergleich zur FDG-PET ein ebenso genaues Verfahren im Rahmen der Vitalitätsdiagnostik darstellt. Zum anderen wurden verschiedene Auswertungsmethoden der MRT im Hinblick auf Genauigkeit, Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit miteinander verglichen.

Als Ziele können formuliert werden:

1. Validierung der relativen Infarktgrößenquantifizierung durch kontrastmittelverstärkte MRT an Patienten mit chronischem Myokardinfarkt unter der Verwendung der PET als Referenzstandard.
2. MR-tomographische Quantifizierung der Infarktgröße durch drei verschiedene semi-automatische Methoden im Vergleich mit einer manuellen Auswertungstechnik (Erläuterung der einzelnen Methoden unter Material /Methodische Vorgehensweise, 4.6).
  - a) **manuelle** Quantifizierung
  - b) **visuelle** Quantifizierung
  - c) Methode des **Full Width at Half Maximum** (FWHM)
  - d) Methode der **Standardabweichungen**

### 3 Grundlagen/ theoretischer Hintergrund

#### 3.1 Pathophysiologische Grundbegriffe der Herzmuskelschädigung

Bei der koronaren Herzkrankheit ruft eine Stenosierung der Herzkranzgefäße eine Verminderung der Blut- und damit der Sauerstoffzufuhr im Herzmuskel hervor, woraus ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und –bedarf resultiert. Die Myokardischämie kann klinisch stumm auftreten oder sich in folgender Weise zeigen:

- Angina pectoris,
- Herzinfarkt,
- ischämische Herzmuskelschädigung mit Linksherzinsuffizienz,
- Herzrhythmusstörungen oder
- plötzlicher Herztod.

Das akute Koronarsyndrom ist definiert als eine akute Koronarischämie, die zu unterschiedlich ausgeprägten Herzmuskelschädigungen führen kann, d.h. eingeschlossen werden Krankheitsbilder, wie die instabile Angina pectoris oder auch der Myokardinfarkt. Unter chronischer KHK werden die chronische myokardiale Ischämie und Spätfolgen eines Myokardinfarktes zusammengefasst.

Der akute Myokardinfarkt resultiert in der Regel aus einem thrombotischen Verschluss eines Herzkranzgefäßes durch Plaqueruptur auf dem Boden einer Atherosklerose. Beim akuten Verschluss einer Koronararterie kommt es nach wenigen Sekunden zu einer Wandbewegungsstörung im versorgten Myokard. Dieses Myokardareal wird in der englischen Literatur als „**Area at risk**“ bezeichnet. Da die den Herzmuskel versorgenden Koronararterien funktionelle Endgefäße sind, führt ein länger anhaltender Verschluss zu einer Nekrose des versorgten Myokardareals. Diese Nekrose entwickelt sich zuerst in den subendokardialen Myokardabschnitten (sog. letzte Wiese), und breitet sich ohne Therapie oder Kollateralgefäße dann über die gesamte Wand aus (**wavefront of necrosis**, 10). Nach ca. 6 Std. hat die Nekrose ihr weitgehend endgültiges Ausmaß erreicht.

Die Prognose der Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist von der Ausdehnung der Nekrose abhängig, sodass mit den therapeutischen Maßnahmen eine möglichst frühzeitige Reperfusion der entsprechenden Myokardareale angestrebt wird und dadurch oft eine volle Nekroseausbildung verhindert werden kann. Daraus kann ein inkomplettes Infarktgeschehen resultieren, sodass im Myokard gleichzeitig vernarbte und vitale, aber kontraktionsgestörte Areale vorhanden sein können. Nach der Wiederherstellung der Perfusion ist eine lokale oder globale Verbesserung der Kontraktilität des Herzmuskels Ausdruck vitalen Gewebes.

Bei länger bestehenden, hochgradigen Koronarstenosen mit einer resultierenden chronischen Gewebhypoxie können sich Umgehungskreisläufe bilden, entweder antegrad von derselben oder retrograd von der gegenüberliegenden Koronararterie aus. Durch diese wird eine ausreichende Perfusion im abhängigen Myokard gewährleistet, so dass sowohl Zellatmung als auch Zellintegrität aufrechterhalten werden.

In der Regel reicht ein Blutfluss über ausgebildete Kollateralgefäße, der sich funktionell ungefähr mit einer 90%igen Einengung des Nativgefäßes vergleichen lässt, nicht aus, um die vollständige Kontraktionsfähigkeit eines Myokardabschnitts zu gewährleisten. Daraus resultiert ein Zustand der als „**Hibernating Myocardium**“, also „**Myokard im Winterschlaf**“ bezeichnet wird (3). Gemeint ist ein durch chronische Minderperfusion und Hypoxie funktionell inkompetentes, strukturell jedoch noch weitgehend intaktes Myokard. Dem zu Grunde liegt die Hypothese einer chronisch reduzierten Ruheperfusion aufgrund hochgradiger Stenosierung, die zu einer adaptiven Herunterregulierung der kontraktilen Funktion führt, welche aber bei Wiederherstellung normaler Flussverhältnisse reversibel ist.

Teil dieses Mechanismus stellt die Entkopplung von kontraktiler Leistung und Blutfluss dar. Da ein Großteil des myokardialen Sauerstoffverbrauchs an die kontraktile Leistung gekoppelt ist, kann durch regionale Funktionseinschränkungen Energie gespart und die Ischämietoleranz gesteigert werden. Außerdem wird dieser adaptative Vorgang mit einer Veränderung der Kardiomyozytenmorphologie, verminderten Expression kontraktiler Proteine und einer Glykogenakkumulation in Zusammenhang gebracht, sodass ein fließender Übergang zu zunehmender Fibrosierung und programmiertem Zelltod besteht. Ob

nun eine chronische Reduktion des Blutflusses als obligates Charakteristikum des „hibernating myocardium“, wie von Rahimtoola beschrieben (3) anzusehen ist, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. In verschiedenen Untersuchungen mit PET wurde gezeigt, dass der Blutfluss in reversibel dysfunktionellem Myokard entweder normal oder nur leicht reduziert sein kann. Klinisch manifestiert sich „hibernating Myocardium“ als reversible linksventrikuläre Dysfunktion, die durch Revaskularisationsmaßnahmen deutlich verbessert oder vollkommen aufgehoben werden kann. Daher ist die Detektion von „hibernating Myocardium“ von großer Bedeutung, da diese Myokarddysfunktionen potentiell revidierbar sind.

Von diesem Gewebe abzugrenzen ist ein als „**Stunning**“ bezeichnetes Phänomen, mit dem eine reversible postischämische myokardiale kontraktile Dysfunktion gemeint ist. Es handelt sich um eine Wandbewegungsstörung nach schwerer Ischämie, nach deren Beseitigung eine spontane Erholung möglich ist (11). Dies kann z.B. dann auftreten, wenn nach einem Koronararterienverschluss eine sofortige spontane Lyse oder Rekanalisationstherapie erfolgt, ohne dass es bereits zu einer größeren letalen Schädigung des Myokards gekommen ist. Auch in der Periinfarktzone, der Randzone um einen Infarkt, kann ein solcher Zustand vorliegen. Als akutes Stunning bezeichnet man eine Wandbewegungsstörung nach z.B. Reperfusion bei Gefäßverschluss oder belastungsinduzierter Ischämie. Bei rezidivierenden Ischämien kann es durch repetitives Stunning zu dauerhaften regionalen Wandbewegungsstörungen kommen, die sich durch Revaskularisation bessern lassen. Ob es sich bei dem Substrat für reversible linksventrikuläre Dysfunktion um „repetitives stunning“ oder um „hibernating myocardium“ handelt, ist nicht ganz geklärt. Die klinische Situation am Patienten stellt sich jedoch heterogen dar, d.h. Narbenbereiche liegen häufig neben umgebenden ischämisch geschädigten aber vitalen Arealen vor. Während der täglichen Aktivität werden im Rahmen der KHK wiederholt Ischämien in diesen Arealen verursacht, so dass es zu „repetitive stunning“ kommt. Gleichzeitig ist jedoch mit einer ausgeprägten Flusseinschränkung zu rechnen und im Folgenden mit einer Minderperfusion, womit die Kriterien für „hibernating myocardium“ erfüllt werden. Aus klinisch therapeutischer Sicht ist eine Unterscheidung zwischen „repetitive stunning“ und „hibernating myocardium“ allerdings von gerin-

gerer Bedeutung, da eine Revaskularisierung in beiden Fällen zu einer Verbesserung der Pumpfunktion führt.

Als ein Überbegriff dieser beiden Phänomene kann die Bezeichnung „**vitales Myokard**“ (viable) angesehen werden, mit der eine Abgrenzung zu im Akutstadium irreversibel geschädigten Myozyten bzw. im chronischen Stadium (d.h. über 3 Monate nach dem akuten Ereignis) zu Narbengewebe gezogen werden soll.

Entwickelt sich nach einem Myokardinfarkt eine Narbe, so kommt es im Verlauf zu Veränderungen der linksventrikulären Form, Größe und Wanddicke sowohl der infarzierten als auch vitalen Myokardareale, die in ihrer Gesamtheit als „**ventrikuläres Remodeling**“ bezeichnet werden. Durch die Veränderung des linken Ventrikels in Form und Größe (linksventrikuläre Dilatation) wird versucht, die globale linksventrikuläre Leistung bei eingeschränkter regionaler Funktion zu erhalten. Die Hypertrophie des nicht infarzierten Myokards kann jedoch nur vorübergehend zu einer Funktionsverbesserung führen, und so kommt es durch progredientes Remodeling letztendlich zu einer Verschlechterung der myokardialen Funktion und damit zu einer Prognoseverschlechterung. Die linksventrikuläre Dilatation wird neben der Infarktgröße vor allem durch die ventrikuläre Belastung und die Durchgängigkeit der Infarktarterie bestimmt.

### 3.2 Myokardiale Vitalitätsdiagnostik

In einem dysfunktionalen, ischämischen Myokardsegment ist eine Funktionsverbesserung nach Wiederherstellung der Perfusion beweisend für das Vorliegen vitalen Myokards.

Für das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit KHK ist neben der klinischen Symptomatik der Patienten das Wissen um den Vitalitätszustand des Myokards von maßgeblicher Bedeutung. Daher wurden verschiedene Untersuchungsmethoden entwickelt, die präinterventionell versuchen, die Verbesserung myokardialer Funktion vorauszusagen. Bisher eingesetzte Verfahren zur Unterscheidung von vitalem Myokard und Narbengewebe sind:

- Fluor-18-Desoxyglukose Positronen-Emissions-Tomographie[F-18-FDG-PET], Beurteilung des myokardialen Energiestoffwechsels
- Stress-Echokardiographie, Darstellung der Verbesserung der systolischen Funktion in einem kontraktionsgestörten Segment unter niedriger Katecholamindosierung
- Thallium-201-Single-Photon-Emissions-Computertomographie[Tl-201-SPECT], Beurteilung der myokardialen Perfusion sowie der kardiomyozytären Membranintegrität
- Technetium-99m Sestamibi-Single-Photon-Emissions-Computertomographie (Tc-99m Sestamibi SPECT), Beurteilung der residuellen Perfusion und der Zellintegrität
- Kontrastmittelverstärkte Magnet Resonanz Tomographie [ce-MRT], Darstellung von Lokalisation, Ausdehnung und Transmuralität von irreversibel geschädigtem Myokard

Die in dieser Studie zur Anwendung gelangten Untersuchungsmethoden (PET und MRT) werden nachfolgend ausführlich erläutert.

### 3.3 Vitalitätsdiagnostik mittels PET

Mit der Positronen Emissions Tomographie wurde vor ca. 20 Jahren ein nichtinvasiver diagnostischer Test zur Beurteilung der Myokardvitalität bei ischämischer Herzmuskelschädigung eingeführt, der bis heute als Referenzstandard anzusehen ist (12,13). Mit der `gated` PET können Veränderungen anatomischer und funktioneller Parameter wie z. B. die Form des linken Ventrikels, enddiastolisches und endsystolisches Volumen, Infarktgröße, Ejektionsfraktion (EF) und regionale Kontraktilität bestimmt werden (12). Eine Metaanalyse zwölf verschiedener Studien ergab eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 73% für die FDG- PET bezüglich der Vorhersage einer Verbesserung der postinterventionellen Ventrikelfunktion (14).

Die Gewebepfusion kann durch verschiedene nuklearmedizinische Methoden adäquat beurteilt werden, das Ausmaß der myokardialen Vitalität lässt sich durch Perfusionsmessungen alleine aber nicht vollständig beurteilen. Bei normaler Perfusion von kontraktionsgestörtem Myokard ist im Regelfall auch Vitalität vorhanden. Schwierig ist die Einschätzung der Situation jedoch bei eingeschränkter Perfusion, da es sich hierbei um Phänomene wie „hibernating myocardium“ oder „stunning“ handeln kann oder bereits eine irreversible Gewebeschädigung vorliegt.

Daher wird mit der PET neben der Perfusion auch die Stoffwechselaktivität als spezifischer biologischer Aspekt der Myokardvitalität untersucht. Dabei wird als Tracer das Glukoseanalogon F-18-Fluorodesoxyglukose (FDG) eingesetzt, um den Glukosemetabolismus der Myozyten darzustellen. Bei erhaltenem Glukosemetabolismus ist von Myokardvitalität auszugehen, während eine Reduktion der Glukoseutilisation parallel zu einer Perfusionsreduktion auf Narbengewebe, bzw. irreversible Schädigung hinweist. Dadurch ist eine Vorhersage bezüglich der Funktionsverbesserung nach Revaskularisierung möglich und das mit einem hohen prädiktiven Wert.

### **Myokardialer Stoffwechsel**

Der Herzmuskel gewinnt seine Energie von freien Fettsäuren, Glukose, Laktat, Pyruvat, Ketonkörpern und Aminosäuren, wobei unter normalen Ruhebedingungen die oxidative Verwertung freier Fettsäuren im Vordergrund steht.

Unter ernährungs-, hormonell oder ischämisch bedingten Veränderungen ist dieser Energiestoffwechsel verschoben. Unter Ischämie wird der oxidative Stoffwechsel gehemmt und gleichzeitig die Energiegewinnung aus Glukose gesteigert. Das dabei vermehrt anfallende Laktat kann zunächst noch mit dem verminderten Blutfluss abtransportiert werden, reichert sich aber bei fortschreitender Ischämie mehr und mehr im Gewebe an. Durch die Akkumulation von Laktat und  $H^+$  Ionen im Gewebe sinkt der transmembranöse Ionengradient und es kommt zur Ruptur von Zellmembranen und letztendlich zum Zelltod. Aus diesen Ausführungen über den Myokardialen Stoffwechsel folgt, dass der Glukosestoffwechsel im kontraktionsgestörten Myokard als ein Indikator für vitales Gewebe angesehen werden kann.

F-18-Fluorodesoxyglukose wird ähnlich wie Glukose vom Myozyten aufgenommen und von der Hexokinase phosphoryliert. Da es im Gegensatz zu Glukose kein adäquates Substrat für die weitere Verstoffwechselung in der Glykolyse oder Glykogensynthese darstellt, akkumuliert es im Myozyten und ist damit für ein starkes Signal verantwortlich. Liegt ein Zustand der myokardialen Dysfunktion vor, bleibt die FDG- Aufnahme durch den Myozyten unverändert oder wird sogar gesteigert. Hohe Plasmakonzentrationen von Glukose erniedrigen die FDG-Utilisation, andererseits wird die FDG-Aufnahme durch Faktoren gesteigert, die auch die regionale Glukoseverwertung erhöhen.

Die Qualität der PET-Bilder hängt sowohl von der FDG Konzentration im Myokard als auch im Blut ab und natürlich von seiner Aufnahme in die Zellen. Nachdem das Myokard vor allem Fettsäuren metabolisiert, wird zur optimalen FDG-Aufnahme eine Substratverschiebung in Richtung Glukose benötigt, die durch verschiedene Methoden erreicht werden kann:

- Durch eine orale Applikation von Glukose vor der Datenakquisition wird die Insulinsekretion und damit die regionale Glukoseverwertung stimuliert, was zu einer erhöhten FDG-Aufnahme in die Myozyten führt. Einschränkung auf die Bildqualität wirkt sich jedoch die erhöhte Glukose-

konzentration im Plasma aus und die damit verbundene Hemmung der FDG-Utilisation. Außerdem ist dieses Verfahren bei Typ-2-Diabetikern nicht anzuwenden.

- Durch die sogenannte „Clamptechnik“, eine euglykämische, hyperinsulinämische Stoffwechselsituation, soll durch das Insulin sowohl eine Stimulation der Glukoseaufnahme als auch der FDG- Aufnahme in die Herzmuskelzellen erreicht werden. Neben einer verbesserten Bildqualität bietet dieses Verfahren der Blutzuckeradaptierten kontinuierlichen Glukose- und Insulininfusion den Vorteil einer möglichen Anwendung bei Diabetikern, bei allerdings relativ hohem Zeit- und Arbeitsaufwand.
- Gabe von Nikotinsäurederivaten. Nikotinsäure inhibiert die periphere Lipolyse, senkt somit die Plasmakonzentration freier Fettsäuren und steigert damit den Glukoseumsatz. Als Derivat der Nikotinsäure kommt Acipimox zur Anwendung, das die Qualität der Bilder steigert ohne gravierende Nebenwirkungen aufzuweisen (15). Da die Ergebnisse dieser Technik in etwa mit der Clamptechnik vergleichbar sind, und das Verfahren sowohl für Diabetikern als auch für Nichtdiabetiker geeignet ist, wurde diese Methode zur Steigerung der FDG-Aufnahme auch in unserer Studie angewendet.

Um bei Patienten mit Diabetes eine schlechte Bildqualität durch hohe Tracerkonzentrationen im Blut bei geringer Aufnahme ins Myokard zu vermeiden, wird den Patienten vor der Untersuchung häufig Insulin verabreicht oder mit dem Nikotinsäurederivat Acipimox gearbeitet.

### Perfusions- Metabolismus- Mismatch

Mit der PET ist es möglich, sowohl die aktuellen Perfusionsverhältnisse als auch den momentanen Metabolismus darzustellen. Die Beziehung zwischen Perfusion und Metabolismus in der PET und deren Interpretation lässt sich wie folgt veranschaulichen:

| Perfusion | Metabolismus |                    |                    |
|-----------|--------------|--------------------|--------------------|
| -         | -            | = Narbengewebe     | = avitales Myokard |
| +         | +            | = normales Myokard | = vitales Myokard  |
| -         | +            | = Mismatch         | = vitales Myokard  |

Bei einem **Perfusions-Metabolismus-Mismatch** liegt ein Missverhältnis zwischen der regionalen Blutversorgung und dem Glukosestoffwechsel vor. So ist z. B. von einem solchen Mismatch die Rede, wenn bei Patienten mit chronischer KHK eine reduzierte regionale Perfusion bei erhaltenem oder sogar gesteigertem Metabolismus vorliegt. Man geht bei einem solchen Mismatch meist von einem „hibernierendem“ Myokard bei erhaltener Vitalität aus (16,17). Erfolgt bei diesen Patienten keine Revaskularisierung, sondern eine medikamentöse Therapie, so ist mit einer hohen Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen zu rechnen, während nach erfolgter Revaskularisation eine niedrigere Ereignisrate zu beobachten ist (18). Im Gegensatz dazu ist bei hauptsächlich avitalem Myokard mit konkordanter Reduktion von Perfusion und Metabolismus die kardiale Ereignisrate zwischen Patienten, die revaskularisiert werden und denen, die eine medikamentöse Therapie erhalten, gleich. Traditionelle Risikomarker, wie die linksventrikuläre Auswurffraktion oder die NYHA- Klassifikation, scheinen dabei keinen prognostisch signifikanten Unterschied zu machen.

Die Bedeutung der PET geht also über die reine Vorhersage einer Pumpfunktionsverbesserung hinaus, und ermöglicht des weiteren Aussagen über das Langzeitüberleben der Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie. Aufgrund dieser prognostischen Aussagen kann die PET eine Therapieentscheidung maßgeblich mit beeinflussen.

### 3.4 Vitalitätsdiagnostik mittels MRT

Die kardiale Magnet-Resonanz-Tomographie bietet als nichtinvasives bildgebendes Verfahren die Möglichkeit, innerhalb eines Untersuchungsganges das Herz umfassend darzustellen. Ohne den Einsatz ionisierender Strahlen ist neben einer morphologisch-anatomischen Bildgebung auch eine Bestimmung funktioneller Parameter möglich. Durch die ständige Weiterentwicklung der MRT konnte das räumliche und zeitliche Auflösungsvermögen dieses Verfahrens so optimiert werden, dass es mittlerweile für viele klinische Fragestellungen etabliert ist. Damit kann eine akkurate Quantifizierung von Volumina, Massen und Auswurffractionen beider Ventrikel erfolgen und des Weiteren die Klappenfunktion beurteilt werden. Nicht zuletzt können kontraktile Funktion und Gewebsintegrität ventrikulärer Wandabschnitte reproduzierbar untersucht werden.

Unter der Verwendung des Kontrastmittels Gd-DTPA (Gadolinium basierte Kontrastmittel) konnte gezeigt werden, dass eine Kontrastmittelmehranreicherung als Marker für eine myokardiale Narbe anzusehen ist, und dass außerdem eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen von PET-Untersuchungen vorliegt (7). Die Technik einer Gd-DTPA Mehranreicherung im MRT wird zukünftig eine vielversprechende Methode sein, um Narbengewebe bei Patienten mit fortgeschrittener KHK zu detektieren.

#### Delayed Enhancement

Unter Delayed Enhancement versteht man die verzögerte Darstellung von Kontrastmittelanreichernden Myokardarealen, ca. 15-20 min. nach intravenöser Kontrastmittelgabe. Es wird ein Auswaschen des Kontrastmittels (KM) aus dem Blut und seine Anreicherung im Gewebe abgewartet, um Pathologien wie z.B. Narbe, Ödem, Nekrose oder Fibrose detektieren zu können. Technisch bedeutet Delayed Enhancement eine Bildgebung mittels Inversion- Recovery-Sequenzen 5-20 Minuten nach intravenöser (i.v.) Kontrastmittelgabe in der so genannten Äquilibriumphase (Erläuterungen s.u.).

Eingesetzt wird diese Methode vor allem zur Vitalitätsdiagnostik bei akutem oder chronischem Myokardinfarkt. Bei Patienten mit globaler oder regionaler Myokarddysfunktion ist in diesem Zusammenhang in erster Linie die Unterschei-

zung zwischen funktionsgestörtem, aber vitalem Myokard (hibernation), und irreversibel geschädigtem Herzmuskel von Bedeutung. Vor einer Revaskularisation kann so abgeschätzt werden, ob eine regionale Funktionsverbesserung nach Wiederherstellung der Perfusion wahrscheinlich ist.

Gd-DTPA als häufig verwendetes KM der kardialen MRT ist ein extrazelluläres KM, da seine Moleküle die intakte Zellmembran nicht überwinden können. Bei der ersten Kapillarpassage diffundiert das KM passiv in den Extrazellularraum. Durch Umverteilung und schnelle renale Elimination des KM nimmt seine Blutkonzentration nach i.v. Gabe sehr schnell ab. In vitalem Myokard kommt es zu keiner Mehranreicherung des KM, da einerseits die KM-Moleküle die Zellmembranen nicht überwinden können, und andererseits durch die intakte Zellintegrität kaum extrazelluläres Verteilungsvolumen vorhanden ist (19).

Als bedeutendste Mechanismus für das sog. „Pooling“ des KM in pathologischem Myokard gelten die **Vergrößerung der extrazellulären Matrix** und das damit verbundene **vergrößerte Verteilungsvolumen** (20-22).

Nach einem ischämischen Ereignis wie z.B. einem Myokardinfarkt, weisen die Herzmuskelfasern bereits nach vier Stunden Nekrosen auf, begleitet von einem interstitiellen Ödem und erhöhter Kapillarpermeabilität mit Leukozyteninfiltrationen. Schon nach vier Tagen kann man histologisch den Beginn einer Granulationsgewebsbildung erkennen, nekrotische Muskelzellen werden durch Makrophagen abgeräumt und innerhalb der ersten drei Wochen durch eine feste bindegewebige Narbe ersetzt. Diese postischämischen Veränderungen führen zu einer vergrößerten interstitiellen Matrix von Bindegewebe und damit verbunden zu einem erhöhten Verteilungsvolumen des Kontrastmittels. Während beim akuten Infarkt die Ruptur der Zellmembranen zu einer intrazellulären Anreicherung des KM führt, werden bei chronisch ischämischen Ereignissen der **Verlust der Integrität von Zellmembranen**, die Bildung eines Ödems und Entzündungsreaktion mit **erhöhter Kapillarpermeabilität** für die Anreicherung des Kontrastmittels im Bereich der Schädigung verantwortlich gemacht. Einmal im Narbengewebe angereichert, ist das Kontrastmittel auf Grund seiner veränderten Kinetik dort länger als in normalem Myokard nachzuweisen (s. *Abbildung 1*).

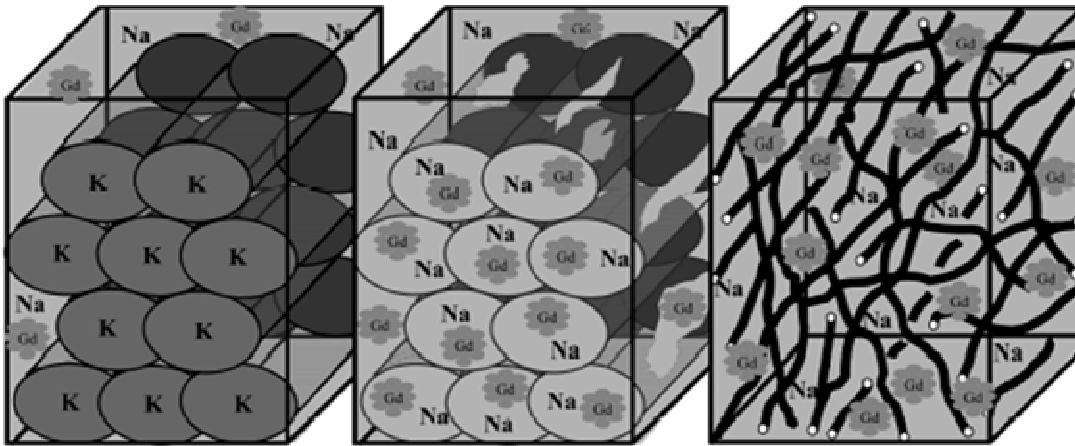


Abbildung 1: Mechanismen der Kontrastmittelanreicherung im Myokard  
( Mahrholdt et al. 2005, 19 )

- Links:** intakte Zellmembranen bei normalem Myokard, das KM bleibt Extrazellulär.  
**Mitte:** akuter Myokardinfarkt, es kommt zur Ruptur der Zellmembranen, KM-Moleküle gelangen nach Intrazellulär  
**Rechts:** Narbengewebe bei chronischer Ischämie, KM kann sich in der interzellulären Matrix ansammeln

Eine weitere wichtige Veränderung neben dem vergrößerten Verteilungsvolumen stellen Perfusionsunterschiede im pathologischen Gewebe dar. Dabei spielen sowohl die Durchgängigkeit der zugehörigen Arterie als auch die mikrovaskuläre Durchblutung eine Rolle (23). Durch die generell im Gegensatz zu normalem Myokard geringere Kapillardichte in Narbengewebe flutet das KM langsamer an (**verzögerter Einstrom**), und vor allem auch deutlich langsamer ab (**verzögerter Ausstrom**). Die beschriebenen pathologischen Mechanismen führen im Bereich von Narben zu sog. Delayed Enhancement, d.h. sie stellen sich signalreich, also weiß dar, während gesundes Myokard signalarm und damit dunkel erscheint (s. *Abbildung 2*). Folgende Ergebnisse können bei Aufnahmen dieser Methode erwartet werden:

- Delayed Enhancement (helle, kontrastmittelspeichernde Bereiche) bedeutet bei Patienten mit akuter oder chronisch ischämischer Kardiomyopathie avitales, nekrotisches Herzmuskelgewebe
- Regionen innerhalb der „Area of risk“ (s.o.) aber außerhalb der Infarktregion zeigen kein Delayed Enhancement
- Regionen mit schwerer aber reversibler Ischämie zeigen kein Delayed Enhancement

Zu dem Delayed-Enhancement-Phänomen kommt es, wie bereits beschrieben, durch Akkumulation von Kontrastmittelmolekülen in Narbenbereichen und die damit verbundene deutlich stärkere T1-Verkürzung (T1=longitudinale Relaxationszeit) in diesen Arealen. Das führt im Bereich der Narbe, im Gegensatz zu normalem Myokard zu einer schnelleren Relaxierung der Längsmagnetisierung nach einem 180° Inversionspulses. Die von Simonetti et al. 2001 (24) beschriebene Verwendung eines Inversionspulses als Bestandteil der segmentierten Inversion-Recovery-Turbo-Gradientecho-Sequenz, dient der optimalen Kontrastverstärkung zwischen pathologischem und normalem Myokard. Dabei wird die Anregung zur Datenakquisition in dem Moment begonnen, in dem die Relaxation des normalen Myokards gleich null ist, also keine Längsmagnetisierung vorliegt. Bei der nachfolgenden Anregung kann das „genullte“ Myokard kein Signal abgeben und stellt sich in der Bildgebung dunkel dar. Problematisch ist der Zeitpunkt, in dem die myokardiale Magnetisierung genau denselben Betrag unterhalb der Nulllinie liegt, wie die Magnetisierung des Infarktgewebes darüber. Da ein Betragbild dargestellt wird, erscheint in diesem Fall unter Umständen das gesamte Myokard isointens, und eine Narbe kann der Diagnose entgehen. Dies lässt sich vermeiden wenn sichergestellt wird, dass normales Myokard wirklich signalfrei zur Darstellung kommt.

Der Zeitraum zwischen Inversionspuls und Datenakquisition wird als Inversionszeit (TI) bezeichnet und muss, um den Nulldurchgang des vitalen Myokards optimal zu treffen, individuell eingestellt werden. Die Inversionszeit ist außerdem von weiteren Faktoren wie der KM-Dosis, dem Zeitpunkt nach KM-Gabe und der Herzfrequenz abhängig und muss daher im Laufe der Untersuchung an die Situation angepasst werden. Eine suboptimal eingestellte Inversionszeit kann zu artifiziellen, signalreichen Arealen innerhalb des Myokards führen, die dann fälschlicherweise dem pathologischen Delayed Enhancement zugeordnet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit der Methode des Delayed Enhancements durch sichtbare Kontrastunterschiede eine Differenzierung zwischen Nekrose und gesundem Myokard möglich ist. Außerdem kann eine hohe räumliche Auflösung erzielt werden und damit Lokalisation, Ausdehnung und Transmuralität von irreversibel geschädigten Infarktarealen sehr genau erfasst werden. Regionen mit reversibler Dysfunktion, in denen bisher keine Narbe vor-

liegt, werden detektiert, und somit ist eine Vorhersage bezüglich des Revaskularisierungserfolges möglich. Die diagnostische Genauigkeit zur Vorhersage einer Pumpfunktionsverbesserung nach Revaskularisierung wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht, allerdings scheint die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung mit zunehmender Transmuralität der Narbe abzunehmen. Als Grenzwert für eine therapeutische Entscheidungsfindung kann eine Transmuralität von 50% angenommen werden (8, 25, 26). Bei Segmenten mit Delayed Enhancement von mehr als 50% der Wanddicke besteht praktisch keine Aussicht durch eine Revaskularisation eine Funktionsverbesserung zu erreichen. Demgegenüber zeigen Areale mit subendokardialen Narben von weniger als 50% der Wanddicke häufig eine Funktionsverbesserung nach Revaskularisation.

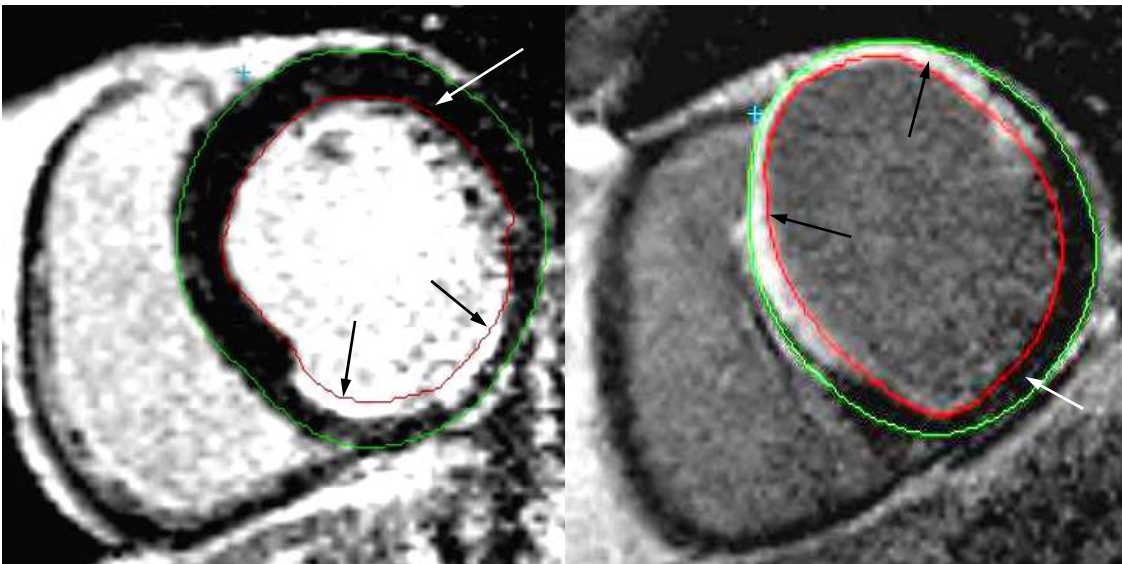


Abbildung 2: Delayed Enhancement.

Darstellung zweier Kurzachsenschichten im kontrastmittelverstärkten MRT, nach manueller Konturierung des Endokards (rot) und des Epikards (grün). Links: Patient mit subendokardialen Defekt der Hinterwand, Delayed Enhancement weißer Bereich (schwarze Pfeile) und normales Myokard schwarz (weiße Pfeile). Rechts: Patient mit transmuralen Defekt der Vorderwand und des anterioren Septums

## 4 Material/ Methodische Vorgehensweise

### 4.1 Studiendesign

Diese Studie ist in zwei eigenständige Teilbereiche gegliedert:

**Teil 1:** Validierungsstudie, ein Vergleich zwischen MRT und PET im Bezug auf die relative Infarktgröße. Dieser Teil der Studie umfasst ein Kollektiv von 47 Patienten (n=47) bei denen sowohl ein kontrastmittelverstärkte MRT als auch eine PET durchgeführt wurden. Zwischen den beiden Untersuchungen lagen im Mittel zwei Tage, in denen keine Umstellung der medikamentösen Therapie vorgenommen wurde und die Patienten klinisch stabil waren.

**Teil 2:** Die Darstellung verschiedener Quantifizierungsmethoden der Infarktgröße (**a**:manuell, **b**:visuell, **c**:FWHM, **d**:2-6 Standardabweichungen) bei der kontrastmittelverstärkten MRT. Für den zweiten Teil der Studie wurden die Datensätze der Patienten des ersten Teils durch erneute Messungen nachgeprüft, sowie 16 weitere Patienten mit chronisch ischämischer Kardiomyopathie mit eingeschlossen, die keine PET erhalten hatten. Somit wurden für diesen Teil der Studie 62 Datensätze untersucht (n=62).

## 4.2 Patientenkollektiv

In diese Studie wurden insgesamt 62 Patienten eingeschlossen, bei denen eine chronisch ischämische Kardiomyopathie (EF  $24 \pm 8\%$ ) durch invasive Angiographie diagnostiziert worden war. Bei allen Patienten wurde die klinische Indikation für eine kontrastmittelverstärkte MRT gestellt, zusätzlich dazu wurde bei einem Teil dieser Gesamtpopulation ( $n=47$ , 76%) eine FDG-PET durchgeführt. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei  $66 \pm 9$  Jahren, bei einer Geschlechterverteilung von 17 Frauen und 45 Männer. Bei 55% der Patienten ( $n=34$ ) lag eine Eingefäßerkrankung, bei 23% ( $n=14$ ) eine Zweigefäß- und ebenfalls bei 23% ( $n=14$ ) eine Dreigefäßerkrankung vor.

Folgende Informationen wurden den Patientenakten entnommen: Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Nikotinabusus, arterielle Hypertension (Einnahme von antihypertensiver Medikation oder RR in Ruhe  $>140/90$ mmHg), Diabetes Mellitus (Einnahme von Insulin, oraler Antidiabetika oder ein Nüchternwert von Glukose im Serum von  $>130$ mg/dl), Hypercholesterinämie (totales Serumcholesterin nüchtern von  $>200$ mg/dl oder die Einnahme von Lipidsenkern), sowie Hyperrurikämie (Serum- Harnsäure von  $>6,4$ mg/dl), Stadium der Herzinsuffizienz (wenn vorhanden), stattgehabter Infarkt, Form der eventuellen interventionellen/operativen Therapie, Art der Gefäßerkrankung, Vorhandensein einer Adipositas (BMI  $>30$ ) und auch die derzeitige Medikation.

Alle Patienten erhielten eine Standardmedikation bestehend aus Betablockern, ACE- Hemmern und Statinen. Als zusätzliche medikamentöse Therapie wurden bei 71% der Patienten Diuretika, bei 40% Nitrate und bei 29% Aldosteronantagonisten eingesetzt.

Ausgeschlossen aus der Studie wurden Patienten mit einer Kontraindikation für die kontrastmittelverstärkte MRT sowie Patienten mit instabiler Angina Pectoris, schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) und Zustand nach Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Wochen. Alle Patienteninformationen sind in *Tabelle 1* zusammengefasst.

Tabelle 1: Patientencharakteristika.

| <b>Patientencharakteristika</b>            | <b>gesamt/MRT</b> | <b>PET</b>     |
|--------------------------------------------|-------------------|----------------|
|                                            | Anzahl (n= 62)    | Anzahl (n= 47) |
| <b>Alter</b> (Mittelwert)                  | 66+/-9            | 67+/-9         |
| <b>Geschlecht</b> m/w                      | 45/17             | 33/14          |
| <b>früherer Infarkt</b>                    | 45/(73%)          | 34/(72%)       |
| Koronare Ein-Gefäß-Erkrankung              | 14/(23%)          | 11/(23%)       |
| Koronare Zwei-Gefäß-Erkrankung             | 14/(23%)          | 17/(36%)       |
| Koronare Drei-Gefäß-Erkrankung             | 33/(53%)          | 19/(40%)       |
| <b>Herzinsuffizienz</b>                    | 53/(85%)          | 40/(85%)       |
| NYHA-Stadium I                             | 10/(16%)          | 5/(11%)        |
| NYHA-Stadium II                            | 25/(40%)          | 21/(45%)       |
| NYHA-Stadium III                           | 18/(29%)          | 14/(30%)       |
| NYHA-Stadium IV                            | 0                 | 0              |
| <b>Risikofaktoren/Begleiterkrankungen:</b> |                   |                |
| Diabetes                                   | 21/(34%)          | 15/(32%)       |
| Hypertension                               | 46/(74%)          | 34/(72%)       |
| Nikotin Abusus                             | 37/(60%)          | 31/(66%)       |
| Adipositas                                 | 36/(58%)          | 28/(60%)       |
| Hypercholesterinämie                       | 38/(61%)          | 30/(64%)       |
| familiäre Belastung                        | 23/(37%)          | 17/(36%)       |
| Hyperurikämie                              | 14/(23%)          | 10/(21%)       |
| Niereninsuffizienz                         | 14/(23%)          | 12/(25%)       |
| <b>Therapie interventionell:</b>           |                   |                |
| PTCA                                       | 19/(31%)          | 12/(25%)       |
| ACB                                        | 15/(24%)          | 15/(32%)       |
| keine                                      | 25/(40%)          | 20/(42%)       |
| <b>Therapie medikamentös:</b>              |                   |                |
| Thrombozytenaggregationshemmer             | 57/(92%)          | 44/(94%)       |
| Marcumar                                   | 15/(24%)          | 14/(30%)       |
| β-Blocker                                  | 59/(95%)          | 45/(96%)       |
| ACE-Hemmer                                 | 54/(87%)          | 44/(94%)       |
| Aldosteronantagonisten                     | 18/(29%)          | 12/(25%)       |
| Diuretika                                  | 44/(71%)          | 33/(70%)       |
| Antidiabetika                              | 20/(32%)          | 12/(25%)       |
| Nitrate                                    | 25/(40%)          | 22/(47%)       |
| CSE-Hemmer                                 | 51/(82%)          | 40/(85%)       |
| <b>mittleres enddiastol.Volumen</b>        | 191± 83ml         | 243 ± 83ml     |
| <b>mittleres endsystol.Volumen</b>         | 251± 91ml         | 182 ± 70ml     |
| <b>mittlere EF</b>                         | 24 ± 8%           | 24 ± 8%        |
| <b>mittlere Masse des li. Ventrikels</b>   | 128 ± 30g         | 123 ± 25g      |

### 4.3 MRT Protokoll

Alle Patienten wurden an einem 1,5 T MRT System (Intera, Philips Medical Systems, Best, Niederlande) untersucht. Es wurde eine Phased- Array- Oberflächenspule verwendet. Um die Datenakquisition zu beschleunigen, wurde die parallele Bildakquisitionstechnik SENSE angewandt (27).

Zur Darstellung der Herzfunktion wurde eine EKG-getriggerte Cine-Sequenz (SSFP, TE/TR 1.8/3.6ms) in Atemstillstand eingesetzt. Die Auflösung in der Schichtebene betrug  $1.8 \times 1.5 \text{ mm}^2$  bei einer Schichtdicke von 8mm. Mit der selben Sequenz wurde das linksventrikuläre Myokard lückenlos in 10-12 Kurzachsenschnitten sowie 3 Langachsenschnitten abgebildet.

Zur Detektion des Delayed Enhancements wurde 15min nach erfolgter intravenöser Kontrastmittelapplikation von Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering, 0,2 mmol/kg) mit der Datenakquisition begonnen (Auflösung  $1.4 \times 1.4 \times 8.0 \text{ mm}^3$ ). Es wurde eine segmentierte Inversion Recovery Turbo Gradient-Echo-Sequenz (TR/TE 2 Herzschläge/5.0ms, FA 25°, TI 250- 300ms) in Einzelschichttechnik angefertigt (24). Da bei absinkender Kontrastmittelkonzentration im gesunden Myokard mit konsekutiver Verlängerung der T1-Relaxationszeit eine längere Inversionszeit erforderlich ist, um die Signalintensität im gesunden Myokard zu minimieren, wurde während der laufenden Untersuchung bei Bedarf die Inversionszeit angepasst (verlängert).

#### 4.4 PET Protokoll

Die FDG-PET wurde bei nüchternen Patienten nach Einnahme der regulären kardialen Medikation in Rückenlage durchgeführt. Um den myokardialen Fettsäurestoffwechsel zu unterdrücken erhielten alle Patienten ca. 2h vor der Untersuchung eine einmalige Gabe von 250mg Acipimox (Olbemox, Pharmacia, Erlangen) (15). Ungefähr eine Stunde vor der FDG- Applikation erhielten alle Patienten ohne Diabetes mellitus 50g Glukose oral, während alle Diabetiker ca. 5-10 min vorher Insulin i.v. verabreicht bekamen.

Die Untersuchung wurde an einer hochauflösenden PET- Kamera (ECAT EXAKT 922/47; CTI, Knoxville, TN/Siemans Medical Systems, Onc., Hoffman Estates, IL) durchgeführt. 60 Minuten nach i.v. Gabe von F-FDG (300 MBq) erfolgte eine 30- minütige Emissionsmessung (2D Modus), sowie ein 15min langer Transmissionsscan (68GE/ 68GA rod sources). Nach Schwächungs- und Streustrahlungskorrektur wurden die Emissionsdaten iterativ rekonstruiert (OSEM-Algorithmus, 6 Iterationen, 16 subsets). Die resultierende Auflösung betrug  $2.39 \times 2.39 \times 3.38 \text{ mm}^3$ .

## 4.5 Datenanalyse Teil I: Validierungsstudie

### Auswertung der kontrastmittelverstärkten MRT- Bilder

Zur Analyse der MRT-Bilder wurden diese auf eine PC-Workstation aufgespielt und zur Auswertung die MASS Software (6.1.5., Medis, Leiden, Niederlande) verwendet. Von einem unabhängigen Untersucher, der keine Kenntnis über klinische Daten des Patienten hatte, wurde in allen Kurzachsenschichten eine manuelle Konturierung des linksventrikulären Endo- sowie Epikards durchgeführt (s. *Abbildung 2* und *4* unter A). Diese Konturierungen wurden als Grundlage aller, sowohl manueller als auch semi-automatischer Auswertungen verwendet. Insgesamt wurden 559 Kurzachsenschnitte, pro Patient im Mittel 9 Schichten, mit Hilfe der MASS Software ausgewertet, ausgenommen basale Schichten mit einem Anteil des Ausflusstraktes >50% und apikale Schichten ohne sichtbares Blutvolumen.

Alle Kurzachsenschnitte des gesamten linken Ventrikels wurden durch die Software in insgesamt 100 Segmente unterteilt, ausgehend von einem manuell durch den Untersucher festgelegten Punkt. In diesem Fall wurde der vordere septale Ansatz des rechten an den linken Ventrikel gewählt (s. *Abbildung 3* unter A). Für jede einzelne Schicht wurden alle Segmente mit einer transmuralen Ausdehnung des Delayed Enhancement (>50%) ausgezählt. Anschließend wurde die relative Infarktgröße wie folgt ermittelt: Anzahl der Segmente mit einem transmuralen Narbenanteil >50%, geteilt durch die Anzahl aller Segmente des jeweiligen Patienten, multipliziert mit dem Faktor 100.

### Auswertung der PET Bilder

Die semi-automatische, nahezu untersucherunabhängigen Quantifizierung der Infarktgröße basiert auf einem automatischen Kontur-Detektions-Algorithmus (4D- MSPECT, 28). Zur Auswertung der FDG-PET Untersuchung wurden die Daten als sogenannte Polarplots dargestellt und durch eine spezielle Software ausgewertet (Image Tool). Um die relative Infarktgröße zu ermitteln wurde ein Grenzwert von 50% FDG- Aufnahme festgelegt, und die entsprechenden Bereiche in den Bildern schwarz dargestellt. Bei allen Patienten wurde die myokardiale Narbe bestimmt, indem sowohl die äußere Kontur des linken Ventrikels als

auch die Bereiche ohne FDG-Speicherung (bzw. <50% Speicherung) markiert wurden (s. *Abbildung 3* und *4* jeweils unter B).

Die Berechnung der relativen Infarktmasse wurde wie folgt durchgeführt: rel. Infarktmasse= Masse der nicht speichernden Regionen/Gesamtmasse li Ventrikel x 100.

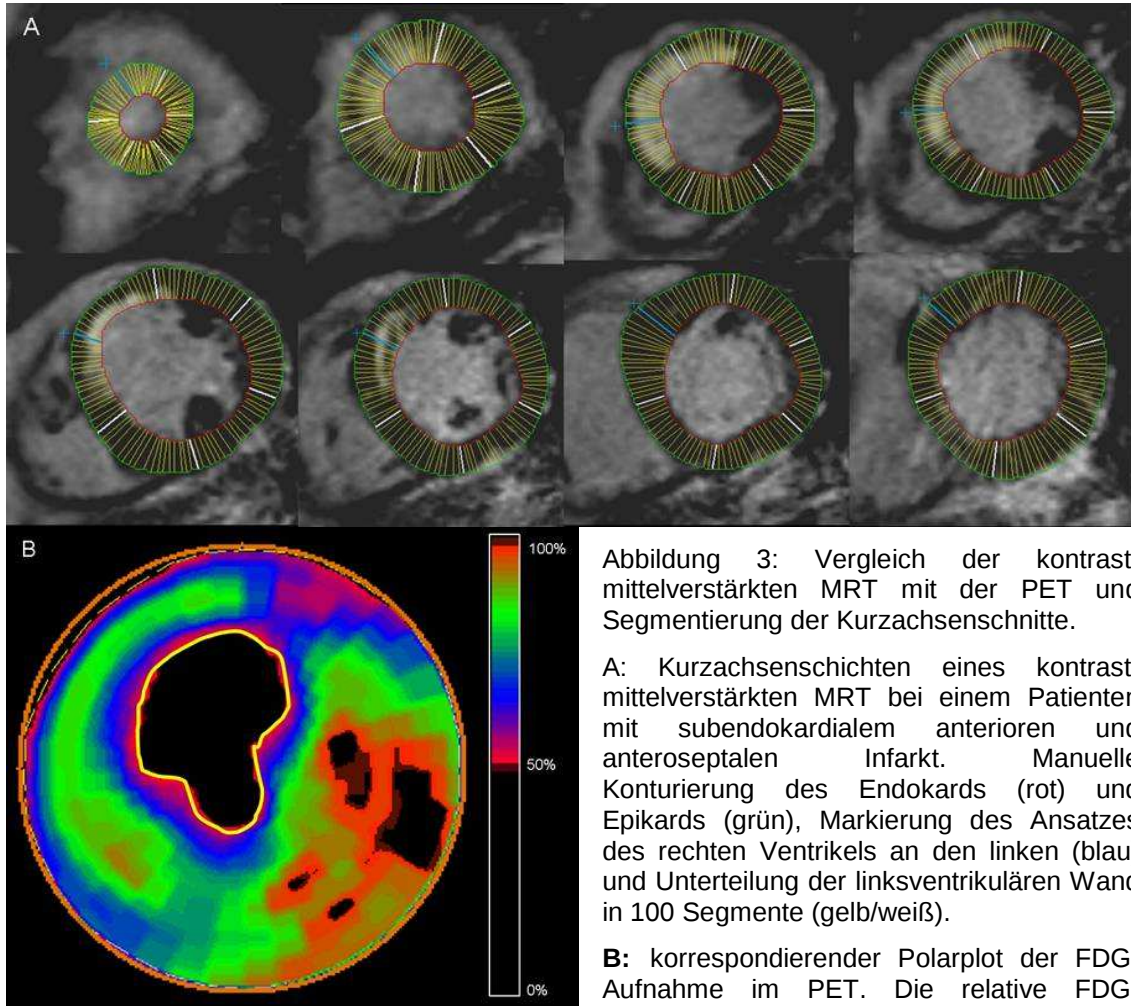


Abbildung 3: Vergleich der kontrastmittelverstärkten MRT mit der PET und Segmentierung der Kurzachsenschnitte.

A: Kurzachsenschichten eines kontrastmittelverstärkten MRT bei einem Patienten mit subendokardialen anterioren und anteroseptalen Infarkt. Manuelle Konturierung des Endokards (rot) und Epikards (grün), Markierung des Ansatzes des rechten Ventrikels an den linken (blau) und Unterteilung der linksventrikulären Wand in 100 Segmente (gelb/weiß).

B: korrespondierender Polarplot der FDG-Aufnahme im PET. Die relative FDG-Aufnahme wird durch verschiedene Farben

dargestellt, mit einer FDG-Speicherung <50% in schwarz. Diese Region (durchgezogene weiße Linie) stellt die infarzierte Region dar. Die gesamte myokardiale Region wird durch die gelbe gestrichelte Linie eingegrenzt.

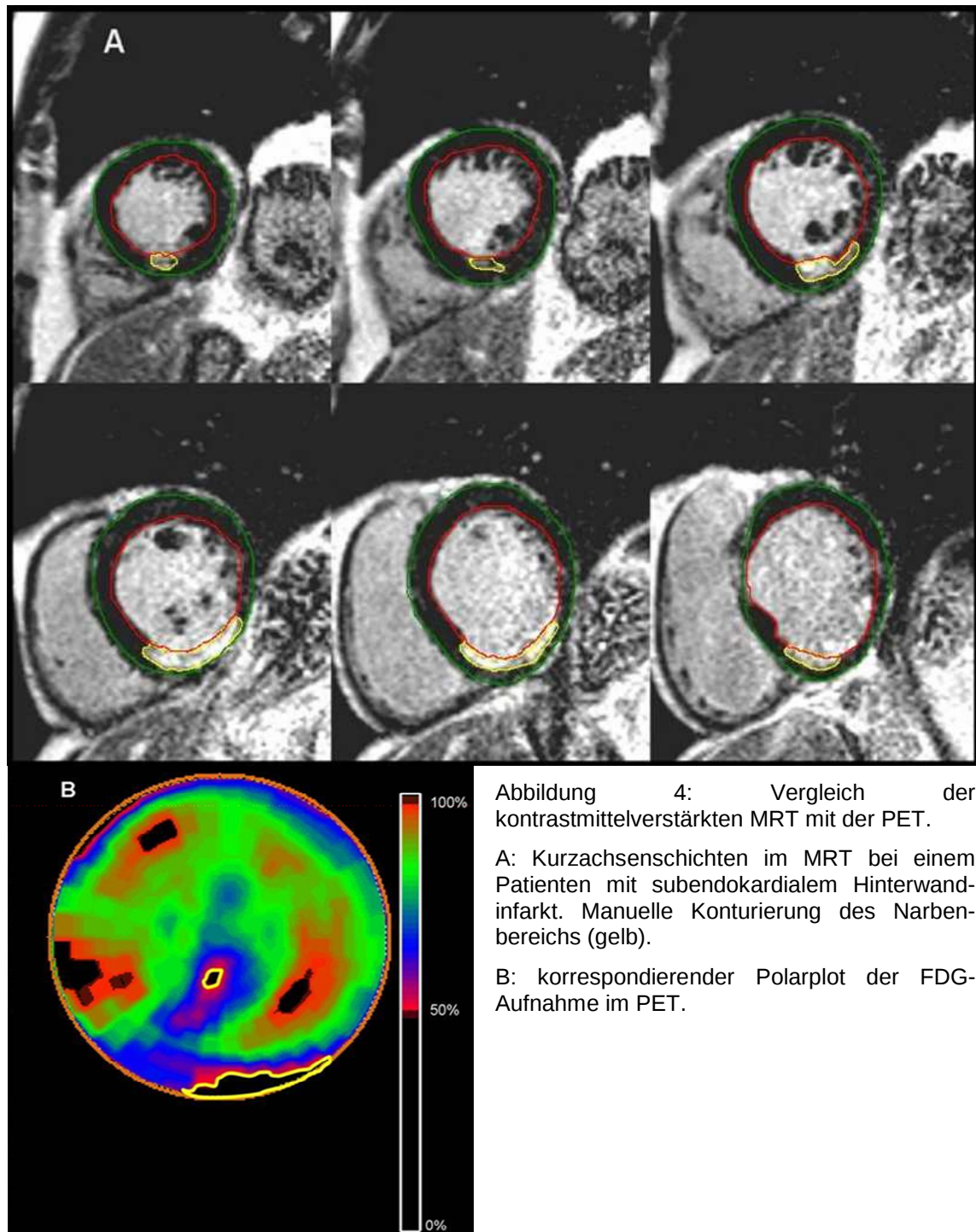


Abbildung 4: Vergleich der kontrastmittelverstärkten MRT mit der PET.

A: Kurzachsenschichten im MRT bei einem Patienten mit subendokardialen Hinterwandinfarkt. Manuelle Konturierung des Narbenbereichs (gelb).

B: korrespondierender Polarplot der FDG-Aufnahme im PET.

## 4.6 Datenanalyse Teil II: Vergleich der verschiedenen semi-automatischen Methoden zur Infarktgrößenbestimmung

### a: Manuelle Analyse

Für jeden Patienten erfolgte eine manuelle Konturierung der sich als signalhyperintens darstellenden Myokardanteile (s. *Abbildung 4* unter A und *Abbildung 5* unter A). Wichtig ist eine optimale Einstellung der Helligkeit und des Bildkontrast, um zwischen normalem (hypointens, dunkel) und infarziertem (hyperintens, hell) Myokard zu unterscheiden. Die relative Infarktgröße ermittelt sich durch in Bezug setzen aller manuell umfahrenen Regionen zum gesamten Myokard des linken Ventrikels.

### b: Visuelle Analyse

Diese Methode kann deswegen als semi-automatisch bezeichnet werden, da vom Untersucher ein optimaler Signalintensitäten-Trennwert festgelegt werden muss, der zwischen Regionen mit und ohne Delayed Enhancement unterscheidet, während die Ermittlung der Infarktmasse dann automatisch erfolgt. Dazu bietet die MASS software eine Funktion, mit der alle Bildpunkte mit einer Signalintensität oberhalb des festgelegten Trennwertes rot unterlegt werden (s. *Abbildung 5* unter B und *Abbildung 6*). Dadurch wird der Bereich erhöhter Signalintensitäten, innerhalb der manuell konturierten Endo- und Epikardgrenzen gegenüber dem hypointensen Myokard sichtbar gemacht. Der Untersucher legt dabei den Trennwert der Signalintensitäten so fest, dass eine möglichst optimale Markierung aller hyperintensiven Bereiche erfolgen kann. Es wird lediglich ein Signalintensitäten-Trennwert für alle in die Auswertung mit einbezogenen Schichten verwendet. Basierend auf den rot markierten Bereichen erfolgt eine automatische Berechnung der Infarktgröße für alle Schichten. Anschließend wird die relative Infarktgröße durch in Bezug setzen aller hyperintensiven Bereiche zum gesamten Myokard des linken Ventrikels bestimmt.

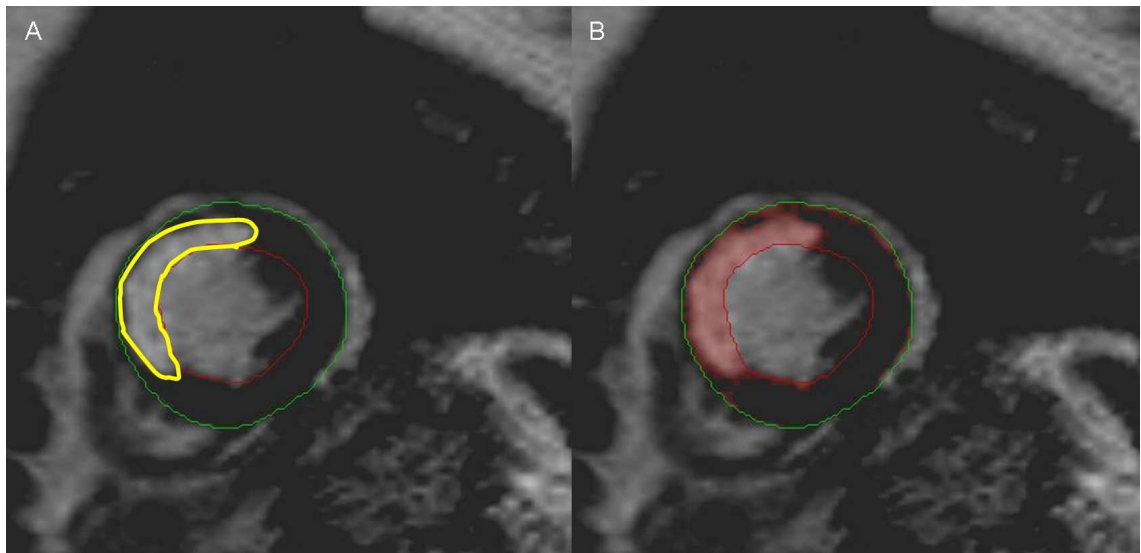


Abbildung 5: Vergleich der manuellen Konturierung mit der visuellen Technik.

Kurzachsenschicht bei einem Patienten mit anteriorem und anteroseptalen Infarkt.

**A:** Manuelle Konturierung des Narbengewebes.

**B:** Durch visuelle Signalintensitäten-Trennwertbestimmung definierte rot unterlegte Bereiche

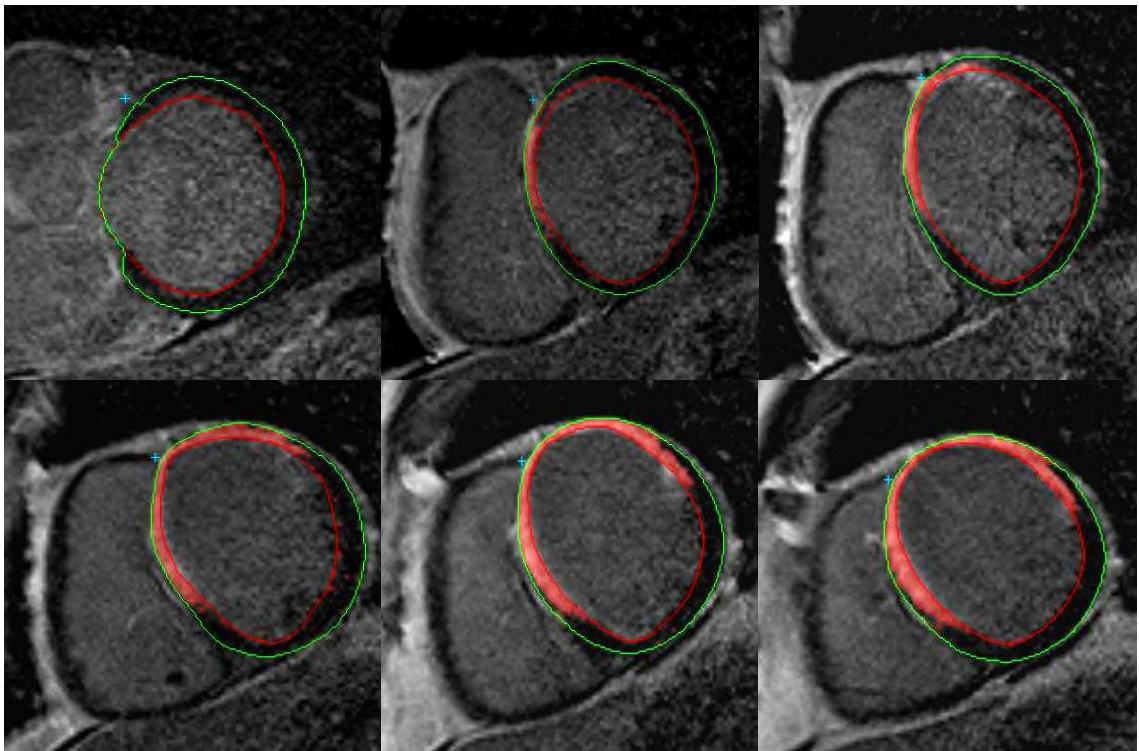


Abbildung 6: Kurzschnittsichten im kontrastmittelverstärkten MRT nach visueller Auswertung.

Patient mit ausgedehntem transmuralen Infarkt. Darstellung der kontrastmittelspeichernden Regionen nach visueller Signalintensitäten-Trennwert Bestimmung (rot unterlegte Bereiche).

**c: Full Width at Half Maximum (FWHM)**

Aus allen Schichten wurde bei jedem Patienten eine repräsentative Schicht herausgesucht. In dieser Schicht wurde die maximale Signalintensität (SI) bestimmt. Die Hälfte dieses Wertes für die maximale Signalintensität wurde als Trennwert zur Infarktgrößenbestimmung verwendet ( $SI = SI_{\max}/50$ ). Damit wurde die Narbe als ein Bereich definiert in dem alle Pixel mit einer Signalintensität  $>50\%$  der maximalen SI liegen. Die Berechnung der relativen Infarktgröße konnte, wie im vorherigen beschrieben, errechnet werden.

**d: 2-6 Standardabweichungen (SD)**

Innerhalb aller Schichten wurden pro Patient 20 Segmente mit der niedrigsten Signalintensitäten ausgewählt, also Segmente aus Bereichen ohne Kontrastmitelanreicherung. Für diese Segmente wurden Gesamtsumme der Signalintensitätswerte, Mittelwert und Standardabweichung ermittelt.

Ausgehend von 2 SD wurden bei jedem Patienten zu den Mittelwerten der minimalen Signalintensitäten bis zu 6 SD addiert. Daraus ergaben sich die neuen Signalintensitäten- Trennwerte als Grundlage für die Infarktgrößenmessung (Mittelwert+2 SD; Mittelwert+3 SD etc.). Die Berechnung der relativen Infarktgrößen erfolgte wie gehabt.

**Inter- und Intraindividuelle Variabilität**

Um die interindividuelle Variabilität zu ermitteln wurden von einem zweiten unabhängigen Untersucher für 15 ihm nicht bekannte Patienten die Auswertungen (sowohl manuell als auch visuell/semi-automatisch und FWHM) wiederholt. Außerdem wurden, um die intraindividuelle Variabilität zu prüfen, vom ersten Untersucher an 15 Patienten alle Messungen nach einiger Zeit erneut durchgeführt.

## 4.7 Statistische Auswertungen

Alle Daten werden als Mittelwerte (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Zur Ermittlung der Korrelation zwischen den MRT- und den PET-Ergebnissen, sowie zwischen den verschiedenen Quantifizierungsmethoden der relativen Infarktgröße mit der manuellen Auswertung wurde eine lineare Regressionsanalyse angewandt. Zur Beschreibung der Übereinstimmung zwischen sowohl PET und MRT als auch zwischen den einzelnen Auswertungsmethoden wurden Bland-Altman-Plots erstellt (29). Dabei wird der Unterschied zweier Methoden als Differenz dieser gegen die Mittelwerte aufgetragen und im Streudiagramm zur Darstellung gebracht. Als Übereinstimmungsmaß werden die 95%-Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement) verwendet, die durch den mittleren Fehler (Bias)  $\pm$  2SD definiert werden können.

Zur statistischen Analyse wurde die SPSS Software 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) verwendet. Statistische Signifikanz wurde bei p-Werten  $<0.05$  angenommen.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Teil I: Vergleich PET/MRT (Validierungsstudie)

Die Ergebnisse des Vergleiches zwischen der PET- und der manuellen MRT-Bildauswertung sind in *Tabelle 2* und *Abbildung 7* zusammen gefasst. Die mittleren relativen Infarktgrößen in der PET betrugen 18% (SD 12%) im Gegensatz zu 16% (SD 11%) im MRT. Somit wurden in der MRT im Vergleich zur PET die relativen Infarktgrößen um 2% unterschätzt. Es konnte eine signifikante Korrelation ( $r = 0.91$ ;  $p < 0.001$ ) zwischen den beiden Methoden gezeigt, sowie ein geringer mittlerer Fehler ( $2 \pm 4.5\%$ ;  $p = 0.004$ ) berechnet werden. Die 95%-Übereinstimmungsgrenzen im Bland-Altman-Plot lagen zwischen -7 und +11%.

Tabelle 2: Zusammenfassung der statistischen Auswertungen, Vergleich PET/MRT

| Vergleich PET/MRT             |         |
|-------------------------------|---------|
|                               | PET/MRT |
| Korrelation $r$               | 0.91    |
| Lineare Regression ( $p$ )    | <0.001  |
| Bland-Altman-P. (Bias)        | 2       |
| Übereinstimmungsgrenzen (95%) | $\pm 9$ |

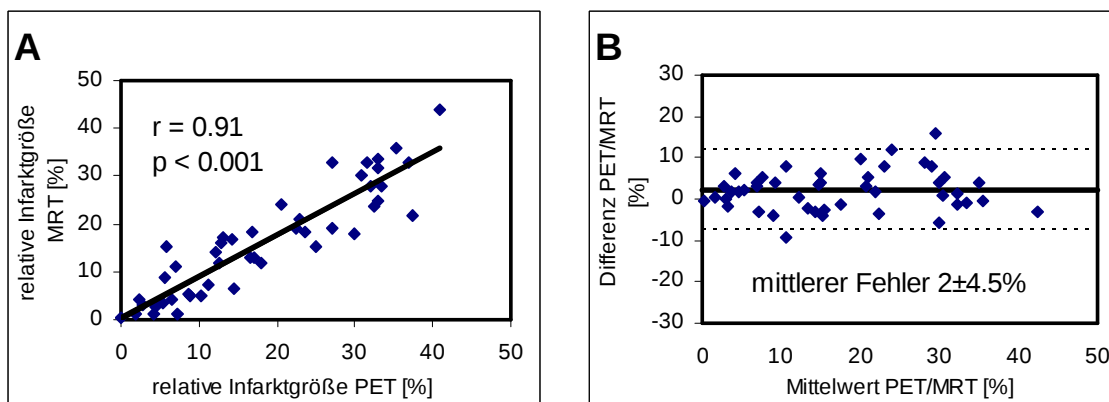


Abbildung 7: Darstellung des Vergleichs relativer Infarktgrößen durch PET und MRT (Validierungsstudie).

A: Lineare Regressionsanalyse ( $r=0,91$ );  $y=0.87x+0.38$

B: Bland-Altman-Plot (durchgezogene Linie: mittlerer Fehler= $2 \pm 4.5\%$  und gestrichelte Linie 95% Übereinstimmungsgrenzen zwischen -7 bis +11%)

## 5.2 Teil II: Vergleich der semi-automatischen mit der manuellen Auswertung

### visuelle Quantifizierung

Bei der Infarktgrößenbestimmung durch manuelle Konturierung ergab sich eine mittlere relative Infarktgröße von  $16 \pm 9\%$ , durch die visuelle Auswertung von  $17 \pm 9\%$ . Es konnten sowohl eine gute Korrelation beider Methoden ( $r = 0.98$ ;  $p < 0.001$ ), als auch enge 95%-Übereinstimmungsgrenzen gezeigt werden (mittlerer Fehler  $= -1 \pm 1.5\%$ , Grenzen der Übereinstimmung zwischen  $-4$  und  $+2\%$ ). Vergleicht man den Zeitaufwand beider Methoden, so ist die visuelle Technik mit  $1.6 \pm 0.1$  min pro auszuwertende Schicht der manuellen mit  $3.1 \pm 0.2$  min deutlich überlegen.

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse der semi-automatischen Quantifizierungsmethoden (visuell/FWHM) im Vergleich zur manuellen Auswertung zusammen.

Tabelle 3: Zusammenfassung der statistischen Auswertungen, Vergleich der semi-automatischen Auswertung mit der manuellen Untersuchungsmethode

| <b>Semi-autom. Methoden im Vergleich mit der manuellen Auswertung</b> |                |             |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|
|                                                                       | <b>visuell</b> | <b>FWHM</b> |
| <b>Korrelation r</b>                                                  | 0,98           | 0,77        |
| <b>Lineare Regression (p)</b>                                         | <0,001         | <0,001      |
| <b>Bland-Altman-Plot (Bias)</b>                                       | -0,71          | -1,55       |
| <b>Übereinstimmungsgrenzen (95%)</b>                                  | $\pm 3$        | $\pm 12$    |

In *Abbildung 8* sind sowohl Lineare Regression als auch Bland-Altman-Analyse wiedergegeben.

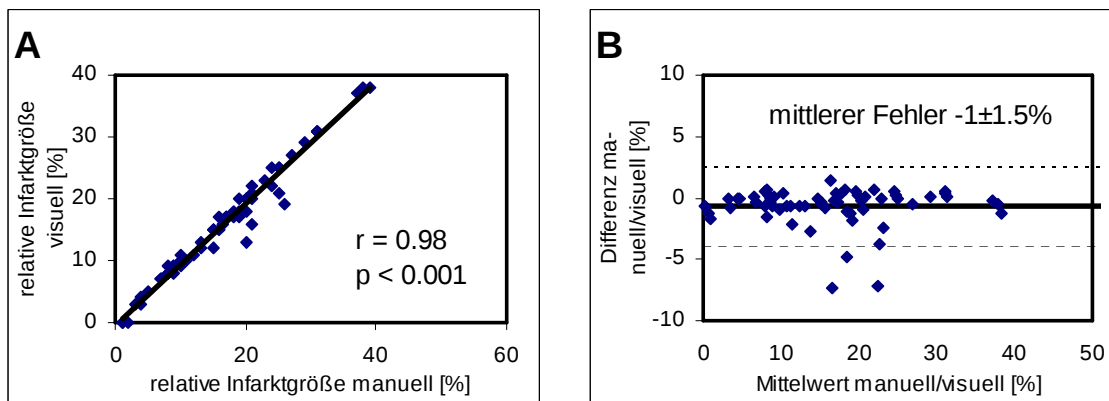


Abbildung 8: Darstellung des Vergleichs der relativen Infarktgrößen ermittelt durch die manuelle Konturierung und die visuelle Methode.

A: Lineare Regressionsanalyse ( $r=0.98$ );  $y=0.98x-0.32$

B: Bland-Altman-Plot (mittlerer Fehler= $-1 \pm 1.5\%$ ); Grenzen der Übereinstimmung von -4 bis +2%

## FWHM

Für die Auswertungen mit der FWHM-Technik wurden relative Infarktgrößen von  $17 \pm 9\%$  errechnet. Die Regressionsanalyse zeigt eine Korrelation von  $r=0.77$  ( $p<0.001$ ), und weist damit im Vergleich zur manuellen Auswertung einen niedrigeren Korrelationskoeffizient als die visuelle Methode auf. Die 95%-Übereinstimmungsgrenzen liegen mit  $-2 \pm 12\%$  höher als bei der visuellen Technik. Der Zeitaufwand dieser Methode liegt mit  $1.6 \pm 0.2$  min nah bei der visuellen Auswertung und damit ebenfalls deutlich niedriger als bei der manuellen Infarktgrößenbestimmung. Für die Ergebnisse siehe *Tabelle 3* und die Darstellung der Graphen in *Abbildung 9*.

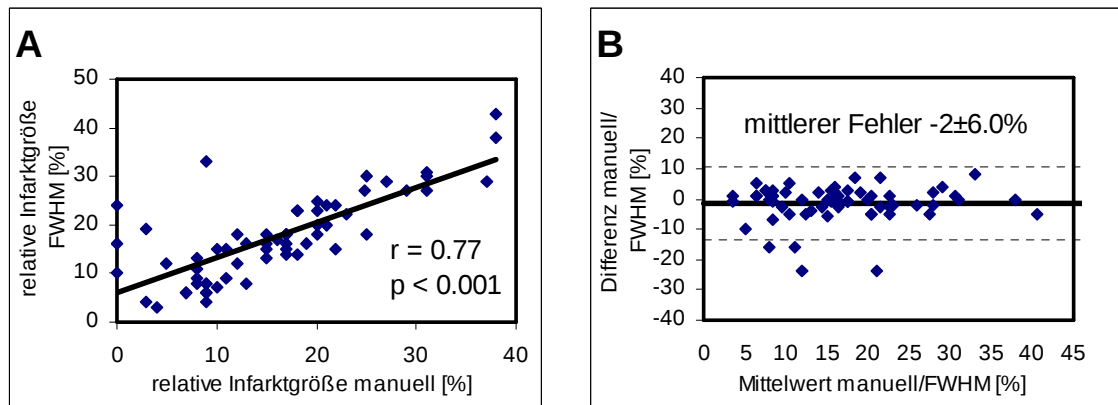


Abbildung 9: Darstellung des Vergleichs zwischen den Auswertungen mittels manueller Konturierung und nach FWHM-Kriterien.

**A:** Lineare Regressionsanalyse ( $r=0.77$ );  $y=0.73x-5.83$

**B:** Bland-Altman-Plot (mittlerer Fehler =  $-2 \pm 6\%$ ); Grenzen der Übereinstimmung von -14 bis +10

## 2-6 Standardabweichungen

Die beste Übereinstimmung der relativen Infarktmassen ergab sich bei dem Vergleich der manuellen Auswertung und +6 SD über dem normalen Myokard ( $16 \pm 9\%$  versus  $27 \pm 10\%$ ). Es liegt aber selbst bei einem Signalintensitäten-Trennwert +6 SD über dem normalen Myokard noch eine Überschätzung der Narbe von 11% vor. Das bedeutet, dass der Signalintensitäten-Trennwert immer noch deutlich zu niedrig liegt, so dass auch vitales Gewebe teilweise als Narbe markiert wird. Regressions- und Bland-Altman-Analyse ergaben für +6 SD  $r = 0.70$  und Bias =  $-13 \pm 10\%$ . Die Grenzen der 95%- Übereinstimmung liegen mit -33 und +7% weit auseinander. Die Ergebnisse sind komplett in der *Tabelle 4/5* aufgelistet.

Tabelle 4: Ergebnistabelle der semi-automatischen Methode der SD.

|                                               | 2 SD         | 3 SD         | 4 SD         | 5 SD         | 6 SD         |
|-----------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Korrelation r</b>                          | 0.57         | 0.55         | 0.61         | 0.66         | 0.7          |
| <b>Bland-Altman-P.<br/>(mittlerer Fehler)</b> | $-43 \pm 15$ | $-31 \pm 14$ | $-24 \pm 12$ | $-18 \pm 11$ | $-13 \pm 10$ |
| <b>Übereinstimmungsgrenzen<br/>(95%)</b>      | $\pm 31$     | $\pm 28$     | $\pm 24$     | $\pm 22$     | $\pm 20$     |

Tabelle 5: Vergleich der relativen Infarktgrößen(2-6SD).

| <b>Vergleich der relativen Infarktgrößen</b> |                             |
|----------------------------------------------|-----------------------------|
|                                              | <b>rel. Infarktgröße[%]</b> |
| <b>manuell</b>                               | 16±9                        |
| <b>2 SD</b>                                  | 50±11                       |
| <b>3 SD</b>                                  | 41±11                       |
| <b>4 SD</b>                                  | 36±11                       |
| <b>5 SD</b>                                  | 31±11                       |
| <b>6 SD</b>                                  | 27±10                       |

### 5.3 Reproduzierbarkeit

Eine gute Reproduzierbarkeit der semi-automatischen MRT-Auswertungsmethoden konnte sowohl in der interindividuellen Variabilität (manuell:  $r=0.85$ , mittlerer Fehler=  $3.3 \pm 6\%$ ; visuell:  $r=0.93$ , mittlerer Fehler=  $1.93 \pm 5\%$  und FWHM:  $r=0.92$ , mittlerer Fehler=  $-1 \pm 5\%$ ) als auch in der intraindividuellen Variabilität (manuell:  $r=0.91$ , mittlerer Fehler=  $0 \pm 8\%$ ; visuell:  $r=0.89$ , mittlerer Fehler=  $-0.53 \pm 6\%$ ; FWHM:  $r=0.89$ , mittlerer Fehler=  $-1 \pm 5\%$ ) nachgewiesen werden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den Messungen zwei verschiedener Untersucher oder eines Untersuchers zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten festgestellt werden (s. *Tabelle 6/7* und *Abbildung 10*).

Tabelle 6: Vergleich der Ergebnisse semi-automatischer Methoden erhoben durch zwei unabhängige Untersucher.

| <b>Interindividuelle Variabilität</b>       |                |                |             |
|---------------------------------------------|----------------|----------------|-------------|
|                                             | <b>manuell</b> | <b>visuell</b> | <b>FWHM</b> |
| <b>Korrelation r</b>                        | 0.85           | 0.93           | 0.92        |
| <b>Bland-Altman-Plot (mittlerer Fehler)</b> | 3±3            | 2±2.5          | -1±2.5      |
| <b>Übereinstimmungsgrenzen (95%)</b>        | ±6             | ±5             | ±5          |

Tabelle 7: Vergleich der Ergebnisse semi-automatischer Methoden, erhoben durch einen Untersucher zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten.

| <b>Intraindividuelle Variabilität</b>       |                |                |             |
|---------------------------------------------|----------------|----------------|-------------|
|                                             | <b>manuell</b> | <b>visuell</b> | <b>FWHM</b> |
| <b>Korrelation r</b>                        | 0.91           | 0.89           | 0.89        |
| <b>Bland-Altman-Plot (mittlerer Fehler)</b> | 0±4            | -0.5±3         | -1±2.7      |
| <b>Übereinstimmungsgrenzen (95%)</b>        | ±8             | ±6             | ±5          |

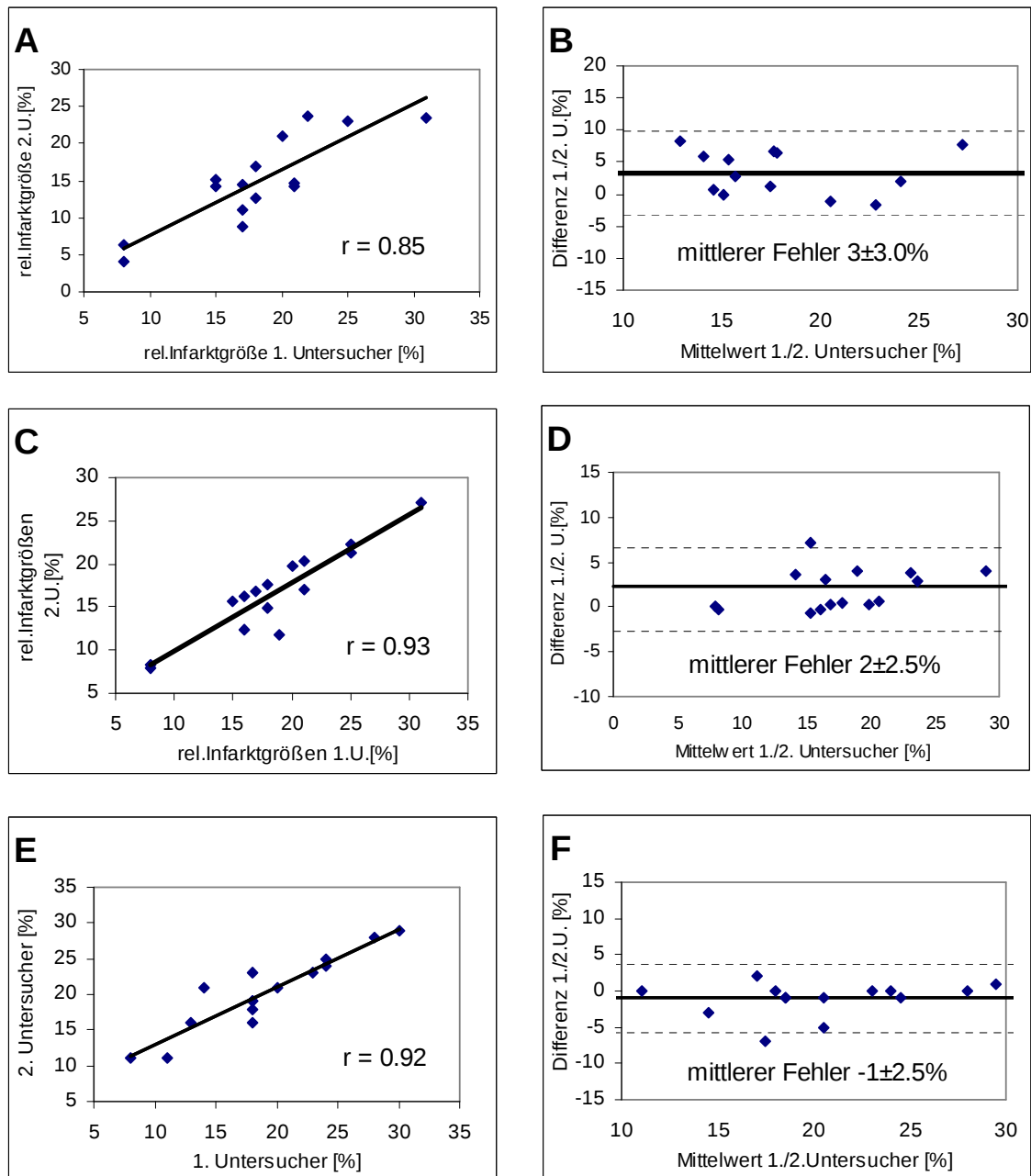


Abbildung 10: Darstellung der Reproduzierbarkeit semi-automatischer Quantifizierungsmethoden, Vergleich der Ergebnisse zweier unabhängiger Untersucher.

(A): Lineare Regressionsanalyse, manuelle Methode ( $r=0.85$ );  $y=0.88x-1.14$

(C): Lineare Regressionsanalyse, visuelle Methode ( $r=0.93$ );  $y=0.79x+1.81$

(E): Lineare Regressionsanalyse, FWHM ( $r=0.92$ );  $y=0.81x+4.77$

(B): Bland-Altman-Plot, manuell (mittlerer Fehler= $3 \pm 3\%$ ); 95%-Übereinstimmungsgr. von -3 bis +9%

(D): Bland-Altman-Plot, visuell (mittlerer Fehler= $2 \pm 2.5\%$ ); 95%-Übereinstimmungsgr. von -3 bis +7%

(F): Bland-Altman-P., FWHM (mittlerer Fehler= $-1 \pm 2.5\%$ ); 95%-Übereinstimmungsgrenzen -6 bis +4%

## 6 Diskussion

Der Nachweis myokardialer Vitalität kontraktionsgestörten Myokards ist bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und ischämisch bedingter linksventrikulären Funktionseinschränkung ein entscheidender Faktor für die funktionelle Verbesserung des Herzmuskels nach interventionellen oder operativen Revaskularisationsmaßnahmen. Es konnte gezeigt werden, dass in dysfunktionellem aber noch vitalem Myokard durch erfolgreiche Revaskularisation eine Steigerung der Ejektionsfraktion und eine systolische Wanddickenzunahme als Zeichen einer verbesserten Funktion erreicht werden können. Daraus folgt, dass anhand der Detektion dieses Gewebes eine Voraussage über die Funktionsverbesserung getroffen werden kann (8, 23, 30, 31).

Im Gegensatz dazu profitiert avitales, nekrotisches Gewebe nicht von solchen therapeutischen Maßnahmen. Daher ist es im klinischen Alltag wichtig, eine möglichst schnelle Methode mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Detektion myokardialer Vitalität zur Verfügung zu haben, um weitere Entscheidungen im Bezug auf die Behandlung treffen zu können. Neben den heute routinemäßig eingesetzten Methoden wie Stressechokardiographie und nuklearmedizinischen Techniken wie Positronen Emissions Tomographie und Single Photon Emission CT (SPECT) gewinnt die kontrastmittelverstärkte MRT immer mehr an Bedeutung.

In der vorliegenden Studie konnte durch den Vergleich mit der FDG-PET gezeigt werden, dass durch die Kontrastmittel-MRT eine akkurate Quantifizierung der relativen Infarktgröße möglich ist. Des Weiteren stellten wir fest, dass mit der semi-automatischen/ visuellen Methode sowohl eine schnelle als auch genaue und reproduzierbare Technik zur Infarktgrößenbestimmung gegeben ist. Im Gegensatz zu den Ergebnissen einer früheren tierexperimentellen Studie (9) stellte sich in dieser Patientenstudie die Methode des FWHM als weniger genau bezüglich der relativen Infarktgröße dar und ist damit in der klinischen Routine der visuellen Methode unterlegen.

## **6.1 Vergleich der relativen Infarktgröße ermittelt durch PET und MRT**

Bei der kontrastmittelverstärkten MRT besteht die Möglichkeit das Ausmaß der irreversibel narbigen Veränderungen in der akinetischen Infarktzone anhand der Kontrastmittelanreicherungen im Infarktareal und der damit verbundenen Signalanhebung (Delayed Enhancement) zu beurteilen (5, 32). In der vorliegenden Arbeit konnte demonstriert werden, dass die kontrastmittelverstärkte MRT bei Patienten mit chronisch ischämischer Kardiomyopathie eine akkurate Methode zur Quantifikation von Narbengewebe ist. Im Vergleich mit der PET als Referenzmethode wurde eine gute Übereinstimmung der relativen Infarktgrößen erzielt.

Die Quantifizierung der myokardialen Narbe durch die Kontrastmittel-MRT war bereits Inhalt einiger tierexperimenteller Studien (21, 33, 34), in denen sie als valide Methode im Rahmen der Vitalitätsdiagnostik beschrieben wird. Daten von Patientenstudien wiederum existieren wenige, lediglich eine Arbeitsgruppe verglich die Infarktgröße ermittelt durch die Kontrastmittel-MRT bei 31 Patienten mit PET-Daten (7). Die Ergebnisse unserer Studie sind jedoch nur bedingt mit denen der Studie von Klein et al. vergleichbar, da dort ein visuelles 3-Punkte-System innerhalb eines Segmentmodels zur Infarktgrößenbestimmung verwendet wurde. In jedem Segment wurden zwischen 1-3 Punkten für vitales, nicht-transmural- und transmural geschädigtes Gewebe vergeben. Im Vergleich zwischen PET und MRT erzielte diese Studiengruppe eine hohe Korrelation ( $r=0.91$ ). Unter der Anwendung von quantitativeren Messmethoden der Infarktgröße wurde jedoch eine geringere Korrelation, verglichen mit den Ergebnissen unserer Studie erzielt ( $r=0.81$  versus  $r=0.91$ ). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die Tatsache sein, dass in der früheren Studie die quantitative Datenanalyse der kontrastmittelverstärkte MRT und PET unabhängig von der Transmuralität der Narbe durchgeführt wurde. Sowohl in der Studie von Klein et al. (7) als von anderen Autoren (21) wurde beschrieben, dass subendokardiale Defekte der nuklearen Bildgebung entgehen können, und beim Vergleich der manuellen Infarktgrößenbestimmung im MRT mit der PET eventuell zu systematischen Fehlern führen. Um diesen Fehler zu umgehen und einen objektiveren Vergleich zwischen den zwei unterschiedlichen Modalitäten PET und MRT zu ermöglichen wurden in der vorliegenden Studie nur die relativen und nicht

absoluten Infarktgrößen verglichen und die Auswertungen der MRT-Bilder anhand eines Segmentmodells (s.o.) vorgenommen. Nur die Segmente die in der kontrastmittelverstärkten MRT eine Transmuralität von mindestens 50% Delayed Enhancement aufwiesen wurden in die Berechnung der Infarktgröße mit einbezogen. Für den Vergleich mit der PET wurde ein Grenzwert (cut-off-value) von mindestens 50% FDG-Aufnahme in die Zellen als Vitalität angesehen, d.h. alle Bereiche mit einer Tracerkonzentration unter 50% wurden als Narbe identifiziert. Mit dieser quantitativen Analyse könnte die bessere Korrelation der relativen Infarktgrößen zwischen der Kontrastmittel-MRT und der PET in unserer Studie im Vergleich zu Klein et al. erklärt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine leichte Unterschätzung des relativen Narbenanteils durch die MRT von 2% im Vergleich zur PET. Der Grund für diese Diskrepanz zwischen den beiden Modalitäten wird in der geringeren räumlichen Auflösung der PET gesehen (26). Dieses Phänomen der sogenannten partiellen Volumeneffekte führt dazu, dass subendokardiale Narben innerhalb einer dünnen Wand durch die PET nicht eindeutig quantifiziert werden können, da die FDG-Aufnahme in diesen Bereichen zu gering ist um als vital erkannt zu werden. Eine Narbe mit einer transmuralen Ausdehnung in der PET kann also in der Kontrastmittel-MRT eine Transmuralität von <50% aufweisen, und myokardiale Segmente die durch die Kontrastmittel-MRT als vital eingestuft werden, können möglicherweise durch verminderten FDG- Metabolismus in der PET als avital dargestellt werden.

Relevanz hat diese Unterscheidung im Hinblick auf eine Risikostratifizierung interventioneller und operativer Revaskularisierungsmaßnahmen, da bei avitalem Gewebe keine Funktionsverbesserung zu erwarten ist. Dabei scheint die transmurale Ausdehnung des Narbengewebes ein wichtiger prognostischer Faktor im Hinblick auf diese postinterventionelle Verbesserung der Funktion zu sein (1,35). Hillebrand et al. (2) stellten fest, dass die transmurale Ausdehnung kontrastmittel anreichernder Regionen in umgekehrter Beziehung zu einer zukünftigen Verbesserung kontraktiler Funktionen steht, d.h., je größer die Transmuralität einer Narbe, desto weniger profitiert das Gewebe von einer Revaskularisation. Daher ist es von großer Bedeutung, durch schnelle und präzise diagnostische Methoden die Ausdehnung einer ischämischen Verletzung zu detektieren, um so Einfluss auf den Langzeitverlauf der Erkrankung nehmen zu

können. Gerade im Bezug auf den letztgenannten Punkt bietet die kontrastmittelverstärkte MRT aufgrund ihrer hohen räumlichen Auflösung Vorteile gegenüber der FDG- PET und wird daher immer mehr im Rahmen der Vitalitätsdiagnostik zur Quantifizierung von Narbengewebe eingesetzt.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Stegger et al. (12) wurde die mittels FDG-PET berechneten Infarktgröße mit histomorphologischen Daten an Mäusen verglichen. Wie auch in unserer Studie konnte eine gute Korrelation der beiden Techniken gezeigt werden, bei einer leichten Überschätzung der Infarktgröße durch die PET. In dieser Studie wurde die Infarktgröße nicht als relatives Volumen des gesamten infarzierten Gewebes definiert, sondern als relative Größe der „midmyocardial contour area“ (MCA, Region der linksventrikulären Wand die Zwischen Endo- und Epikard lokalisiert ist). Damit sollte eine Unterschätzung avitaler Regionen innerhalb einer dünnen Wand im Vergleich zu vitalen Regionen innerhalb einer normal dicken Wand vermieden werden. Nichts desto trotz konnten auch durch diese Methode partielle Volumeneffekte nicht vollständig vermieden werden, und es wurde eine Überschätzung der Infarktgröße durch die PET beschrieben.

Obwohl beide Methoden, sowohl die kontrastmittelverstärkte MRT als auch die FDG-PET zur relativen Infarktgrößenbestimmung geeignet sind, spezifische Vorteile hat jedes Verfahren:

Der wichtigste Vorteil der PET gegenüber dem MRT liegt in der Tatsachen begründet dass nicht nur die Infarktgröße und funktionelle Parameter mittels FDG-PET bestimmt werden können, sondern auch eine große Anzahl biochemischer Vorgänge unter Verwendung eines geeigneten Tracers zur Darstellung kommen. Dazu zählen Perfusion, Metabolismus, Entzündung, Apoptose und Genexpression sowohl in infarziertem als auch normalem Myokard (12).

Besondere Eigenschaft des Kontrastmittel-MRT sind eine gute räumliche Auflösung und ein hoher Bildkontrast bei fehlender Strahlenbelastung. Außerdem kann ein kontrastmittel verstärktes MRT mit anderen Techniken wie cine-Aufnahmen oder first-pass-images kombiniert werden. Selbst nichttransmurale Narben können sicher detektiert und von vitalem Gewebe unterschieden werden. Damit ist die kontrastmittelverstärkte MRT gerade im Bezug auf eine Risikostratifizierung interventioneller und operativer Behandlungsformen ischämi-

scher kardialer Ereignisse valide Untersuchungsmethode für den klinischen Alltag geeignet.

## **6.2 Vergleich der relativen Infarktmassen ermittelt durch manuelle und semi-automatische Methoden**

### **Visuell festgelegter Signalintensitäten-Trennwert**

In der vorliegenden Studie wurden drei verschiedene semi-automatische Methoden im Hinblick auf schnelle und akkurate Bestimmung der relativen Infarktgröße in der Kontrastmittel-MRT miteinander verglichen.

Bei der ersten Methode verwendeten wir einen visuell bestimmten Signalintensitäten-Trennwert zur Unterscheidung zwischen Kontrastmittel anreicherndem (nekrotischem) und normalem Myokard. Durch die dabei angewandte Software wird automatisch das Gewebe mit einer Signalintensität oberhalb des eingegebenen Trennwertes rot angefärbt. Durch individuelle Anpassung des Trennwertes kann der Untersucher anhand der direkten Darstellung zu einem möglichst optimal eingestellten Bereich des Delayed Enhancement gelangen. Im Vergleich mit der manuellen Quantifizierungstechnik konnten wir diese Methode als sowohl akkurat als auch in ihrer Durchführung reproduzierbar darstellen.

Ein Nachteil dieser semi-automatischen Quantifizierungsmethode ist jedoch, dass der ermittelte Trennwert für alle Kurzachsenschichten gültig ist und somit Unterschiede des Kontrastes innerhalb der Schichten nicht berücksichtigt werden können. Die Kontrastunterschiede entstehen durch die Anpassung der Inversionszeit (TI, s.o.) bei der Datenakquisition durch 2D-Sequenzen und führen bei dieser Methode eventuell zu einer Über- oder Unterschätzung des Narbengewebes. Trotz dieser Problematik konnte gezeigt werden, dass die visuelle Technik im Vergleich zu den manuellen Auswertungen eine akkurate Infarktgrößenbestimmung ermöglicht.

Ein Vorteil der manuellen gegenüber der visuellen Auswertung liegt darin begründet, dass durch den Untersucher mögliche Bildartefakte oder eventuell vorhandenes epikardiales Fettgewebe zwar als signalreich, aber nicht dem nekrotischen Gewebe zugehörig erkannt werden. Einige Erfahrung des Untersuchers vorausgesetzt, ist so eine relativ exakte Differenzierung zwischen Narben- und

normalem Gewebe möglich. Bei der Auswertung durch visuelle Festlegung des Signalintensitäten-Trennwertes können falsch positive Bereiche mit einer hohen Signalintensitäten zu Fehlinterpretationen führen, in dem diese Areale ebenfalls rot markiert werden (nekrotisch).

Eine gute Bildqualität ohne störende Nebeneffekte, wie sie durch Bewegungen der Patienten oder mangelnde Compliance bei den Atemstops verursacht werden können, ist unerlässlich, um diese semi-automatische Auswertungsmethode anzuwenden.

Kim et al. stellten fest (5), dass es vor allem in Bereichen von mittleren Graustufen zu Fehlinterpretationen bei der manuellen Auswertung kommen kann. Auch von anderen Arbeitsgruppen wird beschrieben, dass sich für den Untersucher eventuell Schwierigkeiten bei der visuellen Wahrnehmung und Unterscheidung dieser mittleren Graustufen ergeben (36), die eine höhere Signalintensität als normales Myokard aber eine niedrigere als nekrotisches Gewebe aufweisen. Dabei ist eine Fehlinterpretation der Bereiche geringerer Signalintensitäten bei der manuellen Konturierung möglich, da die Quantifizierung nicht anhand eines Signalintensitäten-Trennwertes vorgenommen wird.

Im Bezug auf den Zeitaufwand ist die visuelle Technik der manuellen Auswertungsmethode vorzuziehen, da der einmalig festgelegte Signalintensitäten-Trennwert für alle Schichten gültig ist und nicht einzeln ermittelt werden muss.

Durch weitere Studien an semi-automatischen Auswertungsmethoden könnte in Zukunft also eine immer bessere, akkuratere und schnellere Quantifizierung der relativen Infarktgröße möglich werden.

### **Quantifizierung mittels FWHM**

Als dritte Möglichkeit einer Signalintensitäten-Trennwert Ermittlung wendeten wir die Methode des FWHM an. Dazu wurden die maximalen Signalintensitäten der Bildpunkte innerhalb einer repräsentativen Infarktregion ermittelt, dann die Werte halbiert, und dieser 50% Wert als Signalintensitäten-Trennwert in unseren Messungen eingesetzt.

Wir konnten zeigen, dass mit der Technik des FWHM zwar eine objektive semi-automatische Methode zur Festlegung des Signalintensitäten-Trennwertes ge-

geben ist, diese jedoch der visuellen Technik, die Genauigkeit betreffend, unterlegen ist. Auch im Vergleich FWHM mit der manuellen Konturierung der Infarktgröße stellten sich die Ergebnisse des FWHM als weniger akkurat dar, auch wenn der Zeitaufwand ähnlich der visuellen Technik deutlich geringer ist.

In einer Studie von Amado et al. (9) wurde beschrieben, dass die Auswertungen anhand der FWHM-Kriterien zu einer guten und genauen Einschätzung des Narbengewebes durch die Kontrastmittel-MRT führen, und diese Methode sogar einer visuellen Einschätzung der Infarktgröße überlegen ist. Auch im Vergleich mit histologisch analysierten Gewebeschnitten (2,3,5- Triphenyltetrazolinchlorid, TTC Färbung) findet sich keine signifikante Überschätzung des Narbengewebes. In derselben Studie wurde außerdem eine wesentlich geringere interindividuelle Variabilität, also eine bessere Reproduzierbarkeit im Gegensatz zu visuellen Auswertungsmethoden gezeigt. Um die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studien zu erklären, sollten die Parameter der Studie von Amado et al. genauer betrachtet werden. Dabei handelt es sich um eine tierexperimentelle Studie, die unter optimalen und genau geplanten Bedingungen durchgeführt wurde, die jedoch kaum im klinischen Alltag umzusetzen sind. Außerdem wurden die Kontrastmittel-MRT-Daten 24h nach einem induzierten akuten Myokardinfarkt gewonnen, während in unsere Studie nur Patienten mit chronisch ischämischen Herzmuskelveränderungen eingeschlossen wurden.

Die meisten Studien, die semi-automatische Kriterien zur Identifizierung myokardialer Nekrose anwenden, definieren den Trennwert der Signalintensitäten über normales, nicht kontrastmittel speicherndes Myokard (2, 5, 6, 35). Im Gegensatz dazu wird beim FWHM der Signalintensitäten-Trennwert ausgehend vom Kontrastmittel speichernden Gewebe ermittelt. Das hat den Vorteil, dass qualitative Unterschiede in der Darstellung des Delayed Enhancements sich nicht auf die Auswertungsergebnisse auswirken, da diese immer auf dem jeweiligen 50%-Wert des Intensitätenmaximums beruhen. Allerdings kann es hier, ähnlich wie bei den anderen semi-automatischen Auswertungsmethoden auch, dazu kommen, dass falsch positive, helle Bildpunkte (Artefakte, Fettgewebe) durch diese Methode nicht erkannt und damit falsch eingeschätzt werden (38).

Obwohl also die Methode des FWHM theoretisch objektiver als die visuelle Infarktgrößenbestimmung ist und unabhängig vom Untersucher angewendet wer-

den kann, sprechen unsere Ergebnisse nicht für eine generelle Anwendung im klinischen Alltag. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in den Unterschieden zwischen experimentellen Bedingungen und klinischer Routine liegen, innerhalb derer die Datenakquisition der kontrastmittelverstärkten MRT unter evtl. nicht ganz so optimalen Bedingungen stattfindet. Bei der Datengewinnung durch Delayed Enhancement ist die „Nullung“ des normalen myokardialen Signals und damit die Verbesserung des Kontrastes zwischen Nekrose und normalem Myokard von großer Bedeutung. Kann das Signal normalen Myokards nicht optimal unterdrückt werden, können die Signalunterschiede zwischen vital/ avital weniger scharf abgegrenzt sein und eine Auswertung durch FWHM unter Umständen ungenau werden.

Im Bezug auf die interindividuelle Variabilität wurden mit der Methode des FWHM minimal bessere Ergebnisse als mit der manuellen Auswertung oder anderen semi-automatischen Techniken erzielt. Im Vergleich der interindividuellen Variabilitäten zwischen der manuellen Methode und der visuellen Quantifizierungstechnik, konnten mit letzterer etwas bessere Ergebnisse erreicht werden.

In einer weiteren kürzlich veröffentlichten Studie (36, 38) wurde ein computer-gestützter Algorithmus (FACT: Feature Analysis and combined thresholding) zur schnellen und akkuraten Infarktgrößenmessung entwickelt. Grundlage dieses Algorithmus waren manuelle Konturierungen des Endokards und Epikards, die Messungen wurden sowohl nach der Methode des FWHM als auch nach der Methode der Standardabweichungen durchgeführt. Durch Kombination dieser verschiedenen semi-automatischen Techniken innerhalb eines Algorithmus sollte eine Überschätzung der Regionen mit Delayed Enhancement wie sie im Rahmen einzeln angewendeter semi-automatischer Auswertungsmethoden auftreten können, vermieden werden. Falsch positive signalreiche Regionen innerhalb der Endokardgrenzen (durch z. B. Artefakte) sollten ausgeschlossen werden und dunkle Regionen innerhalb des Infarktes (durch mikrovaskuläre Obstruktion) in die Berechnungen mit eingeschlossen werden. Eine Validierung dieses Algorithmus erfolgte durch den Vergleich von in-vivo Messungen und ex-vivo Messungen in einem Tiermodell mit histopathologisch erhobenen Daten. Als Ergebnis wurde eine gute Korrelation zu den histopathologischen Ergebnissen beschrieben, eine geringere Intra- und Interobservervariabilität sowie eine

geringere Überschätzung des Narbengewebes im Vergleich mit der manuellen Konturierung und den anderen semi-automatischen Auswertungsmethoden erzielt. Auch in einer Patientenstudie (n=20) dieser Gruppe konnten die vorhergehenden Ergebnisse bestätigt und damit eine Überschätzung der Infarktgröße durch manuelle Konturierung im Vergleich zum Computeralgorithmus beschrieben werden.

Solche Computeralgorithmen, die die verschiedenen Vorteile und Eigenschaften semi-automatischer Methoden verbinden, könnten in der Zukunft durch weitere Studien an Bedeutung gewinnen. Aber es bleibt abzuwarten, ob dadurch die manuelle Auswertung durch einen geübten Untersucher oder die visuelle semi-automatische Technik ersetzt werden können.

### **Quantifizierung durch 2-6SD**

Um eine akkurate semi-automatische Quantifizierung des Myokardinfarkts vorzunehmen, ist ein Signalintensitäten-Trennwert notwendig, der zwischen Regionen vermehrter Kontrastmittelspeicherung (Delayed Enhancement) und normalem Myokard unterscheidet. Dabei ist es wichtig dass die Festlegung des Signalintensitäten-Trennwertes möglichst objektiv, schnell und reproduzierbar erfolgen kann. Eine weitere Methode ist mit der Addierung von mehreren Standardabweichungen (SD der mittleren SI des normalen Myokards) zur mittleren Signalintensität normalen Myokards gegeben. Die Anzahl der Standardabweichungen die zu einer optimalen relativen Infarktgröße führt, wird allerdings in der Literatur nicht ganz einheitlich dargestellt.

In einigen Tierexperimentellen Studien wurden Myokardareale dann als vermehrt kontrastmittelspeichernd definiert, wenn ihre Signalintensität mehr als +2 SD (5,35) bzw. mehr als +3 SD (6, 2) über der Signalintensität des normalen Myokards lag. Anhand dieser Trennwerte wurde dann die Quantifizierung des nekrotischen Gewebes vorgenommen, und im Vergleich mit histopathologisch erhobenen Daten gute Ergebnisse erzielt (6). Es ist allerdings fraglich, in wie weit die Daten von Tierstudien (2,5,6) auf den Menschen zu übertragen sind, da laut einer anderen Studie (8) beim Menschen, im Vergleich zu Tieren, eine deutlich größere Differenz zwischen Kontrastmittel anreichernden Regionen und normalem Myokard vorliegt

Tatsächlich scheint mit einem Signalintensitäten-Trennwert von 2-3 SD über dem normalem Myokard die Ausdehnung der myokardialen Narbe weit überschätzt zu werden (8, 30, 37), wie in einigen Patientenstudien gezeigt werden konnte. Hier wurden Grenzwerte für Delayed Enhancement von  $>5-6$  SD zur Identifizierung der Nekrose verwendet. Ähnlich einer Studie von Bodarenko et al. (37) wurden in unserer Studie, ausgehend von der mittleren Signalintensität des normalen Myokards, 2-6 SD addiert und jeweils die dadurch ermittelten relativen Infarktgrößen mit denen der manuellen Auswertungsmethode der MRT-Bilder verglichen. Wir gingen ebenfalls von der Hypothese aus, dass ein Trennwert von 2-3 SD zu einer deutlichen Überschätzung der Narbe führt, und um einen möglichst akkuraten Trennwert zu finden, setzten wir Werte zwischen +2 bis +6 SD ein. Dabei konnten keine signifikanten Übereinstimmungen der beiden Methoden gefunden werden, sondern selbst mit einer Signalintensität +6 SD über dem normalen Myokard wird der Anteil des Narbengewebes am gesamten linken Ventrikel um 11% überschätzt. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wird in der Studie von Bodarenko et al. (37) zwar bei 3-4 SD ebenfalls eine Überschätzung der Narbe angegeben, die beste Übereinstimmung im Bezug auf die Narbenausdehnung liegt allerdings bei einer Definition des Hyperenhancements von +5 SD über normalem Myokard.

Ganz vergleichbar sind die Ergebnisse jedoch nicht, da wir als Referenzmethode für den Vergleich die manuelle Konturierung und nicht die visuelle Quantifizierung verwendeten.

Ein Grund für die deutliche Überschätzung der Narbe bei einem Signalintensitäten-Trennwert +6 SD innerhalb unserer Studie ist möglicherweise, dass während der Datenakquisition im Kontrastmittel-MRT das Signal des normalen Myokards unterdrückt wird, um den Kontrast zwischen KM speicherndem und nicht speicherndem Gewebe zu erhöhen („nullen“). Dadurch ist der Kontrast in Regionen normalen Myokards so niedrig, dass Bereiche mit lediglich geringer Steigerung der SI fälschlicherweise als Teil der Narbe interpretiert werden könnten (30). Das Problem der mittleren Graustufen zwischen Hyper- und Hypoenhancement wurde weiter oben bereits als mögliche Fehlerquelle der manuellen Auswertungen beschrieben, kann aber durch die semi-automatische Methode der SD ebenfalls nicht sicher ausgeschlossen werden.

Aus diesen Ausführungen folgt jedoch, dass laut unseren Ergebnissen mit dieser semi-automatischen Methode keine allgemeine Definition für kontrastmittelspeichernde Regionen gefunden werden kann, und sie somit auch nicht zur genauen und objektiven Quantifizierung der Infarktgröße eingesetzt werden kann.

## 7 Studienlimitationen

Nicht nur bei der Datenakquisition durch MRT, sondern auch bei der Datenanalyse spielen verschiedene Faktoren, die Einfluss auf die Ergebnisse nehmen können eine Rolle:

In der **kontrastmittelverstärkten MRT** kommen Regionen vermehrter KM-Speicherung zur Darstellung, welches Bereiche sind in denen eine Nekrose vorliegt. Daher mag ein MRT weniger verlässlich sein, wenn gleichzeitig zu dem ischämischen Ereignis ein weiterer pathologischer Prozess vorliegt, bei dem es zu Nekrosen oder Fibrosierungen kommt (z.B. Hypertrophe Kardiomyopathie, Myokarditis). Des Weiteren kann es in der MRT-Bildgebung zu Artefakten kommen, verursacht durch Bewegungen der Patienten oder schlecht ausgeführte Atemstops. Diese Artefakte können dann später bei der Auswertung fälschlicherweise als Regionen vermehrter Kontrastmittelspeicherung interpretiert werden.

Bei der **manuellen** Infarktgrößenbestimmung kann es zu einer leichten Überschätzung des Infarktbereichs kommen, da Regionen erniedrigter Signalintensität, die innerhalb von Bereichen erhöhter Signalintensität liegen, unter Umständen ebenfalls markiert werden. Ein weiteres Problem stellt eventuell der Einschluss der Perinfarktzone, der eine mittlere Signalintensität aufweist in den Narbenbereich dar, da diese Zone sowohl vitale als auch avitale Myozyten enthalten kann (39). Wichtig in diesem Zusammenhang ist auch die Helligkeitseinstellung des Computerdisplays, an dem die Konturierungen vorgenommen werden (36). Je nach Abstimmung des Displays können solche mittleren Grauzonen besser identifiziert werden.

Bei der **visuellen** Methode stellt vor allem der vom Untersucher eingestellte Signalintensitäten-Trennwert einen subjektiv beeinflussbaren Faktor dar. Auch wenn Inter- und Intraindividuelle Reproduzierbarkeit in unserer Studie sehr hoch sind, so kann letztlich doch nicht ganz ausgeschlossen werden, dass andere Arbeitsgruppen differente Standards bei ihren visuellen Auswertungen verwenden. Außerdem ist bei der semi-automatischen Auswertung möglich, dass kleinere Artefakte in Form von höheren Signalintensität ebenfalls markiert werden.

## 8 Zusammenfassung

Zum **ersten Teil** der Studie lässt sich zusammenfassend sagen, dass mit der kontrastmittelverstärkten MRT eine akkurate Methode zur Bestimmung der relativen Infarktgröße an Patienten mit chronisch ischämischer Kardiomyopathie gegeben ist. Diese Ergebnisse konnten im Vergleich mit der PET als Referenzmethode belegt werden. Damit ist unsere Studie die zweite, in der an einem Patientenkollektiv (n=47) die beiden Untersuchungsmodalitäten MRT und PET im Bezug auf die Infarktgrößenquantifizierung miteinander verglichen wurden, und in der eine exzellente Korrelation nachgewiesen wurde.

Fazit des **zweiten Teils** der Studie ist, dass allgemein mit semi-automatische Techniken eine schnellere und gleichzeitig sowohl akkurate als auch reproduzierbare Infarktgrößenbestimmung möglich ist, jedoch erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Methoden im Hinblick auf ihre Genauigkeit und damit ihre Anwendung im klinischen Alltag bestehen. Dabei stellte sich die visuelle Methode der des FWHM als überlegene und damit genauere Technik der Infarktgrößenbestimmung dar, während im Bezug auf den Zeitaufwand und die Reproduzierbarkeit ähnliche Ergebnisse erzielt wurden. Die Methode der 2-6SD erwies sich in dieser Studie als ungenau und den anderen Methoden deutlich unterlegen, so dass sie sich nicht zur schnellen Bestimmung der relativen Infarktgröße eignet.

Durch die beiden semi-automatischen Methoden FWHM/visuell kann also eine mehr oder weniger akkurate und objektive Einschätzung der relativen Infarktgröße vorgenommen werden. Eine Verbesserung sowie weitere Etablierung dieser semi-automatischen Quantifizierungsmethoden sollte in zukünftigen Studien erfolgen.

## Literaturverzeichnis

- (1) Choi KM, Kim RJ, et al. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long- term improvement in contractile function. *Circulation* 2001; 104:1101-1107
- (2) Hillebrand HB, et al. Early assessment of myocardial salvage by contrast- enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102:1678-1683
- (3) Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117(1):211-21
- (4) Mickleborough LL, et al. Results of revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995; 92(9 Suppl):II73-9
- (5) Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI Delayed Contrast Enhancement to Irreversible Injury, Infarct Age, and Contractile Function. *Circulation* 1999; 100:1992-2002
- (6) 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; 36:1985-91
- (7) Klein C, et al. Assessment of myocardial viability with contrast- enhanced magnetic resonance imaging, Comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:162-167
- (8) Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast- enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343:1445-53
- (9) Amado LC, Gerber BL, Gupta SN, et al. Accurate and Objective Infarct Sizing by Contrast- Enhanced Magnetic Resonance Imaging in a Canine Myocardial Infarction Model. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:2383-9
- (10) Reimer KA, et al. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. *Circulation* 1977; 56:786-794
- (11) Braunwald E, Pfeffer MA, et al. Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Am J Cardiol* 1991; 68(14): 1D-6D

- (12) Stegger L, Hoffmeier AN, Schafers KP, et al. Accurate non-invasive measurement of infarct size in mice with high- resolution PET. *J Nucl Med* 2006; 47:1837-1844
- (13) Marshall RC, et al. Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron emission tomography, F-labelled fluorodeoxyglucose and N-13-ammonia. *Circulation*. 1983; 67:766-778
- (14) Bax JJ, et al. 18-Fluorodeoxyglucose imaging with positron emission tomography and single photon emission computed tomography: cardiac applications. *Semin Nucl Med* 2000; 30:281-98.
- (15) Knuuti MJ, Yki-Jarvinen H, Voipio-Pulkki LM, et al. Enhancement of myocardial [fluorine-18] fluorodeoxyglucose uptake by a nicotinic acid derivative. *J Nucl Med* 1994; 35:989-98
- (16) Knuuti J, Schelbert HR, Bax JJ. The need for standardisation of cardiac FDG PET imaging in the evaluation of myocardial viability in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Eur J Nucl Med* 2002; 29:1257-1266
- (17) Inoue N, et al. Reverse perfusion-metabolism mismatch predicts good prognosis in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circ J* 2007; 71: 126-131
- (18) Allman KC, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39:1151-1158
- (19) Mahrholdt H, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *European Heart Journal* (2005) 26; 1461-1474
- (20) Kim RJ, et al. 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): 3318-26
- (21) Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, et al. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation* 1995; 92:1902-10
- (22) Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, et al. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentration after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* 2002; 105:224-229

- (23) Sandstede JJ, et al. Analysis of first-pass and delayed contrast-enhancement patterns of dysfunctional myocardium on MR imaging: Use in the prediction of myocardial viability. *AJR* 2000; 174:1737-1740
- (24) Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001; 218:215-223
- (25) Schwartzman PR, et al. Nonstress delayed- enhancement magnetic resonance imaging of the myocardium predicts improvement of function after revascularization for chronic ischemic heart disease with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 146:535-41
- (26) Kühl HP, Lipke CS, Krombach GA, et al. Assessment of reversible myocardial dysfunction in chronic ischemic heart disease: comparison of contrast- enhanced cardiovascular magnetic resonance and a combined positron emission tomography- single photon emission computed tomography imaging protocol. *Eur Heart J* 2006; 27:846-53
- (27) Klaas P. Pruessmann et al. SENSE: Sensitivity encoding for fast MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 42:952-962 (1999)
- (28) Koch KC, Schaefer WM, Liehn EA, et al. Effect of catheter-based transendocardial delivery of stroma cell-derived factor 1alpha on left ventricular function and perfusion in a porcine model of myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 2006; 101:69-77
- (29) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307-10
- (30) Beek AM, et al. Delayed contrast- enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:895-901
- (31) Knuesel PR, Nanz D, et al. Characterization of Dysfunctional Myocardium by Positronen Emissions Tomography and Magnetic Resonance, Relation to Functional Outcome After Revascularization. *Circulation* 2003; 108:1095-1100
- (32) Mahrholdt H, et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast- enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106:2322-2327
- (33) Saeed M, Wendland MF, Masui T, et al. Myocardial infarction: assessment with an intravascular MR contrast medium. Work in progress. *Radiology* 1991; 180:153-60

- (34) Saeed M, Lee RJ, Weber O, et al. Scarred myocardium imposes additional burden on remote viable myocardium despite a reduction in the extent of area with late contrast MR enhancement. *Eur Radiol* 2006; 16:827-36
- (35) Gerber BL, et al. Accuracy of contrast- enhanced magnetic resonance imaging in predicting improvement of regional myocardial function in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106:1083-1089
- (36) Hsu Li-Yueh, et al. Quantitative myocardial infarction on delayed enhancement MRI. Part II: Clinical application of an automated feature analysis and combined thresholding infarct sizing algorithm. *J. Magn. Reson. Imaging* 2006; 23:309-314
- (37) Bodarenko O, et al. Standardizing the definition of hyperenhancement in the quantitative assessment of infarct size and myocardial viability using delayed contrast- enhanced CMR. *Taylor & Francis Inc.* 2005; 1097-6647
- (38) Hsu Li-Yueh, et al. Quantitative myocardial infarction on delayed enhancement MRI. Part I: Animal validation of an automated feature analysis and combined thresholding infarct sizing algorithm. *J. Magn. Reson. Imaging* 2006; 23:298-308
- (39) Saeed M, et al. Magnetic resonance characterization of the peri – infarction zone of reperfused myocardial infarction with necrosis-specific and extracellular non-specific contrast media. *Circulation* 2001; 103(6):871-6

## Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Mechanismen der Kontrastmittelanreicherung im Myokard .....                                                                                    | 16 |
| Abbildung 2: Delayed Enhancement.....                                                                                                                       | 18 |
| Abbildung 3: Vergleich der kontrast-mittelverstärkten MRT mit PET und Segmentierung der Kurzachsenschnitte.....                                             | 24 |
| Abbildung 4: Vergleich der kontrastmittelverstärkten MRT mit der PET. ....                                                                                  | 25 |
| Abbildung 5: Vergleich der manuellen Konturierung mit der visuellen Technik.....                                                                            | 27 |
| Abbildung 6: Kurzachsenschichten im kontrastmittelverstärkten MRT nach visueller Auswertung. ....                                                           | 27 |
| Abbildung 7: Darstellung des Vergleichs relativer Infarktgrößen durch PET und MRT (Validierungsstudie). ....                                                | 30 |
| Abbildung 8: Darstellung des Vergleichs der relativen Infarktgrößen ermittelt durch die manuelle Konturierung und die visuelle Methode.....                 | 32 |
| Abbildung 9: Darstellung des Vergleichs zwischen den Auswertungen mittels manueller Konturierung und nach FWHM-Kriterien.....                               | 33 |
| Abbildung 10: Darstellung der Reproduzierbarkeit semi-automatischer Quantifizierungsmethoden, Vergleich der Ergebnisse zweier unabhängiger Untersucher..... | 35 |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Patientencharakteristika.....                                                                                                            | 21 |
| Tabelle 2: Zusammenfassung der statistischen Auswertungen, Vergleich PET/MRT .....                                                                  | 30 |
| Tabelle 3: Zusammenfassung der statistischen Auswertungen, Vergleich der semi-automatischen Auswertung mit der manuellen Untersuchungsmethode ..... | 31 |
| Tabelle 4: Ergebnistabelle der semi-automatischen Methode der SD. ....                                                                              | 33 |
| Tabelle 5: Vergleich der relativen Infarktgrößen(2-6SD). ....                                                                                       | 34 |
| Tabelle 6: Vergleich der Ergebnisse semi-automatischer Methoden erhoben durch zwei unabhängige Untersucher.....                                     | 34 |
| Tabelle 7: Vergleich der Ergebnisse semi-automatischer Methoden, erhoben durch einen Untersucher zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten. ....        | 34 |

## Abkürzungsverzeichnis

|         |                                                           |
|---------|-----------------------------------------------------------|
| ceMRT   | kontrastmittelverstärkte MRT                              |
| EF      | Ejektionsfraktion                                         |
| FDG-PET | F-18-Fluorodesoxyglukose Positronen Emissions Tomographie |
| FWHM    | Full width at half maximum                                |
| KM      | Kontrastmittel                                            |
| MRT     | Magnet Resonanz Tomographie                               |
| PET     | Positronen Emissions Tomographie                          |
| SD      | Standardabweichung                                        |
| SI      | Signalintensitäten                                        |

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen und mich dabei unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Harald Kühl für die Betreuung und Unterstützung meiner Arbeit. Außerdem danke ich Prof. Dr. med. Dr. rer. medic. Dipl.- Phys. Wolfgang Schäfer für die Zusammenarbeit mit der Klinik für Nuklearmedizin.

## **Erklärung zur Datenaufbewahrung**

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten bei mir:

Elisabeth Johanna Amlung  
Mauerstrasse 33  
52064 Aachen

hinterlegt sind.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Elisabeth Johanna Amlung  
Geburtsname: Schade  
Geburtsdatum: 15.05.1980  
Geburtsort: Dortmund

## Schul- und Hochschulausbildung

1986-1999 Rudolf-Steiner-Schule Dortmund  
04/2000-09/2002 Vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums an der Rheinischen Friedrich- Wilhelms- Universität Bonn  
08/2002 Physikum  
10/2002-04/2007 Klinischer Abschnitt des Medizinstudiums an der RWTH Aachen  
08/2003 1.Staatsexamen  
09/2005 2.Staatsexamen  
05/2007 3.Staatsexamen

## Famulaturen

2003 Gynäkologie: Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke  
2004 Kardiologie: Praxis Dr. Elke Wermuth, Dortmund  
2004 Innere Medizin: Marienhospital, Aachen  
2005 Chirurgie und Anästhesie: Luisenhospital, Aachen

## Praktisches Jahr

02/06-06/06 Gynäkologie: Hospital Lagomaggiore, Mendoza, Argentinien  
06/06-09/06 Innere Medizin: Marienhospital, Aachen  
09/06-01/07 Chirurgie: Marienhospital, Aachen

## Berufliche Erfahrung

06/07-12/07 Tätigkeit als Assistenzärztin im Städtischen Krankenhaus Heinsberg GmbH in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe  
seit 01/2008 Assistenzärztin im St. Marien Hospital Düren-Birkesdorf in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe