

**Untersuchung des intrazellulären Kontrastmittels MnCl_2
zur Darstellung des akuten Myokardinfarktes**

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

vorgelegt von

Kathrin Bellen

aus

Eschweiler

Berichter: Herr Universitätsprofessor
 Dr. med. Rolf Günther

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Malte Kelm

Tag der mündlichen Prüfung: 29. August 2007

Diese Dissertation ist auf den Seiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1 Einleitung	1
2 Aufgabenstellung	4
3 Theoretische Grundlagen	5
3.1 Pathophysiologische Aspekte der myokardialen Ischämie	5
3.1.1 Koronare Atherosklerose	5
3.1.2 Folgen der myokardialen Ischämie	6
3.1.2.1 Myokardiales Stunning	7
3.1.2.2 Hibernierendes Myokard	8
3.1.2.3 Präkonditionierung	8
3.1.2.4 Akuter Myokardinfarkt	9
3.1.2.5 Chronischer Myokardinfarkt	11
3.2 Magnetresonanztomographie	13
3.2.1 Physikalische Grundlagen	13
3.2.1.1 Magnetische Resonanz (MR)	13
3.2.1.2 Relaxation	15
3.2.1.3 Bildkontrast	16
3.2.1.4 Bildentstehung und k-Raum	17
3.2.2 Pulssequenzen	18
3.2.2.1 Spinechosequenz	18
3.2.2.2 Gradientenechosequenz	19
3.2.2.3 Segmentierte Gradientenechosequenz	19
3.2.2.4 Steady-State-Free-Precession-Technik	20
3.2.2.5 Turbospinechosequenz	21
3.2.2.6 Echo-Planar-Imaging (EPI)	22
3.2.2.7 Look-Locker-Sequenz	23
3.2.3 Aufbau eines MRT	23
3.2.3.1 Magnet	23
3.2.3.2 Gradienten	24
3.2.3.3 Hochfrequenzsystem	24
3.2.3.4 Computersystem und Bedienkonsole	25
3.3 Kontrastmittel für die kardiale MRT	25
3.3.1 Wirkmechanismus	25
3.3.1.1 Paramagnetische Kontrastmittel	25
3.3.1.2 Superparamagnetische Kontrastmittel	26
3.3.1.3 Suszeptibilitätskontrastmittel	26

3.3.2	Verteilungsmuster	26
3.3.2.1	Extrazelluläre Kontrastmittel	26
3.3.2.2	Intravaskuläre Kontrastmittel	27
3.3.2.3	Intrazelluläre Kontrastmittel	27
4	Material und Methoden	29
4.1	Versuchstiere	29
4.2	Versuchsprotokoll	29
4.3	Anatomische Planung	30
4.4	MRT-Untersuchung	31
4.5	Quantitative Analyse der MR-Bilder	33
4.6	Statistische Auswertung	33
5	Ergebnisse	35
5.1	Myokardinfarktinduktion	35
5.2	Signalverhalten bei normalen Tieren	35
5.3	Signalverhalten in der Versuchsgruppe	38
5.3.1	Signalverhalten	38
5.3.2	Nativwerte von gesundem Myokard	41
5.3.3	Untersuchung der Vitalität des Myokardgewebes durch $MnCl_2$	42
5.3.3.1	Qualitative Auswertung	42
5.3.3.2	Quantitative Auswertung	42
6	Diskussion	46
6.1	Einführung	46
6.2	Wahl des Tiermodells	47
6.3	Kardiale MR-Bildgebung	48
6.4	Signalverhalten	49
6.4.1	Autochthone Rückenmuskulatur	49
6.4.2	Cavum des linken Ventrikels	50
6.4.3	Gesundes Myokard	50
6.4.4	Infarziertes Myokard	50
6.5	MRT-Studien zur Infarktdiagnostik mittels Mangan	51
6.6	Biologische Eigenschaften und Distribution von $MnCl_2/MnDPDP$	52
6.7	Manganbedingte Toxizität	56
6.8	Neue manganhaltige MRT-Kontrastmittel	60

6.9	Limitationen der Studie	61
6.10	Schlussfolgerung	63
6.11	Ausblick	64
7	Zusammenfassung	67
	Literaturverzeichnis	IV
	Abbildungsverzeichnis	XXI
	Tabellenverzeichnis	XXII
	Danksagung	XXIII
	Lebenslauf	XXIV

1 Einleitung

In westlichen Industrieländern ist die koronare Herzkrankheit (KHK) nach wie vor die häufigste Todesursache. Insbesondere der akute Myokardinfarkt als Komplikation dieser Erkrankung ist derzeit mit einer sehr hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate vergesellschaftet. Allein in Deutschland sterben jährlich mehr als 250.000 Menschen an den Folgen der KHK (1).

Die KHK ist ein multifaktorielles Geschehen, das sich aus genetischen und umweltbedingten Determinanten zusammensetzt. Klassische Risikofaktoren für die Entstehung des Herzinfarktes und der Arteriosklerose sind insbesondere Rauchen, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Stoffwechselerkrankungen, beispielsweise Diabetes mellitus, Adipositas, Bewegungsmangel und Stress. Als Mitverursacher vieler Herzerkrankungen treten zunehmend auch genetische Faktoren in den Fokus, wobei die Vererblichkeit auf 15 bis 20 % geschätzt wird (2).

Die invasive Myokardangiographie stellt in der Diagnostik der KHK das diagnostische Standardverfahren dar. Die derzeit verfügbaren etablierten Methoden zur Diagnose von Ischämien, der Myokardvitalität und der Beurteilung der Herzkranzgefäße sind neben der Koronarangiographie, das Belastungs-EKG gefolgt von Stressechokardiographie, Myokardperfusionsszintigraphie, Single-Photon-Emissions-Computertomographie und Positronen-Emissions-Tomographie (3).

Ein diagnostisches Verfahren, welches eine exakte Beurteilung der myokardialen Vitalität gewährleistet, ist für die Planung und Prognose von Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen von großer klinischer Bedeutung. Es bedarf eines nicht invasiven diagnostischen Verfahrens, das die Gefäßwanddarstellung und die Erfassung der Endothelfunktion optimiert, um die Früherkennung der KHK zu verbessern. Aufgrund einer rasanten technischen Weiterentwicklung im Bereich der Magnetresonanztomographie findet dieses diagnostische Verfahren in der Kardiologie mehr und mehr Anwendung in den letzten Jahren. Gegenüber den bislang in der kardialen Diagnostik etablierten Verfahren bietet die kardiale Magnetresonanztomographie neben der fehlenden Strahlenbelastung den Vorteil einer hohen Sensitivität in der Erkennung von Ischämien und myokardialen Infarkten, bedingt durch eine hochgradige räumliche und zeitliche Auflösung

und einer hohen Reproduzierbarkeit (4). Diese nicht invasive Methode erlaubt die detaillierte anatomische und funktionelle Illustration des Herzens.

Bei der kontrastmittelverstärkten Darstellung von infarziertem Myokard wurde bislang der T_1 -verkürzende Effekt von Gd-DTPA ausgenutzt. Gd-DTPA reichert sich als extrazelluläres Kontrastmittel in den myokardialen Narben an und führt zur Anhebung der Signalintensität in T_1 -gewichteten Sequenzen. Seit einigen Jahren indizieren verschiedene Studien den Einsatz intrazellulärer manganhaltiger Kontrastmittel zur kardialen Diagnostik, dessen Anwendung entsprechend der $^{201}\text{Thallium}$ -Myokardperfusions-szintigraphie (5-7) die Evaluierung myokardialer Funktion und Vitalität verspricht (6, 8-11). Die Idee, das Spurenelement Mangan mit seinen hervorragenden paramagnetischen Eigenschaften in Form von Mn^{2+} -Ionen für die Magnetresonanztomographie einzusetzen ist relativ alt und geht auf Lauterbur et al. zurück (12). Gegenwärtig wird Mangan in Form von Mangafodipir Trisodium (MnDPDP, Teslascan) für die magnetresonanztomographische Bildgebung der Leber und des Pankreas eingesetzt (13). Zahlreiche Experimente stellten folgende bedeutende Wirkmechanismen manganhaltiger MR-Kontrastmittel heraus (8, 11, 14-18):

- die zelluläre Aufnahme extrazellulärer Mn^{2+} -Ionen erfolgt über langsame Calcium-Kanäle vitaler Myozyten,
- lange intrazelluläre Retentionszeit,
- starke T_1 -Relaxation durch intrazelluläre Proteinbindung von Mn^{2+} .

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass kardiovaskuläre Nebenwirkungen den Einsatz manganhaltiger Kontrastmittel, aufgrund möglicher Blockaden spannungsabhängiger L-Typ-Kalziumkanäle, limitieren können (19-21). Demgegenüber demonstrierten aktuelle Studien, dass es sich in vivo ausschließlich um transiente kardiodepressive Erscheinungen handelte (22, 23). Ziel der gegenwärtigen Entwicklung manganhaltiger Kontrastmittel ist es, die wertvollen Eigenschaften des freien Mangans ohne die damit verbundenen kardiotoxischen Risiken vollends zu vereinigen (10, 11, 20).

In Anbetracht der Erkenntnisse zur Prognose und Diagnostik ischämisch bedingter Herzkrankheiten, ist es unerlässlich die myokardiale Infarkt- und Vitalitätsdiagnostik zu verbessern. Neben der konventionellen Koronarangiographie kann die MRT-Untersu-

chung für den Patienten, im Hinblick auf eine ausreichende Erfassung der physiologischen und funktionellen Auswirkungen eines Koronargefäßverschlusses, essentiell sein.

Aufgrund des hohen zu erzielenden Weichteilgewebekontrastes in der MRT, der mannigfaltigen Datenakquisition in beliebigen räumlichen Ebenen, der Erfassung und Bearbeitung komplexer Datensätze, der Möglichkeit der Kombination von Wandbewegungsanalyse, Perfusion, kontrastmittelverstärkter Infarktdarstellung und Morphologie, bietet dieses spezielle nicht invasive Verfahren sehr gute Perspektiven zur Verbesserung der bildgebenden Diagnostik. Die MRT-Untersuchung des Herzens, unterstützt durch ein myokardspezifisches Kontrastmittel, ist wünschenswert im Hinblick auf eine verbesserte Abgrenzung von infarziertem Myokard zu normalem Myokardgewebe.

2 Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorliegenden tierexperimentellen Studie galt es, die Vitalität des Myokards mit Hilfe des intrazellulären Kontrastmittels Mangan (MnCl_2) magnetresonanztomographisch zu untersuchen.

Intrazelluläre Kontrastmittel bestehen aus freien Ionen, deren Aufnahme ins Zellinnere an selektive Membrantransportmechanismen gebunden ist. Das paramagnetische Mn^{2+} -Ion wird über spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle ausschließlich von intakten Myozyten aufgenommen und führt zu einer Verkürzung der T_1 -Relaxivität.

In der vorliegenden Arbeit sollte das Potential des Kontrastmittels MnCl_2 im Hinblick auf die Vitalitätsdiagnostik nach einem akutem Myokardinfarkt evaluiert werden.

Vor diesem Hintergrund, sollte der Frage nachgegangen werden, inwieweit sich nach 45 Minuten Verschluss der linken Koronararterie und zwei Stunden Reperfusion, infarziertes Myokardgewebe von vitalem Gewebe nach Kontrastmittelgabe magnetresonanztomographisch differenzieren lässt.

Unter Anwendung der von Look und Locker eingeführten Sequenz wurden Signalintensitätskurven in funktionsfähigem Myokardgewebe, in der Läsion, in der autochthonen Rückenmuskulatur und im Blut des linken Ventrikels erstellt. Ziel war es, durch deren Analyse Aussagen über den Vitalitätszustand des Myokards zu treffen.

3 Theoretische Grundlagen

3.1 Pathophysiologische Aspekte der myokardialen Ischämie

3.1.1 Koronare Atherosklerose

Nach heutigem Wissensstand beruht die Entstehung der Atherosklerose weitestgehend auf der von Ross bereits 1976 veröffentlichten „Response-to-injury-Hypothese“ (24, 25).

Demzufolge wird das komplexe atherosklerotische Geschehen durch Verletzung der Endothelzellschicht des Gefäßes initiiert. Zu den Ursachen die zu einer derartigen Endothelzellschädigung bzw. -dysfunktion führen, zählt Ross mechanisch, metabolisch, toxisch, immunologisch, bakteriell und viral bedingte Verletzungen (24-26).

Nach H.C. Stary können arteriosklerotische Läsionen der Koronargefäße histomorphologisch in acht Läsionstypen eingeteilt werden. Dieses umfassende Modell beschreibt die charakteristischen Komponenten und pathophysiologischen Mechanismen, die für das komplexe arteriosklerotische Geschehen verantwortlich sind:

- **Typ I:** Im Initialstadium der Arteriosklerose führt die erhöhte endotheliale Permeabilität und Dysfunktion zur Einwanderung von Zellen des Monozyten-Makrophagensystems in die Intima. Mit Hilfe spezifischer Mechanismen (Scavenger-Rezeptor) nehmen sie dort zirkulierendes LDL-Cholesterin aus dem Blutstrom auf und entwickeln sich zu isolierten Schaumzellen. Gleichzeitig migrieren glatte Muskelzellen der Media in die Intima. Ferner produzieren sowohl Endothelzellen als auch Monozyten Wachstumsfaktoren und Zytokine, welche die Proliferation glatter Muskelzellen und extrazellulärer Matrix begünstigen. Diese Pathomechanismen führen zur Vergrößerung der initialen Läsion und langfristig gesehen zur Entwicklung fibroser Plaques (27-29).
- **Typ II:** In diesem Stadium kommt es zur Formierung isolierter Schaumzellen und lipidbeladener glatter Muskelzellen zu sogenannten Fettstreifen („fatty streaks“). Diese Veränderungen sind die ersten makroskopisch sichtbaren arteriosklerotischen Läsionen und können bereits in der ersten Lebensdekade auftreten (27-29).

- **Typ III:** Hier liegt eine intermediäre Läsion vor, die als Präatherom bezeichnet wird. Dieses Stadium bildet die morphologische und chemische Verbindung zwischen Typ II und fortgeschrittener Läsion. Bei der Typ III Läsion ist eine Vermehrung extrazellulärer Lipide in Form isolierter Lipidpools, bei verminderter Kohärenz intimaler glatter Muskelzellen, zu beobachten (28).
- **Typ IV:** Durch zunehmende Akkumulation extrazellulärer Lipide konfluieren kleine Poole zu einem Lipidkern, der wesentlicher Bestandteil des Atheroms ist (27, 28).
- **Typ V:** In diesem Stadium kommt es zur Ausbildung von fibrösem Bindegewebe, welches sich mit dem Lipidkern verbindet und als Fibroatherom (Va) bezeichnet wird. Werden zusätzlich Kalzifizierungsprozesse des Fibroatheroms beobachtet spricht man von einer Typ Vb Läsion. In Typ Vc Läsionen ist die normale Intima durch fibröses Bindegewebe ersetzt. Es sind keine bzw. nur minimale Lipidansammlungen nachweisbar (28).
- **Typ VI:** Thrombohämorrhagische Komplikationen charakterisieren das Stadium VI nach Stary. Neben Ulzerationen bzw. Rupturen der fibrösen Kappe (Typ VIa) können Hämatome bzw. Hämorrhagien (Typ VIb) und Thrombosen (Typ VIc) für die Okklusion einer epikardialen Koronararterie verantwortlich sein. Grundlegende Ursache für Morbidität und Mortalität der Arteriosklerose sind Typ IV und Typ V Läsionen (28, 29).
- **Typ VII:** Dieses Stadium ist durch Mineralisierungsprozesse gekennzeichnet (28, 29).
- **Typ VIII:** Fibröses Bindegewebe dominiert die Läsion (28, 29).

Es ist zu bemerken, dass diese Stadien nicht streng aufeinander folgend ablaufen müssen. Kalzifikationen oder fibröse Gewebsveränderungen können auch in früheren Stadien auftreten (29).

3.1.2 Folgen der myokardialen Ischämie

Myokardiale Ischämien sind auf Fehlregulationen zwischen dem aktuellen Energiebedarf und dem jeweiligen Sauerstoffangebot zurückzuführen und werden durch unzurei-

chende Myokardfunktionen und spezifische metabolische Adaptionsprozesse charakterisiert (6).

Definitionsgemäß können fünf Reaktionsformen des Myokards auf myokardiale Ischämien differenziert werden (Tabelle 3.1):

- myokardiales Stunning,
- hibernierendes Myokard,
- Präkonditionierung,
- akuter Myokardinfarkt,
- chronischer Myokardinfarkt.

3.1.2.1 Myokardiales Stunning

Heyndrickx et al. beschrieben 1975 erstmalig das als myokardiales Stunning bezeichnete Phänomen mittels tierexperimentellen Untersuchungen an Hunden nach kurzem koronaren Arterienverschluss (30). Das myokardiale Stunning stellt einen Zustand von postischämisch funktionssupprimierten, nicht irreversibel geschädigtem und regelrecht perfundiertem Myokard dar (31, 32).

In der Pathogenese des Stunnings wird der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), einhergehend mit Schädigungen der Membranintegrität der Mitochondrien und des sarkoplasmatischen Retikulums, eine bedeutende Rolle zugeschrieben. Daraus resultiert die Störung zahlreicher Ionen-Transport-Mechanismen im Sarkolemm, beispielsweise des Na^+ - Ca^{2+} -Austauschers, der Ca^{2+} ATPase und der Na^+ - K^+ ATPase. Bedingt durch Störungen des intrazellulären Ca^{2+} -Transportes führt zu einem Anstieg des transsarkolemmalen Ca^{2+} -Einstroms und folglich zu einem zellulären Ca^{2+} -Überschuss. Infolgedessen führt die Bildung von ROS im Myokard zu einer verminderten Sensitivität der Myofibrillen auf Ca^{2+} -Ionen und beeinträchtigt demgemäß das kardiale Kontraktionsverhalten (33).

Bolli et al. wiesen nach, dass die vor Reperfusionsbeginn eingeleitete antioxidative Therapie protektive Effekte im Bezug auf die durch myokardiales Stunning hervorgerufenen Schäden aufweist (34, 35).

3.1.2.2 Hibernierendes Myokard

Vitales Gewebe, das bei länger vorbestehender Koronarstenose mit einhergehender chronischen Gewebhypoxie eine chronische Funktionssuppression erleidet, wird als hibernierendes Myokard, also „Myokard im Winterschlaf“ bezeichnet (36).

Ungünstige Perfusionsbedingungen des Myokards führen zu adaptiven Prozessen, mit Hilfe derer eine Restperfusion des Herzmuskels gewährleistet und somit ein schwerer Sauerstoffmangel des Gewebes vermieden wird. Bei erhaltener Vitalität besteht eine reduzierte kontraktile Funktion, ein reduzierter Myokardstoffwechsel und eine verminderte Koronardurchblutung. In Abhängigkeit von der bestehenden Vorschädigung des Gewebes kann nach erfolgreicher Revaskularisationstherapie eine vollständige Wiederherstellung kardialer Funktion bewirkt werden (33).

Schwartz et al. zeigten in einer klinischen Studie, dass trotz adäquater Reperfusion histomorphologische Schäden, wie beispielsweise der Zerfall des Zytoskeletts und einer verstärkten Fibrosierung, bestehen bleiben können (37).

Weitere Untersuchungen wiesen bei hibernierendem Myokard eine Hochregulation der α -Rezeptorendichte und eine Herunterregulation der β -Rezeptorendichte vor. Schlussfolgernd kann die Änderung der Rezeptorendichte in vitalem, hibernierendem Myokard für die kardiale Depression, unter Berücksichtigung einer kontraktilen Reserve, verantwortlich gemacht werden (38).

3.1.2.3 Präkonditionierung

Dieser Begriff geht auf Beobachtungen zurück, die bereits 1986 von Murry et al. anhand eines Kaninchenmodells angestellt worden sind. In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass nach kurzen konditionierenden Ischämien und Reperfusion eine sich anschließende prolongierte Ischämie besser toleriert wird (39). Zahlreiche tierexperimentelle Studien konnten eindrucksvoll belegen, dass kurze Ischämieperioden kardioprotektive Effekte nach sich ziehen, die sich in Form einer Reduktion der Myokardinfarktgröße äußern (40, 41).

Aktuelle Studien belegen, dass Präkonditionierungseffekte auch beim Menschen klinisch relevant sind. Beispielsweise konnte bei Patienten mit vorbestehender Belastungs-

angina, nach akutem Myokardinfarkt, bessere Inhospital-Verläufe beobachtet werden, die sich in Form niedrigerer Komplikationsraten manifestierten (40, 41).

Darüberhinaus ist derzeit die Kardioprotektion mit Hilfe pharmakologischer Präkonditionierung Bestandteil intensiver Forschung. In klinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass u.a. Wirkstoffe wie Adenosin, Adenosin-Rezeptor-Agonisten und Dipyridamol potentielle Mediatoren für die ischämische Präkonditionierung sind (41).

Es bleibt abzuwarten, inwiefern ischämische Perioden und pharmakologische Präkonditionierungen zur Protektion des kardialen Gewebes vor kardialen Eingriffen bzw. Interventionen Anwendung finden.

3.1.2.4 Akuter Myokardinfarkt

Der Herzinfarkt ist ein komplexes Geschehen, bei welchem Endothelzellschäden, Thrombusformationen sowie Vasoregulationen der Herzkranzgefäße für die Pathophysiologie eine wesentliche Rolle spielen.

Das pathologisch-anatomische Korrelat des Myokardinfarktes ist eine irreversible Herzmuskelschädigung infolge einer akuten koronaren Ischämie im Versorgungsgebiet eines der drei Koronargefäße.

Eine Reihe von Risikofaktoren begünstigen die Entstehung koronarer Ischämien. Unter Risikofaktoren erster Ordnung zählen das Rauchen, arterielle Hypertonie, LDL-Cholesterin-Erhöhung, HDL-Cholesterin-Erniedrigung und Diabetes mellitus. Risikofaktoren zweiter Ordnung, welche ebenso eine endotheliale Dysfunktion koronarer Gefäße fördern, sind u.a. Adipositas, Stress, Bewegungsmangel und Hyperfibrinogenämie. In 95% der Fälle ist der Myokardinfarkt im linken Ventrikel lokalisiert, da der rechte Ventrikel eine bessere Kollateralisierung, einen geringeren Sauerstoffverbrauch und eine geringere Wandstärke aufweist (31).

Daher wird zwischen einem Innenschichtinfarkt, der auf das subendokardiale Myokard beschränkt ist, und dem klassischen transmuralen Infarkt, bei dem alle Myokardschichten im betroffenen Gebiet nekrotisch werden, unterschieden.

Beim Innenschichtinfarkt werden multiple Nekroseherde, die unregelmäßig im inneren Drittel der Ventrikelwand verteilt sind, vorgefunden. Typisch ist eine erhebliche stenosierende Atherosklerose in einem oder mehreren der drei Hauptkoronarstämme (42, 43).

Prädilektionsstellen für die Atherosklerose sind die Gefäßaufzweigungen und die konvexen Seiten von gekrümmt verlaufenden Arterien, weil sich dort Strömungswirbel bilden, welche die Endotheldecke einreißen (44). Der Sauerstoffverbrauch ist in der subendokardialen Schicht größer als in der subepikardialen Ebene. Desweiteren nimmt der intramyokardiale Druck bzw. die Wandspannung von epi- nach endokardial zu. Folglich wird entlang dieser Richtung ein immer größerer Teil der Koronarreserve zur Aufrechterhaltung der normalen Perfusion verbraucht. Daraus folgt, dass die subendokardialen Schichten sehr viel empfindlicher gegenüber Ischämien sind (45, 46).

Die Pathogenese des transmuralen Infarktes beruht in der Regel auf einer stenosierenden Atherosklerose der Herzkranzgefäße, die von einer Plaqueruptur überlagert wird (42, 43). Es handelt sich hierbei um eine zunächst chronische, langsam fortschreitende Erkrankung, deren Progression innerhalb kürzester Zeit von subkritischer zu subtotaler Stenose verlaufen kann. Tiefe Plaqueeinrisse oder Ulzerationen exponieren Kollagen, Gewebsfaktoren und andere Gefäßstrukturen, die zu einem persistierenden thrombotischen Verschluss und zu einem Herzinfarkt führen können. Die Dimension der Plättchenablagerung scheint von plötzlichen geometrischen Veränderungen oder dem Ausmaß der Stenose, die nach Plaqueruptur entsteht, abzuhängen (47). Weitere Ursachen für myokardiale Ischämien können neben Gefäßspasmen auch Aortenklappenstenosen, hypertrophe Kardiomyopathien, schwere Anämien und Anomalien der Koronarien sein. Erste irreversible Myokardzellschädigungen treten auf, wenn der koronare Blutfluss unter 20 % der Norm fällt. In dieser Ischämiephase stellt sich der aerobe Energiestoffwechsel auf einen anaeroben Metabolismus um, der eine eingeschränkte Relaxation und eine kontraktile Dysfunktion zur Folge hat. Zugleich führt die Stagnation des Blutflusses zu einer Anhäufung von Stoffwechselprodukten wie NADH, CO₂ und Laktat, die die glykolytische ATP-Bildung einschränken und die Zellmembran, Mitochondrien und das sarkoplasmatische Retikulum schädigen. Diese Prozesse manifestieren sich in Form einer zellulären Schwellung. Kalziumionen strömen unkontrolliert über hyperpermeable Membranen in die Myokardzellen ein und werden von Mitochondrien aufgenommen, wo sie zelluläre Enzyme inhibieren und Proteine denaturieren (48). Zudem zerstören durch Zellschädigungen aktivierte Phospholipasen die Zellmembran der Myokardzellen, sodass intrazytoplasmatische Enzyme wie die Kreatininphosphokinase (CPK) und die Lactatdehydrogenase (LDH) freigesetzt werden. Ferner begünstigt die Phospholipase

die Bildung von Entzündungsmediatoren. Letztendlich kommt es zum Zerfall von Sarkomeren samt Myofibrillen.

Die Nekrose des Myokardareals entwickelt sich zuerst in den subendokardialen Myokardabschnitten und erstreckt sich ohne Therapie oder Kollateralgefäße „wellenförmig“ über den gesamten Herzmuskelquerschnitt und hat nach ca. sechs Stunden ihr endgültiges Ausmaß erreicht (45, 46). Ungefähr vier Stunden nach dem Infarktereignis liegen erste histologisch sichtbare Nekrosen vor. Nach ca. zehn Stunden werden auch makroskopische Zeichen in Form von lehmfarbenen Nekrosen sichtbar. Zwei bis vier Wochen nach Infarktereignis kann histologisch der Beginn einer kapillarreichen Granulationsgewebsbildung nachgewiesen werden.

Jeder Herzinfarkt kann von Komplikationen begleitet werden. Klinisch wichtige Komplikationen sind die akute Linksherzinsuffizienz, Papillarmuskelabrisse mit tödlicher Mitralklappeninsuffizienz und vor allem Herzrhythmusstörungen. Eine nicht regelrechte Organisation der Nekrose kann die Entstehung eines Herzwandaneurysmas fördern, das mit der tödlichen Folge einer Herzbeuteltamponade rupturieren kann. Ferner begünstigt ein Aneurysma die Entstehung parietaler Thromben am Endokard, die eine Emboliequelle darstellen können.

3.1.2.5 Chronischer Myokardinfarkt

Im Gegensatz zum akuten Infarktereignis findet sich im Bereich des chronischen Infarktes, anstelle nekrotischer Myokardzellen mit rupturierten Zellmembranen, fibrozytenhaltiges Narbengewebe. Nach mehr als sechs bis acht Wochen ist die Resorption der Nekrose abgeschlossen. Die Nekrosezone ist nun durch ein kollagenfaserreiches Narbengewebe ersetzt. In diesem Stadium besteht weiterhin eine Gefährdung des Patienten in Abhängigkeit des Ausmaßes bestehender Koronarsklerose, dem Grad der linksventrikulären Funktionsstörung und des Auftretens lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen.

	Pathophysiologie	Ursachen	Folge
„Stunned“ Myokard	Temporäre Minderperfusion	Akuter Koronarverschluss mit rechtzeitiger Reperfusion	Temporäre reversible myokardiale Funktionsstörung mit spontaner Erholung
„Hibernating“ Myokard	Chronische oder repetitive Minderperfusion	Residuale Koronarstenosen, Koronarverschluss mit präformierten Kollateralen	Strukturell intaktes aber funktionell inkompetentes Myokard, potentielle Erholung nach Revaskularisation
Akuter Infarkt	Schwere Minderperfusion (< 20 % der Ruhedurchblutung), fehlende Perfusion	Koronararterienverschluss ohne Kollateralversorgung	Irreversible myokardiale Dysfunktion
Chronischer Infarkt	Entstehung von Narbengewebe 6 bis 8 Wochen nach Infarktereignis	Resorption der Nekrosezone	Irreversible myokardiale Dysfunktion

Tabelle 3.1: Pathophysiologische Aspekte der kardialen Vitalität (31, 32)

3.2 Magnetresonanztomographie

3.2.1 Physikalische Grundlagen

3.2.1.1 Magnetische Resonanz (MR)

Grundlage der MR-Bildgebung ist die bereits 1946 von Felix Bloch und Eduard Purcell nachgewiesene Resonanz von Atomkernen (49, 50). In der medizinischen Diagnostik wird die Bildinformation durch die magnetische Anregung der Wasserstoffatome im Körper gewonnen. Die Gewebe im menschlichen Körper enthalten Wasserstoff in großen Mengen und eignen sich daher besonders gut zur Darstellung. Der Kern des Wasserstoffatoms besteht aus nur einem Teilchen, dem positiv geladenen Proton. Das Proton dreht sich um die eigene Achse (Spin) und erzeugt mittels bewegter elektrischer Ladung ein Magnetfeld ähnlich dem eines Stabmagneten (Abbildung 3.1) (31, 32).

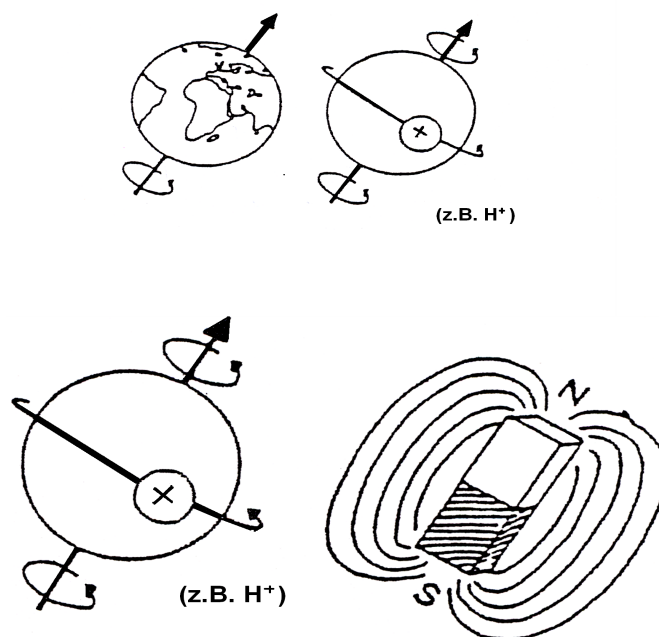


Abbildung 3.1: Spin eines Atomkerns¹

Im Gewebe sind die Magnetfelder rein zufällig und regellos ausgerichtet, so dass nach außen keine Magnetisierung feststellbar ist. Dieser Sachverhalt ändert sich jedoch, wenn ein externes Magnetfeld (B_0) eingestrahlt wird. Die magnetischen Momente rich-

¹ Ein Proton dreht sich ähnlich der Weltkugel um seine eigene Achse. Diese Drehung bezeichnet man als Spin. Die Rotation der elektrischen Ladung ist mit einem schwachen Magnetfeld verbunden, d.h., der Atomkern stellt einen magnetischen Dipol dar.

ten sich entlang des Magnetfeldes aus und präzedieren mit einer festen Frequenz um die Achse des äußeren Magneten (z-Richtung) (Abbildung 3.2).

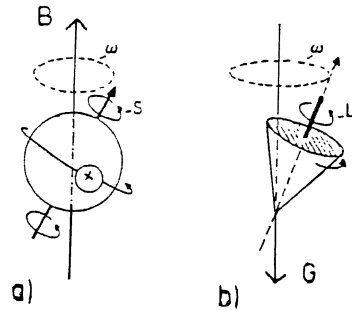


Abbildung 3.2: Präzession der Spins²

Die Präzessionsfrequenz ω_0 der Kerne wird Larmor-Frequenz genannt und durch folgende Gleichung bestimmt:

$$\omega_0 = \gamma * B_0$$

Aus der Formel geht hervor, dass die Präzessionsfrequenz ω_0 durch das äußere Magnetfeld B_0 und durch das für den jeweiligen Atomkern spezifische gyromagnetische Verhältnis γ bestimmt wird. Diese Stoffkonstante beträgt für Wasserstoffprotonen 42,6 MHz/T. Die Orientierung des Magnetfeldes eines Protons erfolgt entweder entlang des äußeren Magnetfeldes, d.h. parallel dazu oder in entgegengesetzter Richtung, d.h. antiparallel. Energetisch bedingt sind die magnetischen Momente der Protonen überwiegend parallel zum äußeren Magnetfeld ausgerichtet. Innerhalb des Magnetfeldes B_0 addieren sich nun die einzelnen Magnete zu der Nettomagnetisierung M_z (Abbildung 3.3). Der Nettomagnetisierungsvektor rotiert mit der Larmor-Frequenz ω_0 um die Achse von B_0 und ist in seiner parallelen Ausrichtung nicht messbar .

Durch die Einstrahlung eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes mit einer Frequenz, die genau der Präzessionsbewegung der Spins entspricht (sog. Resonanzbedingung), wird den Protonen Energie übertragen, die die Auslenkung der Magnetisierung

² a) Protonen mit Spin (S) präzedieren mit einer Präzessionsfrequenz (ω) in einem Magnetfeld (B) um dessen Feldlinien. b) Analogie zu einem Kreisel mit einem Drehimpuls (L) im Gravitationsfeld (G) der Erde.

aus ihrer Gleichgewichtslage bedingt. Der entscheidende Effekt ist, dass die Nettomagnetisierung M_z um 90° in die transversale xy -Ebene kippt. Diese rotierende transversale Magnetisierung induziert in der Empfangsspule eine messbare Spannung, das MR-Signal (31, 32).

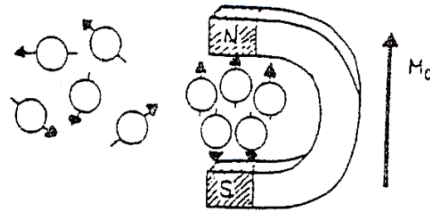


Abbildung 3.3: Nettomagnetisierung M_z

3.2.1.2 Relaxation

Unmittelbar nach der Anregung wird der eingestrahlte Hochfrequenzimpuls abgestellt und die Magnetisierung kehrt in ihren Gleichgewichtszustand entlang des Magnetfeldes B_0 zurück. Dies ist ein als Relaxation bezeichneter Vorgang. Zwei unabhängige Prozesse treten jetzt auf: Die neu erzeugte Transversalmagnetisierung beginnt sich abzubauen, und die Longitudinalmagnetisierung geht auf ihren Ursprungswert zurück. Folglich nimmt das in der Empfangsspule induzierte Signal ab. Die durch Relaxation bedingte Abnahme des MR-Signals wird als FID (freier Induktionszerfall) bezeichnet (31).

Die Abnahme der Transversalmagnetisierung ist auf lokale Inhomogenitäten des Magnetfeldes zurückzuführen. Diese Magnetfeldveränderungen während des Resonanzvorganges werden durch Wechselwirkungen der Protonen untereinander hervorgerufen. Die anfänglich synchron präzedierenden Protonen geraten außer Phase. Dieser Prozess wird als transversale Relaxation (Spin-Spin-Relaxation) bezeichnet und durch die Zeitkonstante T_2 beschrieben. T_2 ist die Zeit, nach der die Transversalmagnetisierung auf 37% des ursprünglichen Wertes abgefallen ist (31, 32).

Zeitlich konstante Inhomogenitäten des Magnetfeldes B_0 bewirken eine zusätzliche Dephasierung, so dass das Signal nicht mit T_2 , sondern rascher mit einer Zeitkonstante T_2^* zerfällt (51). Zusätzliche Inhomogenitäten treten aufgrund unterschiedlicher Suszeptibilität vornehmlich an Gewebegrenzflächen (z.B. Gewebe/Luft) auf.

Ein weiterer Prozess beruht darauf, dass die Protonen Energie an ihre Umgebung abgeben und sich parallel zum äußeren Magnetfeld ausrichten. Die Wiederherstellung der Gleichgewichtslage mit Aufbau eines zum äußeren Magnetfeld B_0 parallel ausgerichteten Magnetvektors wird als longitudinale Relaxation (Spin-Gitter-Relaxation) bezeichnet und durch die Zeitkonstante T_1 charakterisiert. T_1 ist die Zeit, nach der 63% der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung erreicht ist (31, 32). Die T_1 -Zeiten verschiedener Gewebe sind in Tabelle 3.2 dargestellt.

Gewebe	T_1 -Zeit (ms)
Myokard	881
Skelettmuskel	811
Blut	1300

Tabelle 3.2: T_1 -Zeiten verschiedener Gewebe bei 1,5 T (52)

3.2.1.3 Bildkontrast

Der Kontrast im MR-Bild ist abhängig von der T_1 - und T_2 -Relaxation sowie von der Protonendichte (31, 32). Je nach Betonung stellt sich der Gewebe-zu-Gewebe-Kontrast unterschiedlich dar.

Die T_1 - bzw. T_2 -Gewichtung kann durch die Wahl der Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE) bestimmt werden.

Die Repetitionszeit (TR) beschreibt die Zeit, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden Hochfrequenz-Impulsen verstreicht. Erfolgt der Hochfrequenz-Impuls längere Zeit nach dem Ersten, dann hat sich die Longitudinalmagnetisierung vollständig erholt und das empfangene Signal entspricht demjenigen, welches auch schon nach dem ersten HF-Impuls feststellbar war. Folglich fällt die T_1 -Gewichtung gering aus. Wird die TR bei einem Gewebe mit kurzer T_1 -Zeit kurz gewählt, steht bereits ausreichend viel Längsmagnetisierung zur Verfügung, während ein Gewebe mit längerer T_1 -Zeit ein geringes Signal erzeugt. Demgemäß hat eine kurze TR eine starke T_1 -Gewichtung zur Folge.

Gewebe mit kurzen T_1 -Zeiten erscheinen auf T_1 -gewichteten Bildern hell, da sie aufgrund rascher Erholungszeit ein stärkeres Signal abgeben. Gewebe langer T_1 -Zeiten hingegen erscheinen dunkel. Diese relaxieren langsam und geben ein dementsprechend geringeres Signal ab (51).

Die Echozeit (TE) hingegen wird als die Zeit definiert, die von der Anregung bis hin zur Messung des MR-Signals verstreicht. Liegt eine kurze TE vor, so machen sich T_2 -Effekte verschiedener Gewebe aufgrund erst begonnener Relaxation nur geringfügig bemerkbar. Eine kurze TE hat also eine geringe T_2 -Gewichtung zur Folge. Eine lange TE hingegen ruft eine starke T_2 -Gewichtung hervor. Gewebe mit kurzer T_2 -Zeit erscheinen durch Verlust großer Anteile der Signalintensität auf dem MR-Bild dunkel. Indes erscheinen Gewebe mit langen T_2 -Zeiten hell. Sie verfügen über eine hohe Signalintensität (51).

3.2.1.4 Bildentstehung und k-Raum

Um ein Bild zu erzeugen, ist es erforderlich, die durch Anregung erzeugten Signale innerhalb des dreidimensionalen Objektes räumlich zuzuordnen. Dies erfolgt über drei orthogonal zueinander angeordneten Gradienten, die durch Gradientenspulen erzeugt werden (51). Diese Gradientenfelder entsprechen zeitlich und räumlich variablen Magnetfeldern, die das statische magnetische Hauptfeld überlagern. Die Einstrahlung unterschiedlich starker Magnetfelder hat zur Folge, dass Protonen verschiedener Schichten vorübergehend nicht die gleiche Larmor-Frequenz aufweisen. Mit einer definierten Frequenz kann exakt eine entsprechende Schicht des Körpers angeregt werden (31, 32). Die Auswahl der jeweiligen Schichtebene erfolgt mit Hilfe des Schichtselektionsgradienten. Dieser Gradient ermöglicht die Anregung von Protonen einer spezifischen Schicht, da er eine für die in dieser Schicht vorherrschende Präzessionsfrequenz, den spezifischen Hochfrequenzimpuls aufweist. Ferner ist die Schichtdickenbestimmung von zwei Faktoren abhängig. Zum einen kann sie durch Bandbreitenänderungen des Hochfrequenzbereiches moduliert werden und zum anderen beeinflusst die Steilheit des Gradientenfeldes die Dicke der zu untersuchenden Schicht.

Zusätzlich zu dieser Schichtselektion bedarf es einer Ortskodierung in der xy-Ebene, um eindeutig definieren zu können, welcher Anteil der Schicht den entsprechenden Anteil des MR-Signals erzeugt (51).

Für die Auswahl in y-Richtung wird die Phasenkodierung verwendet. Der Phasenkodiergradient wird nach dem Hochfrequenzimpuls kurzzeitig eingeschaltet. Während dieser Zeit weisen die Protonen entlang der y-Achse unterschiedliche Präzessionsfrequenzen auf. Wird dieser Gradient abgeschaltet, kehren die Protonen zu ihrer ursprünglichen Präzessionsfrequenz zurück, mit dem Unterschied, dass die einzelnen Protonen einer Präzessionsfrequenz die Signale phasenversetzt aussenden.

Um jedes einzelne Voxel erfassen zu können, fehlt noch eine Kodierung in x-Richtung. Hierzu wird ein zur x-Richtung orientierter Frequenzkodiergradient eingeschaltet. Dieser bewirkt einen Gradienten der Präzessionsfrequenzen der Protonen und damit unterschiedliche Frequenzen der entsprechenden Signale. Jedes Voxel ist nun durch Frequenz und Phase eindeutig charakterisiert (51).

Die vollständige Erfassung eines Schichtbildes erfordert die Wiederholung der Messungen mit jeweils geänderter Stärke der Phasenkodierung (31, 32). Als Ergebnis erhält man ein Rohdatenbild in Form einer Matrix. Diese Matrix wird im Allgemeinen auch k-Raum genannt. Mit Hilfe von Array-Prozessoren wird ein anatomisch interpretierbares Bild durch eine zweidimensionale Fourier-Transformation berechnet.

3.2.2 Pulssequenzen

Zur Bilderzeugung werden in der Magnetresonanztomographie bestimmte Impulsfolgen verwendet. Pulssequenzen können als Varianten von Amplitude, Zeitdauer und Zeitpunkt der Hochfrequenz- und Gradientenimpulse verstanden werden, die zur Messung eines MR-Bildes verwendet werden. Die Basis aller Pulssequenzen wird durch die Spinecho- und Gradientenechosequenz gebildet. Im Folgenden werden neben diesen Basispulssequenzen besonders die für die kardiale Diagnostik bedeutenden Sequenzen behandelt (31, 32).

3.2.2.1 Spinechosequenz

Die Spinechosequenz ist eine der flexibelsten klinisch einsetzbaren Sequenzen, bei der ein 90° -Impuls gefolgt von einem 180° -Impuls eingestrahlt wird. Der 90° -Impuls kippt die Longitudinalmagnetisierung entlang der z-Richtung in die transversale xy-Ebene. Durch Spin-Spin-Wechselwirkung kommt es zu einer dephasierten Präzessionsbewegung. Ist die erste Hälfte der Echozeit ($TE/2$) verstrichen, so wird ein 180° -Impuls eingestrahlt, der den Dephasierungsprozess umkehrt. Nach der Echozeit TE ist die volle

Rephasierung der Spins vollzogen und das Echo-Signal wird nun an seinem Maximum gemessen. Je nach gewähltem Parameter (TR, TE) können protonengewichtete, T_1 - bzw. T_2 -gewichtete Bilder generiert werden (51).

3.2.2.2 Gradientenechosequenz

Bei der Gradientenecho-Sequenz kommen Anregungsimpulse mit einem Flip-Winkel kleiner als 90° (5° - 60°) zur Anwendung. Im Gegensatz zur Spin-Echo-Sequenz wird das Echosignal ohne den langwierigen 180° -Rephasierungsimpuls erzeugt. Dieser Umstand erlaubt die Wahl wesentlich kürzerer Repetitionszeiten (TR) und resultiert in einer erheblichen Verkürzung der Bildaufnahmezeit.

Das erzeugte Signal zerfällt nach jedem Anregungsimpuls mit T_2^* . Bei der Gradientenecho-Sequenz wird der Kontrast maßgeblich durch den Flipwinkel und die Echozeit (TE) beeinflusst. Lange Echozeiten erzielen T_2^* -Kontraste. Wählt man hingegen kurze Echozeiten, so wird eine T_1 -Gewichtung durch Reduktion des T_2 -Kontrastes erreicht (31, 51).

3.2.2.3 Segmentierte Gradientenechosequenz

Mittels Gradientenechosequenzen können Bilder derselben Schicht zu verschiedenen Zeitpunkten des Herzzyklus aufgenommen werden. Diese können anschließend zur Beurteilung der regionalen und globalen Funktion des linken Ventrikels und zur Messung der Funktionsparameter in Form einer Schleife (Cine) abgespielt werden. Die Akquisition benötigt jedoch eine Zeitspanne, die eine artefaktfreie Darstellung des Herzens nicht erlaubt (53). Um eine hohe Auflösung der Bilder einzelner Herzphasen zu erzielen, ist die Aufnahmezeit pro Phase limitiert (< 50 ms). Mit Hilfe der segmentierten Datenakquisition werden in diesem kurzen Zeitraum einige der notwendigen Linien des k-Raumes, eines mittels EKG-Triggerung definierten Segmentes des Herzzyklus, ausgelesen (53). Die Akquisition wird dann über mehrere Herzzyklen verteilt, so dass für einen definierten Abstand des Herzzyklus jeweils ein Einzelbild entsteht. Dank dieser Segmententeilung konnte die Messzeit der Datenerhebung deutlich herabgesetzt werden, sodass die Akquisition einer Schicht während nur eines Atemstillstandes durchführbar ist. Eine Erhöhung der zeitlichen Auflösung erfolgt mittels Echoteilung. Dieser Bildberechnungsalgorithmus erlaubt die zweimalige Verwendung von k-Raumzeilen benachbarter Phasen, die zu einer zwischen diesen Phasen liegenden weiteren Phase zusam-

mengefasst werden (54). Mittels k-Raum-Segmentation und Echoteilung wird eine zeitliche Auflösung von 30 - 40 ms erzielt (53).

Gradientenechosequenzen erlauben durch einen hohen Kontrast zwischen Blut und Myokard eine gute Abgrenzbarkeit der endokardialen Grenze, da sich das intrakavitäre Blut aufgrund ungesättigter Spins hyperintens im Vergleich zum Myokard darstellt. Dieser Umstand ermöglicht die genaue Beurteilung regionaler Wandbewegungsstörungen und eingeschränkter systolischer Waddickenzunahme nach einem Myokardinfarkt. Vor allem können dank dieser Sequenz linksventrikuläre Parameter (enddiastolisches und endsystolisches Volumen, Ejektionsfraktion, myokardiale Masse) exakt erfasst werden (53).

Ungünstig ist jedoch, dass die Repetitionszeit (TR) relativ lang gewählt sein muss (ca. 8 ms), um den Einstrom ungesättigten Blutes in die Schichtebene zu ermöglichen, da die Verlängerung von TR eine deutliche Verlängerung der Messzeit zur Folge hat. Darüber hinaus führt eine eingeschränkte Herzfunktion nach stattgefundenem Myokardinfarkt zu einer verminderten Darstellung der endokardialen Grenze aufgrund eines stark verlangsamten Blutflusses (54).

3.2.2.4 Steady-State-Free-Precession-Technik

Mittels Einführung der Steady-State-Free-Precession-Technik, die auch als True-FISP (Fast Imaging with Steady State Precession), bFFE (balanced Fast Field Echo) oder FIESTA (Fast Imaging Employing Steady State Acquisition) bezeichnet wird, konnten die Nachteile der Gradientenechosequenz beseitigt werden.

Bei dieser Technik handelt es sich um eine Variante der schnellen Gradientenechosequenz mit $TR < T_2$, welche Spinechos und FID-Echos erzeugt.

Nach Auslesen eines Echos wird die Dephasierung der xy-Magnetisierungskomponente umgekehrt, damit die phasenkohärenten xy-Magnetisierungskomponenten durch den folgenden Hochfrequenzanregungspuls in die z-Ebene zurückgekippt werden. Somit ist die noch bestehende Transversalmagnetisierung vor jedem Hochfrequenzanregungspuls in Phase und führt bei einem hohen Flipwinkel ($50^\circ - 70^\circ$) zu einem maximalen Spinechosignal.

Zugleich wird durch den Hochfrequenzpuls erneut eine Magnetisierung entlang der xy-Ebene erzeugt, die für die nächste Phasenkodierung genutzt wird. Durch die entgegengerichteten Prozesse der Hochfrequenzablenkung zwischen xy-Ebene und z-Ebene stellt sich nach wenigen Wiederholungen ein Gleichgewicht der Magnetisierung ein, wobei der Kontrast durch das Verhältnis von T_2 zu T_1 bestimmt wird.

Bei dieser Technik sind Flüssigkeiten, aufgrund ihres hohen T_2 - T_1 -Verhältnisses, durch eine hohe Signalintensität gekennzeichnet. Der mit dieser schnellen Sequenz erzeugte Kontrast hängt nicht vom Einfluss ungesättigter Protonen bzw. Blut ab und ist daher flussunabhängig. Die SSFP-Sequenz erzielt einen hohen Kontrast zwischen Blut und Myokard und ermöglicht daher Aussagen über die Ventrikelgröße, Kontraktilität und mögliche Einschränkungen der Herzfunktion zu treffen (55). Darüber hinaus können die günstigen Kontrastverhältnisse zur Darstellung der Koronarien genutzt werden.

Durch Verkürzung von Echozeit und Repetitionszeit kann die Akquisitionszeit bei hohem Kontrast und hohem Signal-zu-Rauschen drastisch verkürzt werden.

3.2.2.5 Turbospinechosequenz

Die Turbospinechosequenz stellt eine beschleunigte Variante der Spinechosequenz dar. Hierbei kommen Folgen von 180° -Impulsen pro TR zur Anwendung. Folglich entstehen Serien von Echosignalen unterschiedlicher Phasenkodierung, d.h. pro Anregung können mehrere k-Linien gemessen werden. Nach Messung des Echosignals wird der Effekt des jeweiligen Gradienten rückgängig gemacht, mit dem Ziel, für jedes Echosignal eine andere Phasenkodierung durchzuführen. Hierbei kommt ein Gradient gleicher Stärke und Dauer, aber mit umgekehrtem Vorzeichen, zur Anwendung. Somit werden dephasierende Echosignale wieder rephasiert. Die Bildaufnahmezeit kann im Vergleich zum Spinecho um den Turbofaktor (= Anzahl der 180° -Pulse) reduziert werden.

Die mittels dieser Sequenz erzeugten Kontraste sind mit denen eines Spinechobildes gleicher Echozeit vergleichbar.

Die TSE-Sequenz bietet in Verbindung mit einem Schwarzblutmodell die Möglichkeit der anatomischen und morphologischen Untersuchung des Herzens, beispielsweise zur Aortenwanddarstellung bei Aortendissektion oder zur Diagnostik kardialer Raumforderungen. Sogenannte Schwarzblut-Turbospinecho-Sequenzen weisen eine hervorragende

Bildqualität auf, da sie mittels eines speziellen Vorpulses (zweifacher Inversionspuls) das Blutsignal unterdrücken (31, 32).

3.2.2.6 Echo-Planar-Imaging (EPI)

Das Echo-Planar-Imaging stellt ebenfalls eine Messsequenz zur schnellen MR-Bildgebung dar. Es handelt sich um eine Technik, bei welcher, vergleichbar zur Turbospinechosequenz, nach einem 90° -Anregungspuls eine Reihe von Gradientenechos unterschiedlicher Phasenkodierung (Echotrain) generiert werden. Die Echoerzeugung erfolgt durch den Frequenzkodiergradienten, welcher abwechselnd mit positivem und negativem Vorzeichen geschaltet wird. Die an dem Übergang zwischen De- und Rephasierung entstehenden Gradientenechos werden ausgelesen. Hiermit sind Aufnahmen im Subsekundenbereich möglich (< 100 ms) (56).

Limitierender Faktor stellt der durch Feldinhomogenitäten hervorgerufene Signalabfall mit T_2^* dar. Um Artefakte zu vermeiden, müssen die Gradientenechos in einem limitierten Zeitraum (ca. 50 - 100 ms), der nicht länger als T_2 sein sollte, generiert werden

Bei der Einzelschuss-Technik werden alle k-Raum-Linien nach einem 90° -Anregungspuls bei $TR = \infty$ gemessen. Je länger TE gewählt wird, umso stärker fällt der T_2^* -Kontrast aus. Mittels eines entsprechenden Vorpulses kann ein T_1 -Kontrast erzielt werden. Der Einfluss von T_2 auf den Bildkontrast wird durch eine Spinechosequenz (90° - und 180° -Puls) gesteuert, wobei eine Folge von Gradientenechos (Echotrain) zur Signalerfassung genutzt wird.

Das Multi-Shot-EPI dient der Erzeugung von EPI-Bildern höherer Auflösung. Hierbei kommen mehrfache Anregungen mit kürzeren „Echotrains“ zur Anwendung. Daraus resultiert eine bessere Auflösung bei gleichzeitiger Reduktion der Artefakte. T_1 -Effekte werden durch kurze TR-Zeiten gesteuert, während lange TR-Zeiten zur Auslöschung des T_1 -Effektes führen.

Die EPI-Technik findet u.a. Anwendung in der Bestimmung der myokardialen Perfusion, welche ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Myokardvitalität ist. Diese schnelle Sequenz erlaubt es, die Kontrastmittelbolusverteilung während des „first-pass“ zu verfolgen (53).

3.2.2.7 Look-Locker-Sequenz

Diese spezielle MR-Sequenz wurde 1970 erstmals durch die gleichnamigen Autoren D.C. Look und D.R. Locker beschrieben.

Diese Messsequenz dient der Ermittlung der T_1 -Zeit bei Anwendung eines 180° -Inversion-Recovery-(IR-)Vorpulses gefolgt von einer Serie von Impulsen mit konstant kleinem Flip-Winkel (57).

IR ist eine Methode zur Erzeugung T_1 -gewichteter MR-Bilder. Durch einen 180° -Puls wird der Magnetisierungsvektor aus der z-Plus-Richtung in die z-Minus-Richtung invertiert. Durch T_1 -Relaxation baut sich erneut eine Magnetisierung in z-Plus-Richtung auf, die durch einen 90° -HF-Lese-/Abfragepuls zur Zeit T_1 (Inversionszeit) nach dem Inversionspuls in die xy-Ebene gedreht wird und ein FID-Signal in der Empfängerspule erzeugt (31).

Die resultierenden Signale repräsentieren die Messung entlang der T_1 -Zerfallskurve. Mit Hilfe des Curve-Fit-Models können entsprechend der ermittelten Daten die T_1 -Zeiten für eine Messregion (ROI) kalkuliert werden (10, 58).

3.2.3 Aufbau eines MRT

3.2.3.1 Magnet

Im Folgenden soll genauer auf supraleitende Magnete eingegangen werden, da diese den gängigen Gerätetyp in der radiologischen Diagnostik darstellen.

Der Magnet stellt das Kernstück des MRT dar. Dieser erzeugt ein starkes statisches Magnetfeld B_0 , welches die Spins der Protonen auszurichten und in zwei Energieniveaus aufzuteilen vermag. In der kardiovaskulären MRT-Diagnostik kommen vornehmlich Magnete zum Einsatz, deren Feldstärke zwischen 0,5 und 1,5 Tesla liegt. Supraleitende Magnete bestehen aus stromführenden Spulen, die durch flüssiges Helium auf supraleitende Temperaturen von 4 K heruntergekühlt werden. Die Multifilament-Drähte der Spulen sind mit einer Niobium-Titanium-Legierung versehen, die bei Tieftemperaturen einen Verlust des elektrischen Widerstandes des stromführenden Materials ermöglichen. Es resultiert ein starkes statisches Magnetfeld mit hervorragender Homogenität. Inhomogenitäten des Magnetfeldes, welche schwerwiegende Abweichungen der Präzessionsfrequenz zur Folge haben können, werden mit Hilfe von Metallplatten oder

elektrischen Spulenelementen ausgeglichen. Diese elektrischen und mechanischen Einstellungen werden als „Shimming“ bezeichnet. Durch dieses Vorgehen wird größtmögliche Homogenität des Magnetfeldes erzielt, die für die Bildqualität entscheidend ist.

Einmal eingespeister Strom bleibt auf Grund der Supraleitfähigkeit, die mit einem nahezu vollständigen Verlust des elektrischen Widerstandes einhergeht, lange und mit wenig Verlust bestehen. Eine dauerhafte Kühlung durch flüssiges Helium ist für die Aufrechterhaltung der supraleitenden Eigenschaft unabdingbar. Um große durch Verdampfung bedingte Heliumverluste zu verhindern, wird das Helium mittels Kryogeneratoren auf bis zu 70 K abgekühlt. Somit müssen heutige MR-Tomographen, bei einem Verlust von 0,02 - 0,06 % Helium pro Stunde erst nach ein bis zwei Jahren nachgefüllt werden (31).

Wird ein kleiner Teil des Magneten normalleitend kann es zum sogenannten „Quench“ kommen. Durch plötzliche Erhöhung des elektrischen Widerstandes tritt eine erhebliche Wärmeentwicklung auf, die auf benachbarte Spulenelemente übergreift und dort ebenfalls den Zusammenbruch der supraleitenden Eigenschaft zur Folge hat. Innerhalb kürzester Zeit erfolgt die durch Erwärmung bedingte Verdampfung des flüssigen Heliums, das das System über separat angelegte Leitungen verlassen kann (31).

3.2.3.2 Gradienten

Drei unabhängige Gradientenspulen ermöglichen die Ortskodierung und Schichtauswahl in den drei Raumrichtungen. Die horizontale Richtung wird als z-Achse bezeichnet, „links-rechts“ und „oben-unten“ werden als x- bzw. y-Achse definiert (31). Die von den Spulen erzeugten Magnetfelder sind, verglichen mit dem Hauptmagnetfeld, sehr gering, dennoch vermögen sie das statische Magnetfeld zu verändern.

3.2.3.3 Hochfrequenzsystem

Das Hochfrequenzsystem besteht aus einer kombinierten Sende- und Empfangseinrichtung. Die Protonenanregung erfolgt über Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses. Mit Hilfe von Sende- und Empfangsspulen wird das Feld gemessen, deren Larmorfrequenz bei 1,5 T 63,8 Mhz beträgt.

Ferner gibt es im Gerät weitere Spulensysteme, die der Homogenisierung des lokalen Magnetfeldes dienen. Sie werden als Trimm- oder Shim-Spulen bezeichnet.

3.2.3.4 Computersystem und Bedienkonsole

Das Computersystem steuert und kontrolliert den Betrieb aller Einheiten des Systems, beispielsweise den zeitlichen Wechsel der Gradientenschaltung und der HF-Spulen und dient darüber hinaus der Weiter- und Nachverarbeitung der Daten.

3.3 Kontrastmittel für die kardiale MRT

Die Wirkung der Kontrastmittel beruht im Wesentlichen auf Veränderungen der Parameter T_1 und T_2 und der Protonendichte eines Gewebes. Substanzen, die Relaxationszeiten beeinflussen und Anreicherungen in pathologischen Geweben zeigen, kommen als MR-Kontrastmittel in Betracht. Die derzeit für die kardiale Diagnostik erhältlichen Kontrastmittel sind in Tabelle 3.3 veranschaulicht.

3.3.1 Wirkmechanismus

Kontrastmittel können entsprechend ihres Wirkmechanismus in drei Substanzklassen eingeordnet werden:

- paramagnetische Substanzen,
- superparamagnetische Substanzen,
- Suszeptibilitätskontrastmittel.

3.3.1.1 Paramagnetische Kontrastmittel

Paramagnetische Kontrastmittel besitzen mindestens eine ungepaarte Ladung in ihrer Elektronenhülle. Das magnetische Moment eines Kontrastmittels wird durch die Anzahl ungepaarter Elektronen bestimmt. Durch Dipol-Dipol-Wechselwirkung mit benachbarten Wasserstoffprotonen kommt es zur erheblichen Verkürzung der Relaxationszeiten. Das erste, für die intravenöse Applikation zugelassene MR-Kontrastmittel ist das Gd-DTPA (Magnevist®), ein Element der Lanthaniden. Das Gadoliniumion besitzt mit sieben ungepaarten Elektronen ein starkes magnetisches Moment. Weitere in der MR-Tomographie eingesetzte paramagnetische Substanzen sind Eisen und Mangan, die jeweils über fünf ungepaarte Elektronen verfügen.

3.3.1.2 Superparamagnetische Kontrastmittel

Superparamagnetische Kontrastmittel bestehen aus kristallinen Eisenoxidpartikeln (SPIO = small particles of iron oxide), die mit Polymeren (z.B. Dextran) ummantelt sind. Diese Ummantelung ist bedeutend für die Stabilisierung der Partikel und bestimmt die pharmakokinetischen Eigenschaften. Die in Kristallen organisierten Eisenatome bilden unter dem Einfluss eines äußeren Magnetfeldes sogenannte Domänen, deren Größe abhängig vom Aufbau des Eisenkristallkerns und der organischen Hülle zwischen 10 und 200 nm liegt (31). Der Aufbau einer Domäne bestimmt die Relaxivität superparamagnetischer Kontrastmittel. Aus der kristallinen Anordnung der Partikel ergibt sich eine Vervielfachung des magnetischen Moments.

3.3.1.3 Suszeptibilitätskontrastmittel

Suszeptibilitätskontrastmittel erniedrigen die Signalintensität bei T₂-gewichteten Sequenzen, vornehmlich durch Reduktion der Homogenität des lokalen Magnetfeldes, die mit einer Dephasierung der Wasserstoffprotonen einhergeht. Die magnetische Suszeptibilität beschreibt das Verhältnis zwischen verwendeter Magnetfeldstärke und der durch ungepaarte Elektronen hervorgerufenen Magnetisierung (59).

3.3.2 Verteilungsmuster

Anhand des Verteilungsmusters, das durch die pharmakologischen Eigenschaften eines Kontrastmittels bestimmt wird, werden folgende Substanzklassen differenziert:

- extrazelluläre Kontrastmittel,
- intravaskuläre Kontrastmittel,
- intrazelluläre Kontrastmittel.

3.3.2.1 Extrazelluläre Kontrastmittel

Extrazelluläre Kontrastmittel sind niedermolekulare, wasserlösliche Verbindungen, die aufgrund ihres geringen molekularen Gewichtes (< 1500 Dalton) nach intravenöser Injektion aus dem Intravaskularraum in das Interstitium diffundieren (60, 61). Gd-DTPA ist die Hauptsubstanz magnetresonanztomographisch eingesetzter Kontrastmittel. Nach Injektion verteilt sich Gd-DTPA intravasal und diffundiert daraufhin in den Extravasalarraum. Es handelt sich hierbei um eine paramagnetische Substanz, die aufgrund ihrer

sieben ungepaarten Elektronen, die mit den Wasserstoffprotonen des Körpers interagieren, einen T_1 -verkürzenden Effekt herbeiführt und eine Signalverstärkung zur Folge hat. Das Gadoliniumion (Gd^{3+}) weist toxische Wirkungen auf, die seine feste Bindung in einem hydrophilen Chelatkomplex erforderlich machen. In dieser stabilen Form ist Gd-DTPA sehr gut verträglich.

3.3.2.2 Intravaskuläre Kontrastmittel

Intravaskuläre Kontrastmittel sind höhermolekulare Verbindungen (Molekulargewicht > 50.000 Dalton), die hinsichtlich ihrer globulären Form den Intravaskularraum in gesundem Gewebe nicht verlassen können (7). Diese Substanzklasse hat einige Vorteile vorzuweisen. Aufgrund ihrer langen Plasmahalbwertszeit (> 30 min) entsteht ein längeres Zeitfenster für die MRT. Zudem erzielen intravaskuläre Kontrastmittel durch eine hohe T_1 -Relaxivität gute Dosis-Effektivitätsraten. Ferner kann bei der Bestimmung des myokardialen Blutvolumens und der Perfusion eine hohe Genauigkeit erreicht und die mikrovaskuläre Integrität bzw. Hyperpermeabilität geschädigter Zellen erfasst werden (60).

3.3.2.3 Intrazelluläre Kontrastmittel

In die Klasse der intrazellulären Kontrastmittel sind die freien Ionen des Mangans (Mn^{2+}) einzuordnen. Das paramagnetische Kation führt zu einer Verkürzung der T_1 -Relaxivität. Das Mn^{2+} -Ion ist, in Form von MnDPDP komplexiert, das gegenwärtig einzige klinisch zugelassene intrazelluläre Kontrastmittel (60). Die rasche Aufnahme des Mn^{2+} -Kations erfolgt im Herzen über spannungsabhängige Kalziumkanäle, wo es anschließend in die Mitochondrien akkumuliert und dort maßgeblicher Kofaktor der Superoxiddismutase darstellt (6, 62). Dieser Aufnahmemechanismus ist mit dem in der Positronen-Emissionstomographie eingesetzten $^{201}Thallium$ vergleichbar (5-7, 10).

In gesundem Myokard liegen die Verteilungsvolumina zwischen Plasma und Gewebe unter Gleichgewichtsbedingungen für intrazelluläre Kontrastmittel bei 100% (myokardiales Blutvolumen, Interstitium und Zytosol). Mittels dieses Parameters, der sich in ischämisch geschädigtem oder infarziertem Myokard verändert, können diese Areale magnetresonanztomographisch charakterisiert werden (60).

Verteilungsvolumen	Aktives Atom	Kontrastmittel	Handelsname	Einsatzbereiche
Extrazellularräum	Gadolinium	Gadopentate dimeglumine (Gd-DTPA) Gadodiamide (Gd-DTPA-BMA) Gadoterdol meglumine (Gd-DOTA) Gadoteridol (Gd-DO3) Gadobutrol Gadolinium 1,0 molar	Magnevist (Schering, Berlin) Omniscan (Nycomed Amersham, Oslo) Dotarem (Gubert) ProHance (Bracco) (Schering, Berlin) Gadovist (Schering, Berlin)	1. Vitalitätsdiagnostik nach Myokardinfarkt 2. Perfusionsmessung 3. Angiographie
Intrazellularräum	Mangan	Mangafodipir trisodium	Teslascan (Nycomed Amersham; Oslo)	Funktionsbestimmung
Intravaskularräum 1	Eisen (USPIOs)	NC 100150 Injektion Ferumoxtran (AMI-277) AG_USPIO (BMS 180549) SH U555A	Clariscan (Nycomed Amersham, Oslo) Combidex (Advanced Magnetics) Sinerem (Guerbet) Resovist (Schering, Berlin)	1. Untersuchung der mikrovaskulären Integrität 2. Angiographie
Intravaskularräum 2		MS-325 Gd-DTPA-dextran Gadomer-17 Gd-DTPA-polylysin	Angio-MARK (Schering, Berlin) (Nycomed Amersham, Oslo) (Schering, Berlin) (Schering, Berlin)	
Nekrosespezifisch	Gadolinium	Gadophrin-2	(Schering, Berlin)	Vitalitätsdiagnostik
Endogene MRT-Kontrastmittel	^{23}Na , ^{39}K , Desoxyhämoglobin	Natrium, Kalium, Desoxyhämoglobin		Vitalitätsdiagnostik

Tabelle 3.3: Derzeit erhältliche MR-Kontrastmittel für die kardiale Magnetresonanztomographie (60)

4 Material und Methoden

4.1 Versuchstiere

Die Versuche wurden mit Genehmigung der zuständigen Tierschutzbehörde (Bezirksregierung Köln) entsprechend des Tierschutzgesetzes durchgeführt. In die experimentellen Untersuchungsgruppen wurden neun weibliche Hausschweine mit Körpergewichten zwischen 39 kg und 45 kg eingeschlossen. Vorab wurden vier Versuchstiere ohne akuten Myokardinfarkt untersucht. Im Anschluss erfolgte die magnetresonanztomographische Datenerhebung von sieben Versuchstieren mit akutem, reperfundiertem Myokardinfarkt.

4.2 Versuchsprotokoll

Etwa 24 Stunden vor Beginn der Untersuchungen wurde die Fütterung der Tiere eingestellt. Nach dem Transport in die Angiographie wurden die Tiere in Rückenlage positioniert. Die Eingriffe fanden ausschließlich in Vollnarkose statt. Die Narkoseeinleitung erfolgte durch intramuskuläre Injektion von Atropin (0,05 mg/10kg Körpergewicht), Azaperon (4mg/10kg Körpergewicht) und Ketamin (10mg/10kg Körpergewicht). Zur Aufrechterhaltung der Narkose diente die intravenöse Applikation von Phenobarbital Natrium (1:3 Verdünnung in isotoner Kochsalzlösung, 10mg/kg Körpergewicht initial, und 1-2 mg/kg Körpergewicht nach Bedarf).

Im weiteren Verlauf wurden die Tiere endotracheal intubiert und mit einer Rate von 12 Atemzügen pro Minute mechanisch beatmet. Zur Injektion des Phenobarbital Natrium und des magnetresonanztomographisch eingesetzten Kontrastmittels MnCl_2 wurden zwei intravenöse Zugänge in den Ohrvenen platziert. Zusätzlich wurde den Versuchstieren ein Blasenkatheter gelegt, um einer übermäßigen Harnblasenfüllung während des experimentellen Verlaufes vorzubeugen. Nach lokaler chirurgischer Präparation der Arteria Carotis wurde bei allen Versuchstieren eine 9-F-Carotis-Schleuse (Terumo, Frankfurt, Germany) eingeführt.

Vor Beginn der Herzkatheterisierung erfolgte eine präventive Injektion von 20.000 Einheiten Heparin zur Vermeidung von Gerinnselbildungen. Um Schmerzen während der Infarktinduktion zu reduzieren, wurde zusätzlich eine zweite Dosis Ketamin (10mg/kg Körpergewicht) intramuskulär appliziert.

Die genaue Okklusionslokalisation wurde mit Hilfe der digitalen Angiographie (Angiostar Plus, Siemens, Erlangen) geplant. Anschließend wurde ein 7-F-Führungskatheter (Cook, Bloomington, IN) durch die Arteria Carotis-Schleuse von der rechten Arteria carotis in die Aorta ascendens und von dort in das Ostium der linken Koronararterie vorgeschoben. Die Gefäßdarstellung erfolgte mit Hilfe eines Koronarangiogramms. Diese Aufnahme diente der Planung der Okklusionslokalisation. Im Anschluss wurde ein 0,014-mm Führungsdraht durch den Führungskatheter in die linke Koronararterie vorgeschoben. Ein perkutaner transluminaler koronarer Angioplastieballon-Katheter wurde eingeführt und an einer Stelle unterhalb der ersten Arteria diagonalis aber oberhalb der zweiten Arteria diagonalis positioniert. In Abhängigkeit von der individuellen Gefäßgröße kamen 2 mm-, 3 mm- und 4 mm-Katheter zum Einsatz. Anschließend erfolgte die vorsichtige Dilatation des Ballons. Mit Hilfe einer Kontrollangiographie und der Ableitung typischer EKG-Veränderungen (Erstickungs-T-Welle und ST-Hebung) konnte die vollständige Okklusion des Gefäßes bestätigt werden.

Die Okklusionsdauer für den reperfundierten Infarkt betrug 45 Minuten. Auffällige EKG-Veränderungen wurden überwacht und dokumentiert. Nach Beendigung der Okklusionszeit wurde der Ballon entleert und die zweistündige Reperfusion der LAD durch ein Kontrollangiogramm verfolgt.

Traten während der Infarktinduktion ventrikuläre Fibrillationen auf, wurde sofort mit 360 J defibrilliert werden (Lifepak P9, Medtronic, Minneapolis, MS). Die Elektroden wurden gegen die vordere Brustwand rechtsseitig oberhalb des Sternums und linksseitig unterhalb des Sternums positioniert. Zur Reduzierung des Widerstandes und zur Verhinderung von Hautverbrennungen wurde Ultraschallgel auf die Elektroden aufgetragen. Unmittelbar nach Induktion des Myokardinfarktes wurden die Schweine für die folgenden Untersuchungen von der Angiographie in die Magnetresonanztomographie transportiert.

4.3 Anatomische Planung

In der vorliegenden Studie wurde zur Beurteilung der kardialen Vitalität des linken Ventrikels eine Schichtorientierung in kurzer Achse gewählt. Kurzachsenschnitte bieten den Vorteil Aufnahmen nahezu für den gesamten linken Ventrikel zu liefern, die senk-

recht zum Myokard verlaufen. Dieses Vorgehen ermöglicht die Minimierung des Einflusses von Partialvolumeneffekten.

Es handelt sich bei der Schichtorientierung in kurzer Achse um eine doppelt angulierte Einzelschichtaufnahme. Als Grundlage dienten axiale Übersichtsaufnahmen. Hierbei wurde eine Einzelschicht durch die Mitte der Mitralklappe und den Apex des linken Ventrikels parallel zum Septum ausgerichtet.

Anhand des erzielten Zweikammerblickes, der den linken Ventrikel in seiner maximalen Längsausdehnung erfasst, wurde im nächsten Schritt der Vierkammerblick geplant. Hierfür wurde eine Einzelschicht in Höhe des unteren Drittels der Mitralklappe und durch den Apex cordis angeordnet. Zwei- und Vierkammerblick bieten bedeutende Informationen im Hinblick auf die ventrikuläre Anatomie, Myokardhypertrophie, Klap-penvitien und regionale Bewegungsstörungen.

Der darauf folgende Kurzachsenschnitt wurde anhand von Zwei- und Vierkammerblick geplant, indem die Aufnahmen des linken Ventrikels parallel zur Mitralklappe und senkrecht zum Zwei- und Vierkammerblick erstellt wurden. Der linke Ventrikel wurde somit mit maximal 8 mm dicken Schichten lückenlos und vollständig abgedeckt. Die Planung aller Schichten erfolgte in der Enddiastole, da der linke Ventrikel, im Vergleich zu endsystolischen Aufnahmen, enddiastolisch verlängert ist.

4.4 MRT-Untersuchung

Die Untersuchungen erfolgten an einem 1,5 Tesla MRT (ACS NT; Philips, Best, Niederlande) mit einer Gradientenstärke von 23 mT/m und einer maximalen Anstiegszeit von 200 μ s (Power Trak 6000; Philips).

Die Länge des Untersuchungstunnels betrug 1,61 m und der Durchmesser der Öffnung 60 cm.

Mit Hilfe der Bedienkonsole wurden Systembefehle erteilt. Ferner ermöglichte sie die Betrachtung und Auswertung rekonstruierter Bilder.

Das Computersystem bestand aus einem DEC-Rechner mit VMS- und POSIX-Betriebssystemen, Festplattenlaufwerken und einer magnetooptischen Platte (MOD). Die Festplattenlaufwerke umfassten das Betriebssystem und die verwendete Gyroscan-Software

und dienten der Zwischenspeicherung von Bildern. Die MOD wird zur Langzeitspeicherung von großen Bilddatensätzen genutzt.

In der Herzbildgebung führt die Eigenbewegung des Herzens und die überlagerte Atembewegung zu einer Auslenkung des Herzens, die die räumliche Auflösung stark supprimiert.

Mit dem Ziel die Bildgebung in geeigneter Form mit der Herzbewegung zu synchronisieren erfolgten die magnetresonanztomographischen Untersuchungen unter Ableitung eines stabilen Elektrokardiogramms. Diese Messsynchronisation diente der Unterdrückung von Artefakten durch die Herzbewegung und den Blutfluss. Darüber hinaus erlaubte sie die Darstellung des Herzens zu verschiedenen Zeiten des Herzzyklus. Die EKG-Synchronisation erfolgte in der vorliegenden Studie prospektiv, d.h., die Datenakquisition wurde R-Zacken-getriggert gestartet.

Aufgrund von Veränderungen durch Magnetfeld und Hochfrequenzimpulse ist der diagnostische Charakter eingeschränkt. Lediglich Herzrhythmus und Herzfrequenz konnten verlässlich überwacht werden.

Zur Optimierung der Bildauswertung erfolgte die Datenakquisition in Atemanhaltetechnik. Dazu wurde die Beatmungsmaschine endexpiratorisch gestoppt.

Die Messung der unterschiedlichen T_1 -Zeiten nach zehnminütiger Infusion von 25 $\mu\text{mol/kg}$ MnCl_2 erfolgte unter Anwendung der von Look und Locker eingeführten Sequenz. Folgende Sequenzparameter lagen vor:

- Repetitionszeit ms/Echozeit ms: 2,5/1,25 ms,
- Flip-Winkel: 45° ,
- Beobachtungsfeld: 320 mm^2 ,
- Matrix: 128×128 ,
- Auflösung: $2,5 \text{ mm}^2$.

Nach dem initialen R-Zacken-getriggerten Impuls, wurden fortlaufend Sätze von jeweils 100 Bildern in einem Abstand von 30 ms erstellt. Das Intervall von 30 ms erlaubte eine suffiziente zeitliche Auflösung und bot im Gegensatz zu einem größeren Zeitinter-

vall, beispielsweise 50 ms, die exakte Bestimmung des Nulldurchgangs. Die Erhebung eines Datensatzes von 100 Bildern dauerte 2,56 Minuten.

4.5 Quantitative Analyse der MR-Bilder

Die Messung der T_1 -Zeiten wurde durch den Einsatz spezieller Software in frei wählbaren kreisförmigen Messregion (ROI) durchgeführt. Die ROIs wurden in repräsentative Areale des gesunden Myokards, des Infarktgebietes, ins Zentrum des linken Ventrikels und in die autochthone Rückenmuskulatur gelegt und anschließend in die folgenden Bilder weiterkopiert. Hierbei war es wichtig, Positionsunterschiede aufgrund von Atembewegungen und Herzaktionen manuell zu korrigieren, um sicher zu gehen, dass Signalintensitäten anderer Areale nicht mit einfließen konnten. Die Größe der kreisförmig gewählten ROI konnte in einem weiten Rahmen variiert werden.

Um die Lage einer ROI schnell und besser beurteilen zu können, wurde eine Graphiksoftware eingesetzt, die es ermöglichte, ein Häufigkeitsdiagramm der auftretenden Signalintensitäten in Form eines Kurvenzuges darzustellen.

Die Datenerfassung erfolgte in allen vier Arealen in 15-minütigen Abständen nach Kontrastmittelgabe. Die somit erhaltenen Daten wurden zur Weiterverarbeitung in das Curve-Fit-Modell konvertiert. Die ermittelten T_1 -Zeiten wurden in einem zweidimensionalen Koordinatensystem für den Infarkt, für gesundes Myokard, für das Blut des linken Ventrikels und für die autochthone Rückenmuskulatur aufgetragen. Die Ordinate wurde von der T_1 -Zeit gebildet und die Abszisse von der Zeit in Minuten.

4.6 Statistische Auswertung

Von allen T_1 -Werten wurden die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung angegeben. In den Abbildungen erfolgte die Darstellung der Mittelwerte der T_1 -Zeiten unter Angabe des Standardfehlers.

Eine Univarianzanalyse mit wiederholten Messungen für kontinuierliche Daten im Zeitverlauf erfolgte mittels ANOVA.

Wenn anhand des ANOVA-Tests statistisch signifikante Unterschiede festgestellt wurden, dann wurden die Unterschiede in den Bildgebungsparametern zwischen den Nativwerten und denen nach $MnCl_2$ -Applikation mit dem t-Test für verbundene Stichproben auf Signifikanz geprüft.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ angenommen. Die statistische Analyse wurde mittels der Software SPSS (11,0) durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Myokardinfarktinduktion

Bei den sieben Versuchstieren wurde die Infarktinduktion komplikationslos durchgeführt. Der erfolgreiche Verschluss der Koronararterie wurde anhand eindeutiger EKG-Veränderungen verifiziert, sodass bei allen Tieren von einem sicheren Infarktgeschehen ausgegangen werden konnte.

5.2 Signalverhalten bei normalen Tiere³

Das Signalverhalten des gesunden Myokards ist in Abbildung 5.1 veranschaulicht.

Für das normale Myokard wurde für den Nativwert die T_1 -Zeit $875 \pm 125,83$ ermittelt.

Nach Kontrastmittelinjektion konnte ein rascher Abfall der T_1 -Zeit verzeichnet werden, deren Minimum bereits 15 Minuten nach Kontrastmittelinjektion erreicht wurde. Nachfolgend schloss sich eine Phase mit stetigem Anstieg der T_1 -Zeiten an, so dass sich bis zum Ende des Messzeitraumes, also 150 Minuten nach Kontrastmittelgabe, ein Plateau ausbildete, dessen Maximum unterhalb des Ausgangswertes lag.

Die Durchführung der Varianzanalyse (Repeated measures analysis of variances = ANOVA) zeigte, dass die Messzeit signifikanten Einfluss auf die T_1 -Zeiten hat ($F = 8,496$ $df = 11$, $p < 0,0001$).

Mittels des t-Testes wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ein statistisch signifikanter Abfall der T_1 -Zeit, 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe, nachgewiesen. Bis 120 Minuten nach Kontrastmittelgabe lagen die ermittelten T_1 -Zeiten signifikant unterhalb des Nativwertes.

³ Nach 105 Minuten Messzeit erschwerte sich aus messtechnischen Gründen (Artefakte) die T_1 -Zeit-Erhebung bei zwei Versuchstieren, so dass diese Werte nicht in die Auswertung einfließen konnten.

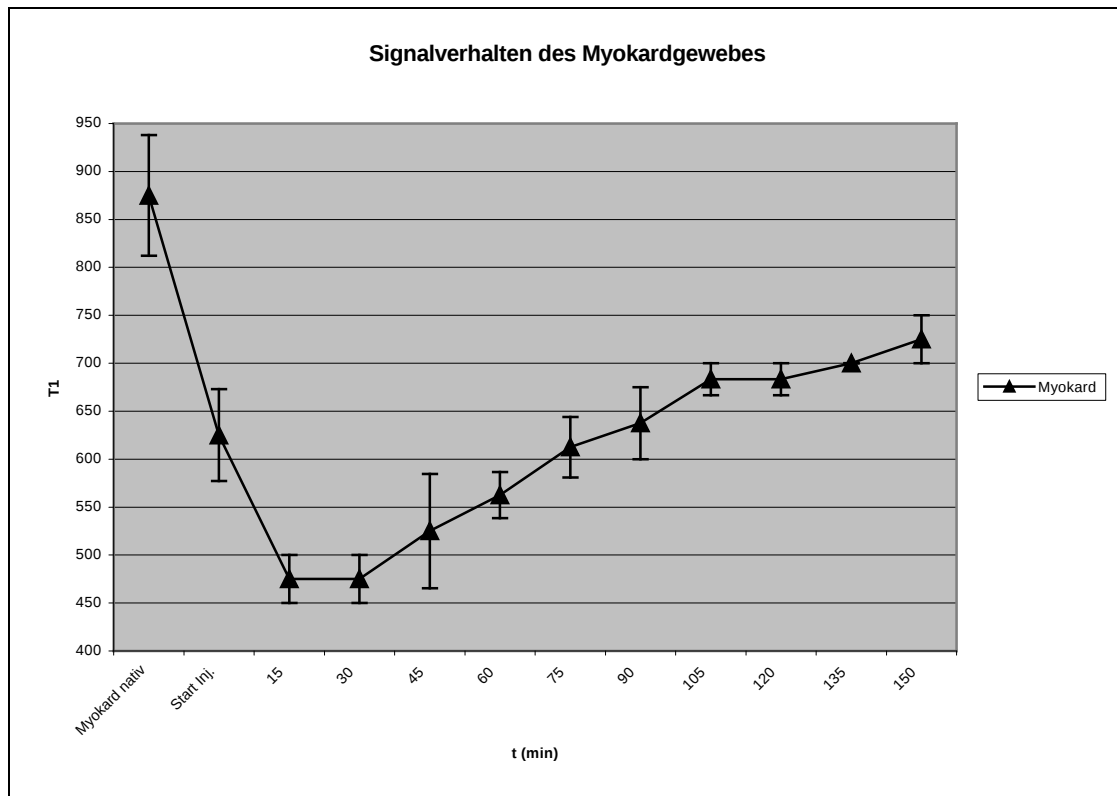


Abbildung 5.1: T_1 -Zeiten des gesunden Myokards

Abbildung 5.2 gibt die Veränderungen des Signalverhaltens des Blutes im linken Ventrikel wieder.

Bereits 15 Minuten nach Gabe des intrazellulären Kontrastmittels konnte ein steiler Abfall der T_1 -Zeit im Blutpool ($562,50 \pm 256,71$) registriert werden, der von einem raschen Wiederanstieg der T_1 -Zeit gefolgt wurde. Nach 150 Minuten hatte sich die maximale T_1 -Zeit bei $2000 \pm 141,42$ eingestellt. Dieser Messwert überschritt den zuvor ermittelten Nativwert ($1462,50 \pm 286,87$)

Die statistische Auswertung konnte mittels ANOVA eine signifikante Veränderung der Messwerte über die Zeit nachweisen ($F = 5,701$, $df = 11$, $p < 0,0001$).

Signifikante Veränderungen der T_1 -Zeiten nach Kontrastmittelgabe konnten bis 30 Minuten nach Injektion nachgewiesen werden. Ab diesem Zeitpunkt näherten sich die Messwerte dem Ausgangswert an. Bis zum Ende der Messzeit überstiegen die Messwerte den Nativwert.

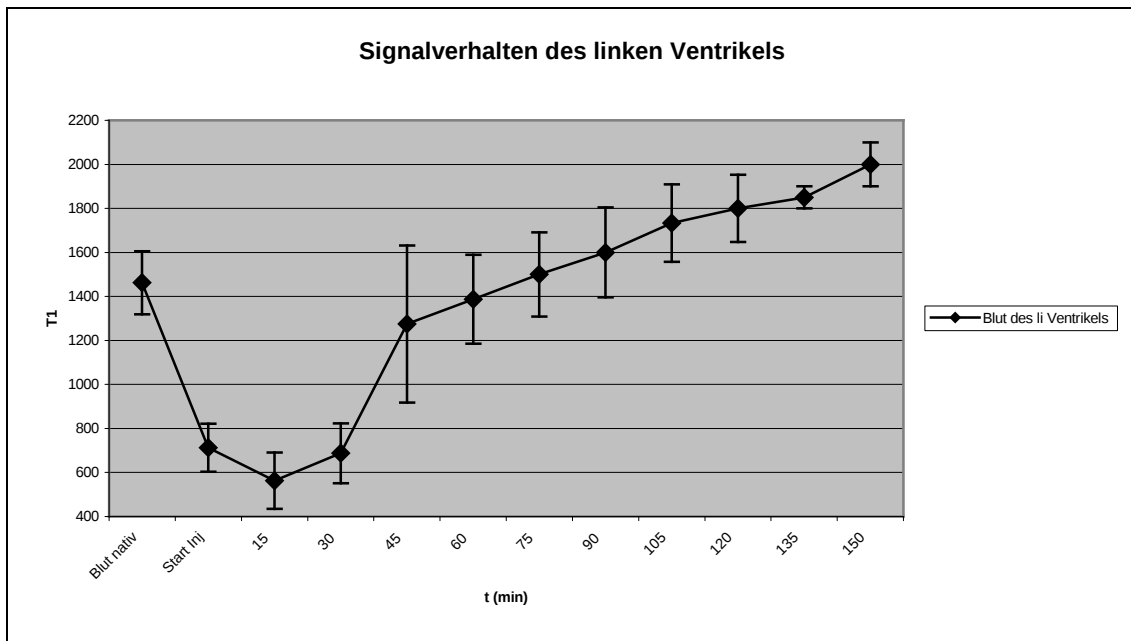


Abbildung 5.2: T_1 -Zeiten des Blutes im linken Ventrikel

Abbildung 5.3 ist zu entnehmen, dass nach Kontrastmittelinjektion im Bereich der autochthonen Rückenmuskulatur keine wesentlichen Veränderungen der Messwerte registriert werden konnten.

Die statistische Auswertung der T_1 -Zeiten der autochthonen Rückenmuskulatur zeigte, dass über die gesamte Messdauer keine signifikanten Signalintensitätsveränderungen aufgetreten sind ($F = 1,063$, $df = 11$, $p < 0,421$).

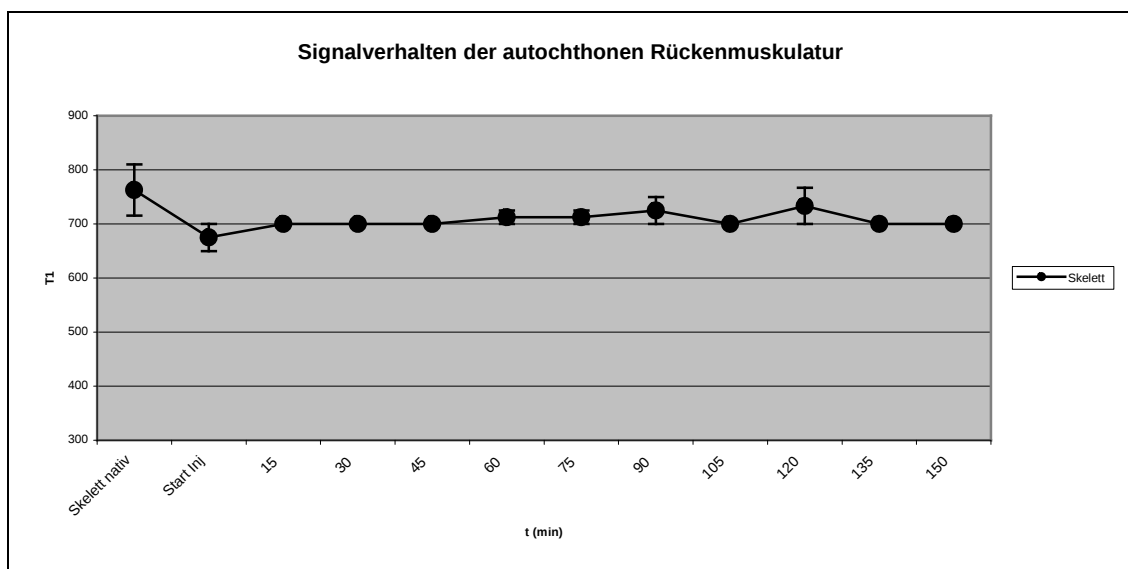


Abbildung 5.3: T_1 -Zeiten der autochthonen Rückenmuskulatur

5.3 Signalverhalten in der Versuchsgruppe⁴

5.3.1 Signalverhalten

Die Ergebnisse des Signalverhaltens des gesunden Myokards sind in Abbildung 5.4 dargestellt.

Im Mittel lag der T_1 -Nativwert des gesunden Myokards bei $891,43 \pm 67,19$. Die Untersuchung des nichtpathologischen Myokardgewebes zeigte bei allen Tieren in den ersten 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe einen steilen homogenen Abfall der T_1 -Zeit auf $581,43 \pm 131,33$. Es folgte daraufhin ein kontinuierlicher langsamer Anstieg der T_1 -Zeit, sodass diese Kurve, 45 Minuten nach Kontrastmittelapplikation, ein Plateau erreichte ($T_1 = 657,14 \pm 88,64$), welches weiterhin geringfügig anstieg. Nach 225 Minuten wurde ein Ebene mit maximalem T_1 -Wert ($T_1 = 722 \pm 28,64$) dokumentiert. Demgemäß wurde der Ausgangswert nicht mehr erreicht.

Die statistische Auswertung mittels ANOVA wies nach, dass sich die Mittelwerte der T_1 -Zeiten über die Zeit signifikant zum 5%-Niveau änderten ($F = 5,120$, $df = 17$, $p < 0,0001$).

Mittels t-Test konnte über den gesamten Messzeitraum ein signifikanter Unterschied zwischen Nativwert und den T_1 -Zeiten nach Kontrastmittelgabe aufgezeigt werden.

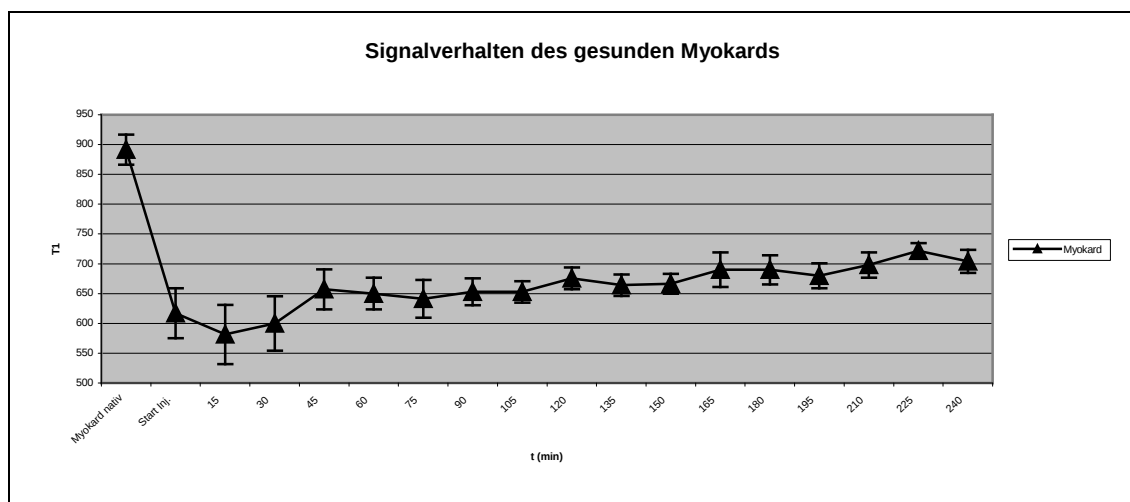


Abbildung 5.4: T_1 -Zeiten des gesunden Myokards

⁴ Nach 150 Minuten Messzeit erschwerte sich aus messtechnischen Gründen (Artefakte) die T_1 -Zeiterhebung bei zwei Versuchstieren, so dass diese Werte nicht mit in die Auswertung einfließen konnten.

Die graphische Darstellung der T_1 -Zeiten im Bereich des infarzierten Myokardgewebes zeigte einen abweichenden Verlauf zu der des gesunden Myokards (Abbildung 5.5).

Der T_1 -Nativwert des infarzierten Myokardgewebes betrug $830 \pm 80,42$. Bereits 15 Minuten nach Kontrastmittelapplikation zeigte sich ein maximaler Abfall der T_1 -Zeit auf $488,57 \pm 121,44$. Im weiteren Verlauf der Kurve präsentierte sich ein homogener Anstieg der T_1 -Werte, deren Maximum 225 Minuten nach Kontrastmittelgabe registriert wurde ($T_1 = 816 \pm 59,41$). Nach 240 Minuten konnte eine Rückkehr der T_1 -Zeit auf den nahezu ursprünglichen Ausgangswert verzeichnet werden.

Mittels ANOVA konnten für das infarzierte Myokard statistisch signifikante Veränderungen der Messwerte über die Zeit nachgewiesen werden ($F = 9,778$, $df = 17$, $p < 0,0001$, Testniveau 95%).

Bis 150 Minuten nach Kontrastmittelgabe wurden bezüglich des Nativwertes statistisch signifikant niedrigere T_1 -Zeiten ermittelt.

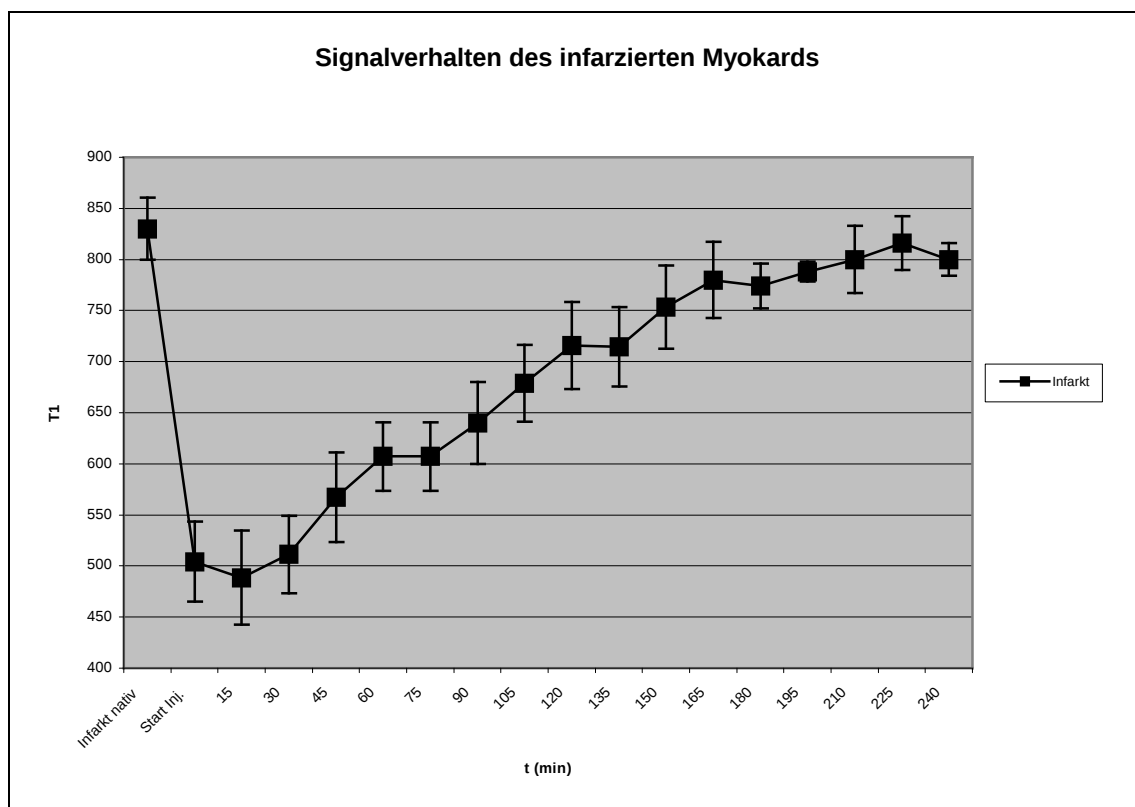


Abbildung 5.5: T_1 -Zeiten des infarzierten Myokards

Der qualitative Kurvenverlauf des Blutes im linken Ventrikel ist in Abbildung 5.6 verdeutlicht.

Die Nativmessung des linken Ventrikels ergab für die T_1 -Zeit den Wert $1532,86 \pm 256,04$.

Schon zu Beginn der Kontrastmittelanflutung fiel die T_1 -Zeit des Blutes im linken Ventrikel signifikant auf $622,14 \pm 155,51$ ab.

Im weiteren Verlauf der Kurve erfolgte ein kontinuierlicher rascher Anstieg der T_1 -Werte. Bei 210 Minuten wurde ein Plateau mit einer maximalen T_1 -Zeit von $1720 \pm 238,75$ erreicht. Hervorzuheben ist, dass der maximal gemessene Wert den Ausgangswert weitgehend überschritt. Weiterhin zeigte der Kurvenverlauf eine deutliche Oszillation der Messwerte.

Auch hier zeigte die Durchführung des ANOVA, dass sich die Mittelwerte der T_1 -Zeiten signifikant über die Zeit ändern ($F = 7,439$, $df = 17$, $p < 0,0001$).

Ausschließlich in den ersten 45 Minuten nach Kontrastmittelgabe unterschieden sich die T_1 -Zeiten signifikant zum Nativwert.

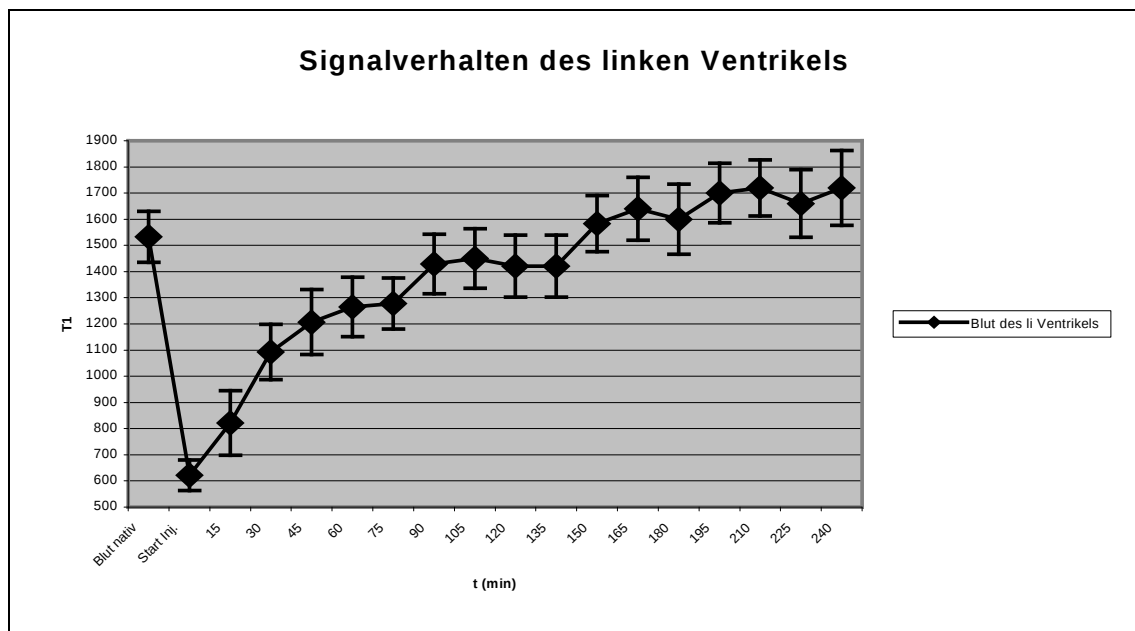


Abbildung 5.6: T_1 - Zeiten des linken Ventrikels

Das Signalverhalten der autochthonen Rückenmuskulatur charakterisiert sich aus der Perfusion des Kontrastmittels und ist in Abbildung 5.7 dargestellt.

Im Bereich der autochthonen Rückenmuskulatur fanden nach Kontrastmittelgabe keine signifikanten Veränderungen der T_1 -Zeiten statt ($F = 0,740$, $df = 17$, $p < 0,752$).

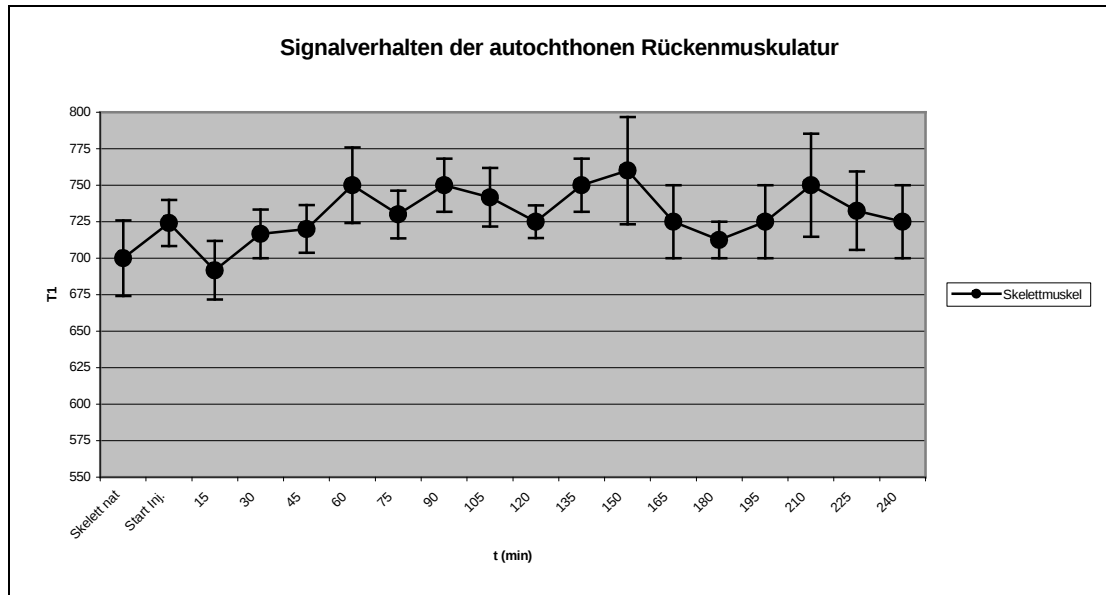


Abbildung 5.7: T_1 -Zeiten der autochthonen Rückenmuskulatur⁵

5.3.2 Nativwerte von gesundem Myokard

Tabelle 5.1 veranschaulicht die Nativwerte des gesunden Myokardgewebes der beiden Versuchstiere, die vorab ohne Infarktinduktion magnetresonanztomographisch untersucht worden sind. Die Gegenüberstellung der Messwerte zeigt, dass der akute Infarkt keinen Einfluss auf den Nativwert des gesunden Myokards nimmt.

Native T_1 -Zeiten (ms)		
	T_1 -Zeit ohne Infarkt	T_1 -Zeit mit Infarkt
Tier 1	900	900
Tier 2	700	750

Tabelle 5.1: Native T_1 -Zeiten des gesunden Myokards

⁵ Aus messtechnischen Gründen konnten die T_1 -Zeiten der autochthonen Rückenmuskulatur ausschließlich für sechs der sieben Versuchstiere in die Auswertung mit einfließen.

5.3.3 Untersuchung der Vitalität des Myokardgewebes durch MnCl_2

5.3.3.1 Qualitative Auswertung

Zur Gewebecharakterisierung und Vitalitätsdiagnostik untersuchten wir die Kontrastmittelanreicherung sowohl im gesunden als auch im infarzierten Myokardareal durch Ermittlung der T_1 -Relaxationszeiten.

Nach Kontrastmittelapplikation konnte bei allen Versuchstieren eine Zunahme des Signals im gesunden und infarzierten Myokard bei anschließend schnellem Kontrastabfall im Blutpool und im infarzierten Areal gezeigt werden. Das manganhaltige Kontrastmittel erlaubte, aufgrund unterschiedlicher Distribution in den verschiedenen Arealen, eine kontrastreiche und genaue Infarktdarstellung (Abbildung 5.9).

5.3.3.2 Quantitative Auswertung

Die gemittelten Kurven beider Areale zeigten zu Beginn einen nahezu parallelen Verlauf. Im geschädigten Areal jedoch konnte ein stärkerer Abfall der T_1 -Zeit beobachtet werden. Im weiteren Verlauf kam es zur Annäherung beider Kurven, so dass bis zur 135. Minute kein signifikanter Unterschied zwischen den T_1 -Zeiten erkennbar war. Ab der 150. Minute konnte im zeitlichen Verlauf ein größerer Anstieg der T_1 -Werte des Infarktes gegenüber dem des gesunden Myokards festgestellt werden.

Hervorzuheben ist, dass die maximal gemessene T_1 -Zeit des infarzierten Gewebes nach Kontrastmittelapplikation nahezu den Nativwert wieder erreichte, während der maximale T_1 -Wert des vitalen Myokards signifikant unter dem des Ausgangswertes blieb.

Ein signifikanter Unterschied des Signalintensitätsanstieges nach Kontrastmittelgabe zwischen gesundem Myokard und infarziertem Myokardgewebe konnte statistisch nachgewiesen werden ($F = 8,80, df = 17, p < 0,0001$, ANOVA).

Mit Hilfe des t-Testes wurden Unterschiede in den T_1 -Zeiten beider Areale auf Signifikanz geprüft. Vor Kontrastmittelgabe konnten keine signifikanten Unterschiede der T_1 -Zeiten zwischen beiden Bereichen nachgewiesen werden. Nach Gabe des intrazellulären Kontrastmittels ließen sich bis zur 45. Minute statistisch signifikant niedrigere Messwerte für das infarzierte Areal nachweisen. In den folgenden 90 Minuten bestanden kei-

ne statistisch signifikanten Unterschiede. Nach 150 Minuten überstiegen die Messwerte des Infarktareals signifikant die T_1 -Zeiten des gesunden Myokards.

Die Abbildungen 5.8 und 5.9 und die Tabelle 5.2 veranschaulichen die qualitative und quantitative Differenzierbarkeit zwischen ischämisch geschädigtem Areal und gesundem Myokard.

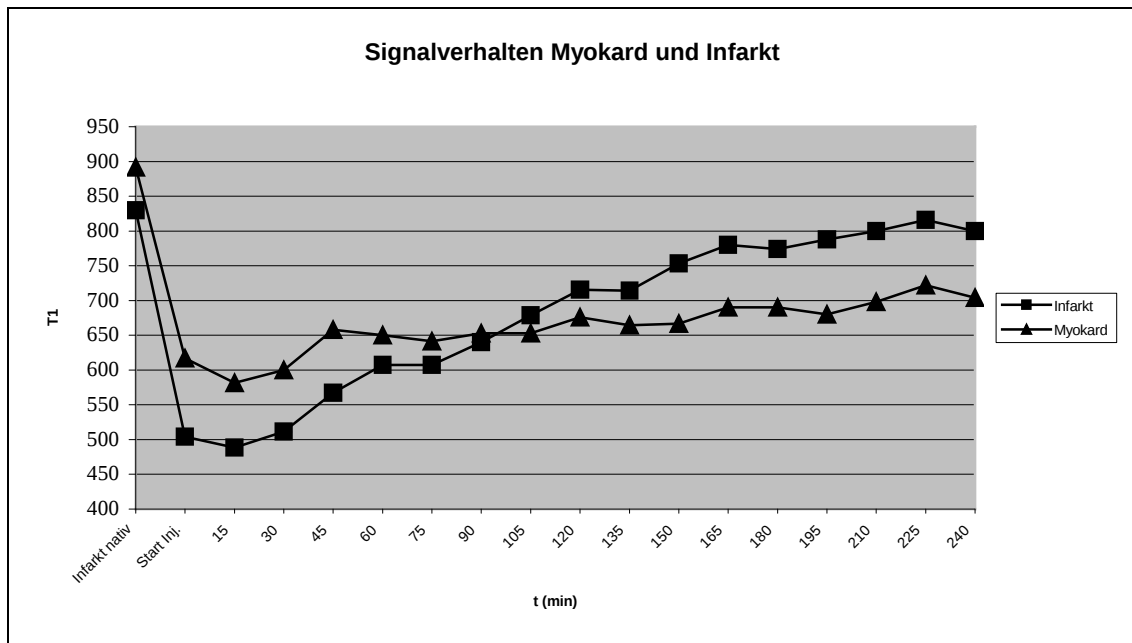


Abbildung 5.8: Gegenüberstellung der T_1 -Zeiten von gesundem und infarziertem Myokard

Longitudinale Relaxationszeiten (ms)		
Zeit nach Injektion	Gesundes Myokard	Infarziertes Myokard
Nativ	891,43±67,19	830,00±80,42
15 Min.	581,43±131,33	488,57±121,44
30 Min.	600,00±120,97	511,43±100,40
45 Min.	657,14±88,64	567,14±115,72
60 Min.	650,00±70,71	607,14±88,64
90 Min.	652,86±59,64	640,00±105,83
120 Min.	675,71±47,91	715,71±112,97
150 Min.	666,67±40,83	753,33±99,33
180 Min.	690,00±54,77	774,00±48,79
210 Min.	698,00±47,65	800,00±73,82
240 Min.	704,00±42,78	800,00±35,36

Tabelle 5.2: Longitudinale Relaxationszeiten des gesunden und infarzierten Myokards vor und nach Injektion von $MnCl_2$

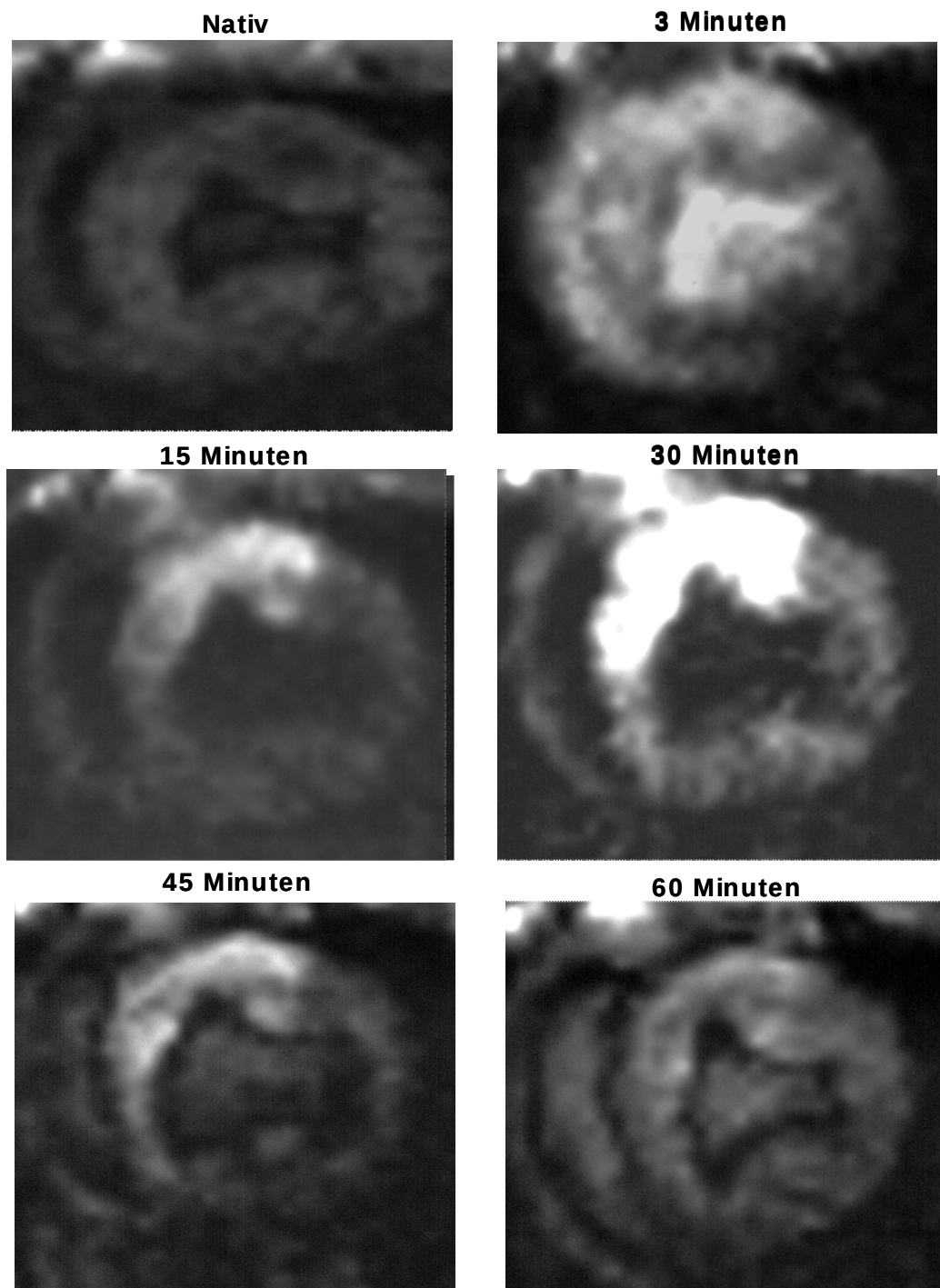


Abbildung 5.9: T_1 gewichtete Aufnahmen des infarzierten Myokards nach 45 Minuten Verschluss der linken Koronararterie und 2 Stunden Reperfusion⁶

⁶ Das ischämisch geschädigte Areal kann auf der nativen Aufnahme nicht vom gesunden Bereich unterschieden werden. Ungefähr 3 Minuten nach Gabe des intrazellulären Kontrastmittels (MnCl_2) ist im geschädigten Areal ein stärkerer Signalintensitätsanstieg als in normalem Myokard zu verzeichnen.

6 Diskussion

6.1 Einführung

In der vorliegenden prospektiven, tierexperimentellen Studie sollte die diagnostische Bedeutung des intrazellulären Kontrastmittels MnCl_2 für die kardiale Magnetresonanztomographie analysiert werden.

Die Vorstellung, das Spurenelement Mangan mit seinen hochpotenten paramagnetischen Eigenschaften zur Kontrastverbesserung in der Bildgebung einzusetzen, geht ursprünglich auf Lauterbur und Mitarbeiter zurück (12). Frühe klinische Studien wiesen nach intravenöser Injektion die Gewebeverteilung von Mangan im Myokard und die Abhängigkeit dieser Verteilung vom regionalen Blutfluss nach (5, 63). Goldman et al. dokumentierten in einer tierexperimentellen Studie nach intravenöser Injektion von Manganchlorid in einer Dosis von 0,05 mmol/kg, 24 Stunden nach experimentell gesetztem Myokardinfarkt die deutliche Abgrenzbarkeit ischämischer Myokardanteile von normal durchblutetem Myokard und die Bestimmbarkeit der Größe des infarzierten Areals (64). Mendonca-Dias et al. verzeichneten vergleichbare Ergebnisse (65). Wolf und Baum konnten 1983 sowohl an Kaninchen als auch Hunden aufzeigen, dass Mangan (MnCl_2) eine deutliche Verkürzung der Relaxationszeiten bei Dosen von 0,01-0,1 mM/kg im Bereich von Leber-, Niere-, Pankreas- und Herzgewebe um ca. 50% hervorruft (21). Weitere Studien konnten belegen, dass Mn^{2+} -Kationen im Gegensatz zu gesundem Myokardgewebe vollständig aus reperfundiertem infarziertem Myokard ausgewaschen werden (66). Diesen experimentellen Studien war jedoch gemeinsam, dass der Einsatz von effektiven Dosen MnCl_2 durch dessen Toxizität am Menschen aufgrund manganinduzierter Kalziumblockade limitiert war (21, 62). Da jedoch Mangan als mögliches paramagnetisches Kontrastmittel für die hepatische Tumordiagnostik besonders geeignet erschien, wurden Komplexe mit Salzbindungen geringerer Toxizität mit dem Ziel erforscht, unter Erhaltung der paramagnetischen Eigenschaften Mangan in einer sicheren und verträglichen Form applizieren zu können (37, 67, 68). Es resultierte die Chelatierung von Mangan mit DPDP zu einem stabilen Komplex. MnDPDP ist somit die erste Manganverbindung, die für die klinische Diagnostik zugelassen wurde.

6.2 Wahl des Tiermodells

Die Güte des Tiermodells ist im Hinblick auf die Übertragbarkeit der tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen bedeutend. In der vorliegenden Studie erfolgten die Untersuchungen an einem „closed chest“ Schweinemodell. Für die Verwendung dieser Spezies sprach die bislang gute Etablierung in tierexperimentellen Infarktstudien (69, 70). Demnach ist eine gute Vergleichbarkeit der vorliegenden Ergebnisse mit ähnlichen Infarktstudien gegeben.

Die hochgradige Güte dieses Tiermodells liegt in der Ähnlichkeit des kardiovaskulären Systems zu dem des Menschen, bezogen auf Größe, Aufbau und Funktionsweise begründet (71). Da bei dieser Spezies funktionstüchtige Kollateralen weitgehend fehlen, hat sich dieses Tiermodell auf den Forschungsgebieten KHK, Myokardinfarkt, Ischämie und Perfusionsänderungen bewährt. Neben Schweinen eignen sich auch Ratten und Katzen für Modelle des akuten Herzinfarktes, da sie, wie der Mensch, über keinen funktionstüchtigen Kollateralkreislauf verfügen (60). Diese Tatsache begünstigt die intensiven Untersuchungen der Kollateralentwicklung nach Koronarokklusion (72). Hunde hingegen eignen sich, aufgrund zahlreicher kollateraler Arterienverbindungen, welche die Induktion eines akuten Infarktes erschweren, nur bedingt für die experimentelle Infarktdiagnostik. Diese Spezies wird vornehmlich zur Untersuchung chronischer Infarktmodelle herangezogen (73).

In einigen tierexperimentellen Studien erfolgte die Infarktinduktion, nach Öffnung des Thorax durch Ligation einer Koronararterie (74, 75). Diese invasive Technik ist jedoch mit zahlreichen Komplikationen vergesellschaftet, die eine hohe Mortalitätsrate zur Folge haben. Zum einen ist der chirurgische Eingriff mit einem zusätzlichen Operationsstress für das Tier verbunden, zum anderen begünstigt die Thorakotomie die Entstehung von Artefakten in der MR-Bildgebung, welche durch den Anstieg der Myokard-Luft-Grenze hervorgerufen werden (76).

Wir entschieden uns im Rahmen dieser Studie aus folgenden Gründen für die „closed chest“ Infarktinduktion mittels koronarer Katheterisierung (76):

- geringe Komplikations- und Mortalitätsrate durch minimalinvasives Vorgehen,
- kurze Präparationszeit zur Katheterplatzierung,

- Möglichkeit der Standardisierung von Okklusionslokalisation und Infarktgröße.

Kroft et al. beschrieben in einer Infarktstudie am Schwein, nach Okklusion der LAD, sich hypointens darstellende Bereiche in der Septumregion (77). Diese Artefaktbildung erlaubte keine exakte Signalintensitätsbestimmung in der auftretenden Region. Diese Problematik konnte in unserer Studie nicht beobachtet werden.

Das vorliegende Infarktmodell repräsentiert die klinische Situation eines akuten Myokardinfarktes. Dem Infarktgeschehen beim Menschen geht in den meisten Fällen eine bereits länger bestehende ischämischen Beeinträchtigung des myokardialen Gewebes voraus, welche auf eine fortschreitende KHK zurückzuführen ist. Aufgrund dessen ist im Infarktbereich beim Menschen eine Randzone zu beobachten, die intermediär geschädigtem Myokardgewebe entspricht (78). Nachteil des hier vorliegenden Infarktmodells ist somit, dass dem Myokardinfarkt keine Flusslimitierung vorausgegangen ist, die eine Randzonenbildung zur Folge hätte.

Schlussfolgernd ist davon auszugehen, dass die mit Hilfe des vorliegenden Tiermodells gewonnen Ergebnisse klinisch relevante Erkenntnisse für die Kardio-MRT im Bereich der Infarktdiagnostik liefern.

6.3 Kardiale MR-Bildgebung

Die optimale MR-Bildgebung des Herzens bedarf eines hohen technischen Aufwandes. Neben einer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung werden zusätzlich schnelle Messequenzen benötigt, um kardiorespiratorisch bedingte Bewegungsartefakte zu vermeiden, unter der die Bildqualität ausgesprochen leidet. Für die schnelle Bildgebung ist die hohe Qualität von Gradientensystemen von großer Bedeutung (53, 79). Die kardiale MR-Tomographie bietet wie kein vergleichbares diagnostisches Verfahren die Möglichkeit, neben einer hohen Auflösung und Reproduzierbarkeit, die vollständige Funktionsanalyse des Herzens in nur einem Untersuchungsdurchgang durchzuführen (80). So belegt eine aktuelle Studie von Plein et al., dass sowohl die Myokardvitalität als auch die kardiale Funktion und Perfusion bei Patienten mit einem Koronarleiden in nur einstündiger Messdauer evaluiert werden kann. Mittels dieses MRT-Untersuchungsprotokolls wurden Bilder mit einer hohen Qualität und Aussagekraft akquiriert (81).

In der vorliegenden Studie erfolgten die Untersuchungen an einem 1,5 Tesla MRT (ACS NT; Philips, Best, Niederlande) mit einer Gradientenstärke von 23 mT/m und einer maximalen Anstiegszeit von 200 μ s (Power Trak 6000; Philips). Die von uns verwandte Look-Locker-Sequenz wies eine Auflösung von 2,5 mm² auf. Diese Messbedingungen entsprachen den Anforderungen an eine gute Herzbildgebung.

6.4 Signalverhalten

Aus der vorliegenden Studie sind folgende bedeutende Ergebnisse hervorzuheben:

- Die maximale Signalintensitätsverstärkung in den Arealen des normalen und infarzierten Myokards erfolgte innerhalb von 15 Minuten nach Injektion. Im infarzierten Myokard konnte nach vierstündiger Messzeit die vollständige Auswaschung des Kontrastmittels aus dem Myokard beobachtet werden, während sich im vitalen Myokard ein Plateau signifikant geringerer T₁-Zeit gegenüber dem Nativwert einstellte. Im Blut des linken Ventrikels resultierte unmittelbar nach Kontrastmittelapplikation ein steiler Abfall der T₁-Zeit, dem ein rapider Anstieg der T₁-Zeiten durch die Auswaschung des Kontrastmittels folgte.
- Das manganhaltige Kontrastmittel MnCl₂, welches eine rasche Anreicherung paramagnetischer Ionen im Myokard gewährleistet, erlaubt nach Injektion einer Dosis von 25 μ mol/kg die magnetresonanztomographische Abgrenzung zwischen normalem und infarzierten Myokard mittels einer von Look und Locker eingeführten Sequenz.
- Die kontrastmittelverstärkten Aufnahmen enthielten Informationen über die Lokalisation und Ausdehnung von irreversibel geschädigten Myokardarealen.
- Die ermittelten Nativwerte entsprachen nahezu den in der Literatur beschriebenen Ausgangswerten (10, 52).

6.4.1 Autochthone Rückenmuskulatur

Die autochthone Rückenmuskulatur zeigte in den Untersuchungen keinen signifikanten Signalitätsanstieg nach Kontrastmittelgabe. Dieser Sachverhalt erklärt sich aus der geringen Perfusion des Skelettmuskels im Ruhezustand und besonders unter Narkosebedingungen. Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen von Kato und Spiller et al.,

die über eine vernachlässigbare Aufnahme manganhaltiger Kontrastmittel in der Skelettmuskulatur berichteten (82, 83). Analoge Beobachtungen machten Saeed et al. nach Einsatz von MnDPDP und Dysprosium-DTPA-bismethylamid, eine Verbindung, die das Signal in T_2 gewichteten Sequenzen abschwächt (38, 84).

6.4.2 Cavum des linken Ventrikels

Der rasche Anstieg der Signalintensität im Cavum des linken Ventrikels wurde von einer ebenso raschen Auswaschung des Kontrastmittels aus dem Blut gefolgt. Es ist zu bemerken, dass die T_1 -Zeiten gegen Ende der Messzeit, entgegen der Erwartung, den im Blut gemessenen Nativwert weitgehend überschritten. Diese Beobachtung weicht von den Ergebnissen Bremerichs et al. und Erikssons et al. ab, die in ihren Studien nach Auswaschung des Kontrastmittels eine Rückkehr der T_1 -Zeit zum Nativwert verzeichnen konnten (6, 85). Begründen lässt sich dieses Ergebnis durch eine unzulängliche Infusion isotonischer Kochsalzlösung während der langen experimentellen Messzeit.

6.4.3 Gesundes Myokard

In der vorliegenden Studie, in welcher Mangan in Form eines Salzes ($MnCl_2$) injiziert wurde, konnte in gesundem Myokard unmittelbar nach Kontrastmittelgabe eine rasche Aufnahme von Manganionen beobachtet werden, die während der Messzeit nur in geringem Maße ausgewaschen wurden. Dieser Sachverhalt entspricht den Ergebnissen aus Studien an Ratten, die eine schnelle und effektive Anreicherung des Kontrastmittels im Gewebe und eine sich anschließende Zurückhaltung der Mn^{2+} -Ionen in vitalen Myozyten beschrieben (8, 10, 30, 86, 87).

6.4.4 Infarziertes Myokard

Bei den sieben Versuchstieren mit reperfundiertem Infarkt konnte nach Injektion von 25 $\mu\text{mol/kg}$ $MnCl_2$ innerhalb der ersten 15 Minuten ein rascher Abfall der T_1 -Zeit auf ein Minimum beobachtet werden. Im weiteren Verlauf der Kurve präsentierte sich jedoch ein homogener Anstieg der T_1 -Werte, deren Maximum 225 Minuten nach Kontrastmittelgabe den Ausgangswert annähernd wieder erreichte. Im reperfundierten infarzierten Myokard erfolgte die Kontrastmittelanreicherung rasch nach Injektion mit einer sich anschließenden vollständigen Auswaschung des Mangans aus dem Gewebe, welche ebenfalls in diversen Studien diskutiert wurde (6, 7, 66).

Es ist davon auszugehen, dass es in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Myokardschädigung zu einer Veränderung in der Ein- und Auswaschphase des Kontrastmittels kommt. Im infarzierten Myokard ist die strukturelle Integrität des Gewebes zerstört. In Folge dessen kommt es zum freien Austausch zwischen intra- und extrazellulären Kompartimenten, der für die rasche Redistribution des Kontrastmittels verantwortlich ist.

6.5 MRT-Studien zur Infarkt Diagnostik mittels Mangan

Die Signalverstärkung im Myokard nach Applikation eines manganhaltigen Kontrastmittels (MnDPDP) geht u.a. aus den Arbeiten von Wendland, Saeed et al. und Pomeroy et al. hervor (37, 38, 67, 88). Saeed verfolgte die Absicht, gerade MnDPDP als MR-Kontrastmittel zur Differenzierung von ischämischen und reperfundierten Infarktarealen während einstündiger Messzeit einzusetzen. Nach intravenöser Injektion von 400 $\mu\text{mol/kg}$ MnDPDP bei Ratten mit experimentell erzeugten Infarktarealen nahm die Signalintensität des gesunden Myokardgewebes zwei Minuten nach Injektion auf 221% der Intensität vor Applikation zu, fiel dann innerhalb von 15 Minuten auf ein Plateau von ca 178% ab. Im reperfundierten Infarktareal konnte eine Zunahme der Signalintensität auf 316% festgestellt werden. Nach 60 Minuten sank die Signalintensität auf 248% ab. Das Signalintensitätsverhalten im Skelettmuskel zeigte hingegen zwei Minuten nach Kontrastmittelgabe einen nur gering ausgeprägten Peak. Die eingesetzte Dosis von 400 $\mu\text{mol/kg}$ MnDPDP war sehr effektiv hinsichtlich der Abgrenzung hypoperfundierter Areale nach Okklusion der Koronararterie (67) und ebenso effektiv in der Differenzierung okklusiver Infarkte von reperfundierten Infarkten (37). Saeed et al. (30) und Flacke et al. (10) untersuchten in aktuellen Studien ebenfalls die Mangananreicherung bei Ratten mit reperfundiertem Infarkt mit dem Ergebnis, dass MnCl_2 eine langanhaltende Anreicherung in vitalen Myozyten im Gegensatz zu infarziertem Myokard zeigte. Bremrich et al. berichteten, dass nach Injektion von 25, 50 bzw. 100 μmol MnDPDP/ kg der maximale Anstieg der Signalintensität für vitales Myokard erst 60 Minuten nach Applikation dokumentiert werden konnte, was für die langsame Freisetzung von Manganionen aus dem Chelat spricht (6). Um das weitere Signalverhalten dieses Kontrastmittels zu betrachten, wurde eine zweite Versuchsgruppe von vier Ratten nach Injektion von 25 $\mu\text{mol/kg}$ MnDPDP vier Stunden nach Kontrastmittelgabe magnetresonanztomographisch untersucht.

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig das Signalverhalten von MnCl_2 zur Unterscheidung von vitalem und akut infarziertem Myokard in vierstündiger magnetresonanztomographischer Untersuchung erfasst. Vergleichbare Studien, die MnCl_2 zur kardialen Vitalitätsdiagnostik erprobten, beschränkten sich meist auf eine Messzeit von einer Stunde (10). Dieser kurze Zeitraum erlaubt nur eine eingeschränkte Beurteilung der Auswaschkinetik des Kontrastmittels.

6.6 Biologische Eigenschaften und Distribution von $\text{MnCl}_2/\text{MnDPDP}$

Mangan ist für Mensch und Tier ein essentielles Spurenelement. Der Gesamtkörperbestand beträgt ca. 12 – 20 mg (62). Die höchsten Mangankonzentrationen im Körper liegen in Leber (21,8 – 38,2 $\mu\text{mol/l}$), Niere (109 – 16,4 $\mu\text{mol/l}$), endokrinen Organen und im Intestinum vor (19). Mangan wird im Dünndarm absorbiert, wobei der Absorptionsmechanismus nicht bekannt ist. Die Manganabsorption kann durch Kalzium, Eisen, Phosphat und Phytinsäure gehemmt werden (89). Die Mangankonzentration im Plasma und Serum liegt bei 0,01 – 0,08 $\mu\text{mol/l}$. Die Homeostasis von Mangan im Körper wird maßgeblich über die Regulation der biliären Ausscheidung aufrechterhalten. Freies bzw. an Proteine gebundenes Mangan wird durch die Leber aus dem Blut gefiltert, wobei Überschüsse biliär ausgeschieden werden (62).

Die biochemische Rolle des Mangans beruht im Wesentlichen auf der Aktivierung manganabhängiger Enzyme (90). Mangan ist Cofaktor der Pyruvatcarboxylase und wirkt somit an der Glukoneogenese mit. Darüberhinaus aktiviert dieses Element die mitochondriale Superoxiddismutase, die als Antioxidans wirkt, und Enzyme, die für die Verwertung von Vitamin B1 von essentieller Bedeutung sind (Phosphatase) (19). Ferner ist Mangan am Aufbau von Knorpel und Knochengewebe durch Aktivierung der Glykotsyltransferase beteiligt, wobei dieses Enzym das Chondroitinsulfat in Knorpel und Knochen (19). Zur Aktivierung wichtiger Enzyme steht Mangan im Austausch mit anderen Ionen wie z.B. Kobalt, Zink und Nickel (19). Mangan ist maßgeblich in Oxidations-, Phosphorilisations- und Reduktionsprozesse involviert. Weiterhin ist es in vielen intrazellulären Organellen vorzufinden, hauptsächlich in Mitochondrien, wo es über eine wichtige metabolische Funktion als Coenzym in der Proteinbiosynthese verfügt. Mitochondrienreiche Gewebe sind Leber, Niere, Herz und Pankreas. Die höchsten Mangankonzentrationen werden vornehmlich in diesen Organen vorgefunden (62).

Es bestand beträchtliches Interesse an der Entwicklung eines manganhaltigen Kontrastmittels für die Magnetresonanztomographie bezogen auf die paramagnetischen Möglichkeiten und Effekte auf die Relaxivität derjenigen Gewebe, die es vermehrt aufnehmen (21). MnDPDP ist das erste für den klinischen Einsatz zugelassene manganhaltige Kontrastmittel. Dieser Chelat wird hauptsächlich zur Detektion und Charakterisierung von Leberneoplasien eingesetzt (91). MnDPDP weist eine hohe Effizienz in der Darstellung fokaler Leberläsionen vor, sowohl beim Menschen (23) als auch bei Tieren (33, 92). Dieser paramagnetische Manganchelat ist ein Derivat des Vitamins B6 (pyridoxal-5'-phosphat), welcher spezifisch durch das Transportsystem der Hepatozyten erkannt wird (93). Die Metabolisierung von MnDPDP nach intravenöser Administration erfolgt durch Dephosphorilisation zu Mn-Dipyridoxyl-Monophosphat (MnDPMP) und Mn-Dipyridoxyl-Ethylenediamin-Diacetat (MnPLED) bei gleichzeitiger Transmetallisierung mit Zink (Zn) (92, 94-96). Die Stabilitätskonstante zwischen dem Ligand DPDP und Mn^{2+} ($\log K=15,1$) bzw. Zn^{2+} ($\log K=18,95$) erklärt die unterschiedliche Bindungsaffinität des DPDP für beide Metalle (93). Resultat ist der Austausch des Mangans durch Zink (95). Das durch die Transmetallisierung aus dem Liganden freigesetzte Mn^{2+} wird zum größten Teil an (alpha)2-Makroglobulin, ein kleinerer Anteil an Albumin gebunden und zur Leber abtransportiert (97). Gallez et al. wiesen mittels EPR-Spektroskopie eine nahezu 85%-ige Proteinbindung des Mn^{2+} an Makromoleküle nach, welche anschließend durch die Leber aufgenommen werden (96). Das Mangan wird vornehmlich über funktionell gesunde Hepatozyten aufgenommen (92, 98) und letztendlich biliär in den Fäzes ausgeschieden (94, 99). Die Bedeutung der biliären Exkretion zur Aufrechterhaltung der Manganhomeostase wurde in Studien an Ratten (92) und Hunden (100) nach MnDPDP-Administration und chirurgisch induzierter Cholestase veranschaulicht. Daraus resultierte eine prolongierte hepatische Manganretention. Innerhalb von 24 Stunden nach Wiederherstellung des biliären Flusses bei Ratten konnten normale Mangankonzentrationen ohne Hinweise auf eine intrahepatische Cholestase nachgewiesen werden. Innerhalb der Studie an Hunden konnten selbst nach Injektion hoher Dosen MnDPDP, die dem Zehnfachen der klinischen Dosis entsprachen, keine ungünstigen Effekte beobachtet werden.

Im Gegensatz zu Mn^{2+} weist der Ligand DPDP eine extrazelluläre Verteilung vor und wird vollständig entsprechend der glomerulären Filtrationsrate (GFR) über den renalen

Weg eliminiert (94, 95, 99). Die Charakteristik der Distribution und Exkretion von DPDP ist vergleichbar mit der von geringmolekularen Gadoliniumchelaten (101). DPDP weist entsprechend der Gadoliniumchelate eine vernachlässigbare Proteinbindung ($< 3\%$) im Serum auf (99).

Zur Veranschaulichung der Biodistribution wurden die Daten von radioaktivem $^{54}\text{MnDPDP}$ und $^{54}\text{MnCl}_2$ aus den tierexperimentellen Studien von Elizondo et al. in der Tabelle 6.1 gegenübergestellt. Addiert man die Prozentsätze pro Organ für Leber und Dünndarm, so wurden nach 30 Minuten 52% des MnCl_2 biliär ausgeschieden gegenüber 22% des injizierten MnDPDP . Die Addition aller Prozentzahlen ergibt nicht 100%, da sowohl die Verteilung in andere Gewebe, beispielsweise in die Muskulatur, als auch die Ausscheidung über Urin und Stuhl in den ersten 30 Minuten vernachlässigt wurde (62).

Biodistribution bei Ratten		
Organ	$^{54}\text{MnDPDP}$	$^{54}\text{MnCl}_2$
Leber	$13,0 \pm 3,0$	$38,0 \pm 6,0$
Blut	$3,0 \pm 1,0$	$3,0 \pm 1,0$
Niere	$1,3 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,1$
Herz	<1	$1,2 \pm 0,2$
Dünndarm	$9,0 \pm 5,0$	$1,4 \pm 7$

Tabelle 6.1: Biodistribution von $^{54}\text{MnDPDP}$ und $^{54}\text{MnCl}_2$ ⁷ (62)

Notwendigerweise ist zu beachten, dass die hier im Tierversuch dargestellte Biodistribution der beiden Kontrastmittel MnCl_2 und MnDPDP nicht uneingeschränkt auf den menschlichen Organismus aufgrund möglicher Unterschiede in den hepatobiliären und renalen Eliminationswegen gleicher Substanzen bei verschiedenen Spezies zu übertragen ist (99).

⁷ Die Angaben der injizierten Dosis pro Organ in Prozent 30 Minuten nach Injektion von $100 \mu\text{mol/kg}$ MnDPDP bzw. MnCl_2 . Die Verteilung von $^{54}\text{Mangan}$ in andere Gewebe und die Ausscheidung über Urin und Stuhl in den ersten 30 Minuten wurde nicht mitberücksichtigt.

Zur Darstellung der Effekte des Mn^{2+} auf die Zellphysiologie ist vorab der Vergleich zu dem in der kardialen Vitalitätsdiagnostik bereits etablierten $^{201}\text{Thallium}$ von Bedeutung. Diese Substanz weist im Bezug auf die Manganretention in gesundem Myokard und die Auswaschung aus infarziertem Gewebe vergleichbare Eigenschaften auf.

$^{201}\text{Thallium}$ findet als Tracer Anwendung in der Myokardszintigraphie in SPECT-Technik. Die zelluläre Aufnahme des Thalliums erfordert entsprechend dem Mangan aktive Transportprozesse, die durch vitale, nicht jedoch durch nekrotische Myokardzellen erfolgen können. Insofern ist gemäß der beschriebenen $^{201}\text{Thallium}$ -Aufnahme eine klare Unterscheidungsmöglichkeit zwischen vitalem Myokard und nekrotischem Gewebe gegeben (102). Sowohl Mangan als auch Thallium sind durch eine hohe myokardiale Aufnahme gekennzeichnet. Chauncey et al. untersuchten in einer tierexperimentellen Untersuchung das Konzentrationsverhältnis zwischen Myokard und Blut innerhalb von sechs Stunden nach intravenöser Applikation von $^{54}\text{Mangan}$ bzw. $^{201}\text{Thallium}$. Innerhalb der ersten Stunde konnten keine maßgeblichen Unterschiede zwischen beiden Kontrastmitteln in der Myokard-Blut-Ratio festgestellt werden. Nach ca. vier Stunden überschritt die Myokard-Blut-Ratio des Mangans signifikant die des Thalliums. Die Ratio des Mangans betrug 306,0 und die für Thallium 25,5 (5). Buck et al. stellten mittels positronenemissionstomographischen Untersuchungen fest, dass $^{52\text{m}}\text{Mn}$ eine rein qualitative Abschätzung der myokardialen Perfusion erlaubt. Die Anforderungen an ein Kontrastmittel zur quantitativen Erfassung der Perfusion konnte $^{52\text{m}}\text{Mn}$ jedoch nicht erfüllen (103).

Im Herzen erfolgt die rasche Aufnahme des Mn^{2+} -Kations über spannungsabhängige Kalziumkanäle, welches anschließend in die Mitochondrien akkumuliert und dort den ausschlaggebenden Cofaktor der Superoxiddismutase darstellt (6, 17, 62, 104). Indessen erfolgt die myokardiale Aufnahme des Thalliums über Kaliumkanäle (6). Kalziumkanalblocker, beispielsweise Nifedipin und Verapamil, und starke Chelatoren, wie z.B. EDTA, vermögen den Mn^{2+} -Influx in gesundem Myokard zu inhibieren (18). Der Transport des Kations aus den Myozyten verläuft vergleichsweise langsam, wobei die Mechanismen, die den Mn^{2+} -Efflux ermöglichen, bislang gänzlich unverstanden geblieben sind (17, 85, 104). In der Literatur wird für die Retention des Mn^{2+} -Ions aus dem zirkulatorischen Systems eine Plasmahalbwertszeit von 4,7 Minuten angenommen (85).

6.7 Manganbedingte Toxizität

Die in früheren tierexperimentellen und klinischen Studien dokumentierten kardio-vaskulären Effekte, nach Injektion von MnCl_2 , konnten in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden.

Limitierender Faktor für die Administration hoher Dosen des Mangans sind maßgeblich kardiotoxische Effekte. Mn^{2+} ist ein divalentes Kation, dessen Ionenradius dem des Ca^{2+} -Ions gleicht. Entsprechend dieser physiologischen Ähnlichkeit vermag das Mn^{2+} -Ion den Kalzium-Transport nachzuahmen bzw. L-Typ-Kalziumkanäle zu blockieren (Abbildung 6.1).

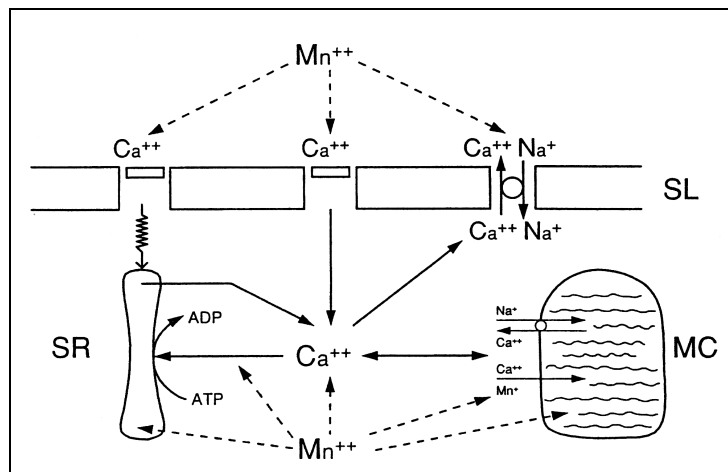


Abbildung 6.1: Manganeffekte im Kardiomyozyten⁸ (22)

In hohen Konzentrationen konkurriert extrazelluläres Mn^{2+} mit extrazellulärem Ca^{2+} während der Plateauphase des Aktionspotentials und der terminalen Repolarisation, um den Transport über langsame L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle ins Sarkolemm (105). Demnach resultiert ein reduzierter Kalzium-Influx ins Zytosol, welcher wiederum ein reduziertes intrazelluläres Steuersignal für die Freisetzung des Kalziums aus dem sarkoplasmatischen Retikulum zur Folge hat (105). Der verminderte Kalzium-Influx in die Zelle führt zu einer reduzierten elektromechanischen Kopplung und einer geringeren Kontraktionsfä-

⁸ Die Abbildung veranschaulicht die durch extrazelluläre und intrazelluläre Manganionen beeinflussten transmembranären Kalziumbewegungen im Myozyten.

higkeit (negativ ionotroper Effekt) (104). Die hier beschriebenen Mechanismen führen zu einer Verlängerung der QT-Zeit (106).

Hämodynamische Effekte nach Injektion von MnDPDP wurden durch Elizondo et al. an Hunden untersucht. Innerhalb von 60 Sekunden wurde acht Hunden eine Dosis von 58, 116, 232 und 464 µmol/kg MnDPDP intravenös appliziert. Über Katheter in der Aorta, im linken Ventrikel, in der Pulmonalarterie und im rechten Vorhof wurden hämodynamische Veränderungen im Herz-Kreislaufsystem erfasst. Bis zu einer Dosis von 232 µmol/kg konnten keine signifikanten hämodynamischen Veränderungen registriert werden. Beginnend bei einer Dosierung von 464 µmol/kg kam es zu einem länger andauernden Abfall des Druckes in der Aorta und im linken Ventrikel innerhalb von 12 Minuten nach Kontrastmittelinjektion. Zugleich konnte eine Verminderung des systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstandes vermerkt werden (62).

Wolf et al. konnten in ihrer tierexperimentellen Studie an Hunden und Kaninchen dosisabhängige Veränderungen der kardialen Elektrophysiologie und des Blutdruckes nachweisen. Nach Injektion von 0,01-0,1 mmol/kg MnCl₂ konnte eine Verlängerung des PR- und QT-Intervalls beobachtet werden. Bei einer Dosis von 0,2 mmol/kg traten bei drei Tieren Kammerflattern und massive Blutdruckabfälle auf. Bereits eine Minute nach Injektion wurde bei allen Tieren Blutdruckabfälle mit fast vollständiger Erholung nach ca. 15 Minuten verzeichnet (21). Diese Effekte sind auf Ca²⁺-Kanal-blockierende Wirkung des Mangans zurückzuführen. Geringe Nebenwirkungen konnten ebenso in klinischen Studien an Probanden dokumentiert werden. Bernadino et al. beobachteten im Rahmen der Phase-II-Studie, dass der systolische Blutdruck kurz nach MnDPDP-Injektion um 21 mmHg (Bolus-Injektion) bzw. 12 mmHg (langsame Injektion) anstieg, der diastolische Blutdruck um 10 mmHg (Bolus-Injektion) bzw. 6 mmHg (langsame Infusion). Die Herzfrequenz beschleunigte sich um 14 (Bolus-Injektion) bzw. 6 (langsame Infusion) Schläge pro Minute. Die in dieser Studie beobachteten kardiovaskulären Veränderungen bildeten sich innerhalb von 5 Minuten vollständig zurück (101). Ähnliches beobachteten Lim et al. im Rahmen der Phase I der klinischen Prüfung von MnDPDP. Sie berichteten über einen bis zu 10 Minuten anhaltenden Anstieg des Blutdruckes und eine 1 bis 3 Minuten nach MnDPDP-Injektion auftretende Pulsfrequenzerhöhung bei 13 von 40 Probanden (91).

Aktuelle Studien von Brurok et al. und Jynge et al. untersuchten mögliche kardiotoxische Effekte nach MnCl_2 -Infusion und Mn-DPDP-Gabe (16, 22, 86, 87). Brurok et al. vollzogen dosisabhängige Studien am isolierten Rattenherz, um weitere Informationen über potentielle Nebenwirkungen, bedingt durch MnDPDP, durch den Liganden DPDP^- und freie Manganionen (MnCl_2) zu erhalten. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich manganinduzierte kardiodepressive Effekte nach Perfusion rasch und vollständig erholen, auch nach Mangankonzentrationen, die 60 bis 70 mal höher waren als normal. In einer weiteren Studie an Hunden konnte beobachtet werden, dass trotz vorbestehender Herzinsuffizienz nach langsamer Infusion eines manganhaltigen Kontrastmittels keine Verschlechterungen kardialer Funktionen aufgetreten sind (57). Sowohl Brurok als auch Jynge wiesen für MnCl_2 eine zehnfach höhere Potenz gegenüber MnDPDP im Bezug auf kardiodepressive Effekte nach (22, 87). In der vorliegenden Studie konnten nach langsamer Applikation des MnCl_2 keine kardiodepressiven Effekte beobachtet werden. Es ist zu vermuten, dass die Nebenwirkungsrate durch langsame Infusion des MnCl_2 deutlich reduziert werden kann. Dieses Ergebnis wird durch Studien von Brurok et al. bestätigt. Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Kardiotoxizität mit einer Erhöhung der extrazellulären Konzentration freier Manganionen assoziiert ist, welche die Inhibition von Kalziumkanälen zur Folge hat (16). Demnach kann die akute Toxizität mittels Reduktion extrazellulärer Mangankonzentration begrenzt bzw. vollständig beseitigt werden, beispielsweise durch langsame Applikation oder durch Infusion des komplexgebunden Mangans in Form von MnDPDP (Mangafodipir), welches das Manganion langsam freisetzt. Demzufolge wird die Anzahl inaktiver Kalziumkanäle reduziert.

Bemerkenswerterweise wurden unter in-vivo-Bedingungen nach rascher Administration von Mn^{2+} positiv inotrope und chronotrope Effekte beobachtet, während Studien am isolierten Rattenherz (87) und Arterien (107) ausschließlich negative Effekte beschrieben. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass der Anstieg der Pulsrate und Herzfrequenz, welcher in Studien an Menschen (91, 101) und nichtnarkotisierten Hunden (108) nach rascher Injektion registriert wurde, auf sympathisch bedingte Reflexmechanismen zurückzuführen ist (57).

Ferner legten Bruroks Studien dar, dass sauerstoffradikalbedingte myokardiale Zellschädigungen durch niedrigdosierte Manganinjektionen unterbunden werden können (109). Die Gabe von 30 μmol MnDPDP verbesserte die kontraktile Funktion und redu-

zierte die Enzymfreisetzung im Rattenherz während der Reoxygenierung. Aufgrund dieser Ergebnisse wird MnDPDP und MnPLED eine superoxiddismutaseähnliche Wirkung und diesbezüglich Schutz vor oxidativem Stress zugesprochen (109). Folglich stellte sich Mangan nach Applikation geringer Dosen als effektiver Konservierer des aus dem Gefäßendothel freigesetzten Stickoxid (NO) mittels Dismutation des O_2^- dar (110). Die hier beschriebene Stickoxid-Konservierung bewirkt einen Anstieg des vasodilatatorisch wirkenden cGMP aufgrund erhöhter Guanylatzyklaseaktivität (Abbildung 6.2).

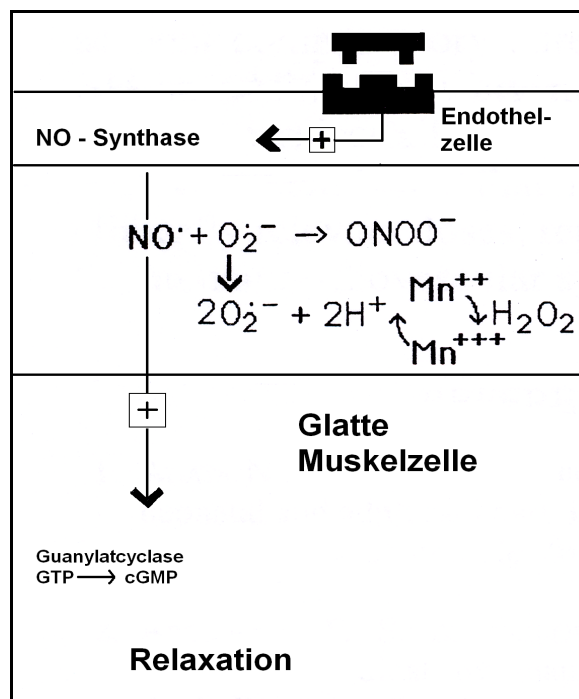


Abbildung 6.2: Manganeffekte am isolierten Gefäß⁹ (22)

Dieser Mechanismus erklärt die eher geringfügigen kardiovaskulären Nebenwirkungen, welche in klinischen Studien nach MnDPDP-Infusion beobachtet werden konnten, wie beispielsweise durch periphere Vasodilatation bedingtes Wärmegefühl, auftretende Gesichtsröte und in geringerer Anzahl aufgetretenen Kopfschmerzen (91, 111). Diverse Studien belegten, dass die maximal auftretende Plasmakonzentration im Menschen,

⁹ Die rezeptorvermittelte Aktivierung der NO-Synthase führt zu einer Erhöhung der NO-Konzentration in der glatten Muskelzelle. NO wiederum aktiviert die Guanylatzyklase. Die daraus resultierende Erhöhung der cGMP-Konzentration bewirkt die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur. Unter normalen Bedingungen wird ein großer Anteil des NO durch Superoxidanionen (O_2^-) inaktiviert. Somit konservieren geringe Mangankonzentrationen NO durch Dismutation der Superoxidanionen.

nach Injektion der vorgeschriebenen Maximaldosis (5 $\mu\text{mol/kg}$), keine Gesundheitsrisiken für das kardiovaskuläre System darstellen (22, 57, 92, 98, 111, 112).

6.8 Neue manganhaltige MRT-Kontrastmittel

Bis heute wurde Mangan ausschließlich in chelatierter Form (MnDPDP) für die klinische Bildgebung zugelassen. Seit mehr als einem Jahrzehnt wird MnDPDP mit hoher Sicherheit in der MR-tomographischen Leber- und Pankreasdiagnostik des Menschen eingesetzt (23). Ein Einsatz in der klinischen myokardialen Vitalitätsdiagnostik blieb bisher unversucht. Zum einen verbesserte die Chelatierung das Sicherheitsprofil des Mangans signifikant (62), zum anderen jedoch wurden wünschenswerte Eigenschaften im Bezug auf die kardiale Bildgebung eingebüßt. Wie bereits erörtert, unterscheidet sich MnDPDP von freiem Mangan durch differente Biodistribution, kinetische Möglichkeiten und eine verminderte Relaxivität. Im Gegensatz zu freiem Mangan kann der intakte Chelat nicht in Zellen eindringen. Trotz Metabolisierung des Manganchelats ist die daraus resultierende Manganfreisetzung und Aufnahme in die Zelle vergleichsweise gering und erfolgt erst lange Zeit nach Injektion (92, 95). In Anbetracht dessen wurde das neue manganhaltige MR-Kontrastmittel EVP 1001-1 (Eagle Vision Pharmaceutical Corporation, Exton, PA) zur Evaluierung kardialer Ischämien mit dem Ziel entwickelt, sämtliche wertvollen Eigenschaften des freien Mangans zu vereinigen ohne die damit verbundenen kardiotoxischen Risiken (20). EVP 1001-1 besteht aus einer manganhaltigen Lösung, welche ihre pharmakologische Sicherheit durch den Zusatz eines Kalziumsalzes erfährt. Storey et al. wiesen nach, dass EVP 1001-1 bezüglich des freien Mangans vergleichbare kinetische Eigenschaften vorweisen kann. Es ist bekannt, dass eine extrazelluläre Erhöhung der Kalziumkonzentration den Influx des Mn^{2+} in kardiale Zellen beeinträchtigt (14). Inwieweit dieser Sachverhalt während des Einsatzes von EVP1001-1 von Bedeutung war, konnte dieser aktuellen Studie nicht entnommen werden (20). In diesem Zusammenhang untersuchten Bruvold et al. an isolierten Schweineherzen ein Kontrastmittel, welches Ca^{2+} und Mn^{2+} in einem Verhältnis von 10:1 enthielt (11). Dieses Verhältnis von Ca^{2+} und Mn^{2+} überstieg in hohem Maße das in einer früheren Studie verwendete Mischungsverhältnis (Ca^{2+} zu Mn^{2+} 1:1) (113). Bruvold et al. prüften in ihrer Untersuchung den Einfluss einer hohen Kalziumanreicherung auf kardiale Funktionen und magnetischer Resonanz. Es stellte sich heraus, dass sich hohe Kalziumkonzent-

rationen in Verbindung mit manganfreisetzenden Kontrastmitteln kontraproduktiv im Bezug auf eine stark positiv inotrope Antwort bei gleichzeitiger Reduktion der messbaren magnetischen Resonanz auswirken (11). Diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit denjenigen aus In-vivo-Untersuchungen an Ratten (10). Flacke et al. injizierten zwei Gruppen von Ratten in rascher einminütiger Infusion 15 $\mu\text{mol/kg}$ MnCl_2 bzw. MnCl_2 gemischt mit Ca-Gluconat in einem Verhältnis von 8:1 (Ca^{2+} zu Mn^{2+}). In normalem Myokard trat der maximale Anstieg von ΔR_1 bei $1,33 \text{ s}^{-1}$ ein. Für das Kalzium-Mangan-Gemisch betrug ΔR_1 hingegen nur $0,46 \text{ s}^{-1}$. Dieser geringe ΔR_1 -Wert für das verwendete Mischungsverhältnis (8:1) erklärt sich aus dem kompetitiven Verhältnis von Mangan und Kalzium im Bezug auf die zelluläre Aufnahme und resultiert in einer verringerten Mn^{2+} -Gewebekonzentration. Ein weiteres in Flackes Studien erprobtes manganhaltiges Kontrastmittel, welchem geringere kardiotoxische Wirkungen zugesprochen wurden, ist das MP-680 (10). Nach Injektion von MP-680 konnte nur ein geringer Anstieg der Signalintensität von Myokard und Blut, aufgrund langsamer Manganfreisetzung aus dem Chelat, dokumentiert werden.

In Anbetracht der Wirkmechanismen der hier geschilderten manganhaltigen Kontrastmittel erscheint die Manganfreisetzung aus dem Chelat (MnDPDP) das effektivste Prinzip im Hinblick auf die klinische Anwendung. Eine aktuelle klinische Studie an Probanden unterstreicht die Effizienz und Sicherheit des manganhaltigen Chelates MnDPDP für die kardiale Diagnostik (114). Gesunden Probanden wurde innerhalb von 30 Minuten 5, 10 bzw. 15 $\mu\text{mol/kg}$ MnDPDP intravenös injiziert. Bereits Dosen von 5 $\mu\text{mol/kg}$ hatten eine signifikante Verstärkung der T_1 -Relaxation im Myokard zur Folge, ein Ergebnis, welches im Hinblick auf die zukünftige MRT-Diagnostik ischämischer Herzerkrankungen mittels manganhaltiger Kontrastmittel vielversprechend klingt.

6.9 Limitationen der Studie

Eine bedeutende Limitation der vorliegenden Studie ist die geringe Anzahl von Versuchstieren mit Infarktinduktion ($n=7$). Aus Rücksicht auf den Tierschutz, wird die Anzahl der Versuchstiere möglichst gering gehalten. Auch wenn eine statistische Erhebung bei diesem Kollektiv weitestgehend unproblematisch war, so ist eine höhere Validität der Ergebnisse, eine Reduktion der Streuung einzelner Messwerte und eine genauere statistische Beurteilung nur durch eine höhere Anzahl von Versuchstieren zu erreichen.

Dennoch ist hervorzuheben, dass die gewählte Tierzahl eine tendenzielle Aussage bezüglich der Darstellung des infarzierten Myokards mittels MnCl_2 zuließ.

Eine weitere Limitation der Studie ist die fehlende Erhebung von ex vivo Daten. Die histologische Aufarbeitung der makroskopischen Herzpräparate zur quantitativen Bestimmung der Infarktgrößen wurde in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt. Der postmortale Vergleich zwischen MR-tomographisch bestimmter Infarktgröße und der Infarktausdehnung aus der Makrohistologie wurde vernachlässigt, da der Fokus auf der Untersuchung des T_1 -Effektes des Kontrastmittels MnCl_2 im Hinblick auf die Infaktdarstellung lag. Der heutige klinische und experimentelle Goldstandard zur Darstellung vitaler Zellen mit intakter Zellatmung in histologischen Präparaten ist die Anfärbung durch Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) (115).

Saeed et al. wiesen in ihren Studien nach, dass das Enhancement des akuten Myokardinfarktes, im Vergleich zu TTC-Färbungen in der Histologie, in einem geringen Ausmaß überschätzt wird (30). Eine Überschätzung der Infarktgröße um ca. 10% kann u.a. auf ein Gewebeödem nach Myokardinfarkt zurückgeführt werden (116).

Des weiteren ist anzuführen, dass in der vorliegenden Studie die klinische Situation eines akuten Myokardinfarktes wiedergespiegelt wurde, jedoch ohne vorhergehende ischämische Beeinträchtigung des Herzens. Bei den meisten Patienten, manifestiert sich der akute Myokardinfarkt in aller Regel aus einer vorbestehenden KHK, welche zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Herzmuskelschädigung führen kann. Myokardinfarkte ohne koronare Atherosklerose (Tumor, Trauma, Koronarembolie, Koronardissektion etc.) sind sehr selten. Folgerichtig kann in der vorliegenden Studie nur ein geringer Teil der Infarktpatienten vollends repräsentiert werden.

Physiologische Bewegungsprozesse führen während der MR-Messung zu Bewegungsartefakten, welche die Bildqualität stark einschränken. Zur Minimierung derartiger Artefakte erfolgte die Bildgebung in Atemanhaltetechnik, da die Atembewegung zu einer Auslenkung des Herzens führt, die eine Herabsetzung der räumlichen Auflösung zur Folge hat. Im Hinblick auf die MR-tomographische Untersuchung des Patienten ist zu bedenken, dass in der Regel die Atmung nicht über einen langen Zeitraum angehalten werden kann. Die räumliche und zeitliche Auflösung wird durch die Dauer der Atempause limitiert. Zur Zeit existieren verschiedene Ansätze zur Bewegungskorrektur bzw.

Bewegungskompensation bei gleichzeitiger Verbesserung des Patientenkomforts, die einer weiteren intensiven klinischen Erprobung bedürfen (117). Hier ist vornehmlich die Navigatortechnik zu nennen. Die Einführung dieses Verfahrens ermöglicht in der MR-Angiographie die Datenakquisition während freier Atmung und ohne zeitliche Limitation durch eine Atempause.

Eine weitere Limitation liegt in der manuellen Auswertung der MRT-Bilder und der Messgeräteinstellung, welche zu zufälligen Fehlern führte. Diese Fehler konnten durch Beibehaltung der Versuchs- und Messbedingungen auf ein Minimum reduziert werden.

6.10 Schlussfolgerung

Diese Studie hat aufgezeigt, dass die magnetresonanztomographische Untersuchung mittels Look-Locker-Sequenz, nach intravenöser Gabe von 25 $\mu\text{mol/kg}$ MnCl_2 , eine signifikante Differenzierung von infarziertem und gesundem Myokardgewebe bei guter Verträglichkeit erlaubt.

Die Differenzierung zwischen infarziertem und gesundem Myokardgewebe ist für den Patienten nach überlebtem Infarkt im Bezug auf die Therapieplanung und Prognose essentiell. Ischämiebedingte kardiale Dysfunktionen, welche in Abhängigkeit von der Ursache als „stunned“ bzw „hibernierendes“ Myokard bezeichnet werden, können sich nach umgehender erfolgreicher Rekanalisation vollständig erholen. Mit Hilfe der kardialen MRT kann bereits vor der invasiven Intervention die Erfolgsaussicht einer Revaskularisierung abgeschätzt werden. Bislang ist die konventionelle Koronarangiographie Methode der ersten Wahl zur Diagnostik der KHK und des akuten Myokardinfarktes. In der klinischen Routine wird das MRT als bildgebendes Verfahren zur Infarktdiagnostik selten hinzugezogen, da Symptome, EKG und Laborparameter meist zur Diagnosestellung ausreichen. Besonders nach einer Primärtherapie ist die MR-tomographische Untersuchung empfehlenswert zur Abklärung folgender Parameter:

- Infarktgrößenbestimmung,
- Infarktlokalisierung,
- Bestimmung vitaler Areale,
- Ausmaß der koronaren Obstruktion,

- Wandbewegungsanalyse,
- Perfusionsanalyse,
- Komplikationen,
- Ischämiediagnostik,
- Prognose.

Durch den Einsatz der Magnetresonanztomographie kann die Einschätzung des Komplikationsrisikos, welches von der Schwere der Myokardschädigung abhängig ist, für den Patienten wesentlich optimiert werden.

Nicht nur der Infarktpatient profitiert von einer kontrastmittelverstärkten MRT, sondern auch der Patient mit einer KHK, da dieses Verfahren vielseitige Untersuchungsmöglichkeiten zur Beurteilung des Herzens bietet (81). Hohes diagnostisches Potential liegt im Bereich von Nachsorge- und Therapieverlaufsuntersuchungen, sowie der Planung und Kontrolle operativer Eingriffe. Für die Zukunft ist die Akquisition von metabolischen und molekularen Pathomechanismen, sowie pathologischen Gewebsveränderungen und Funktionsstörungen in nur einem Untersuchungsdurchgang zu erwarten (79).

6.11 Ausblick

Ziel ist, eine verbesserte kardiale Infarktdiagnostik durch ein myokardspezifisches Kontrastmittel anzustreben. Umfangreiche Studien zeigten besonders in den Untersuchungen mit intrazellulären Kontrastmitteln erste Erfolge (6, 37, 67, 88).

Die Koronarangiographie, welche den derzeitigen Goldstandard in der Detektion und Intervention hämodynamisch relevanter Koronarstenosen darstellt, liefert jedoch nur eingeschränkt Informationen im Hinblick auf Struktur und Ausmaß arteriosklerotischer Plaques. Das vielversprechendste nichtinvasive Verfahren für die Plaquecharakterisierung ist die Magnetresonanztomographie (118). Jaffer et al. wiesen in ihrer Studie nach, dass das hohe Potential dieser Methode in der Detektion sowohl subklinischer als auch fortgeschrittener arteriosklerotischer Gefäßwandverdickung liegt (119). Darüber hinaus verspricht das Aufkommen ligandenspezifischer molekularer Kontrastmittel, welche die gezielte Identifikation inflammatorischer Marker (ICAM-1, VCAM-1) ermöglichen, das Verständnis für Pathogenese und Komplikationen arteriosklerotischer Plaques zu ver-

bessern (120). Dank der Einführung der Navigatortechnik, können dreidimensionale Datensätze während freier Atmung durch Triggerung auf das Zwerchfell erfolgen (121). Zur Diagnose kardiologischer Erkrankungen ist die kombinierte Anwendung von konventioneller Herzkatheteruntersuchung und koronarer MR-Angiographie denkbar. Durch die Entwicklung neuer Sequenztechniken und MR-kompatibler Katheter ist eine Erweiterung der klinischen Anwendung in Zukunft vorstellbar.

Langfristig ist die Entwicklung MR-kompatibler Stents zu erwarten, die keine Einschränkungen durch Artefakte in der Bildgebung verursachen und demnach eine detaillierte Beurteilung des Myokards ermöglichen.

Des Weiteren ist die Messung der Myokardoxygenierung nach dem BOLD-Verfahren Bestandteil aktueller experimenteller Forschung. Hierbei wird Hämoglobin in oxygeniertem und reduziertem Zustand als Indikator für die regionale Perfusion und Sauerstoffversorgung des Myokards herangezogen. Prinzipiell ist es möglich regionale Unterschiede im myokardialen Oxygenierungsgrad und regionaler Perfusion, hervorgerufen durch eine koronare Herzkrankheit, aufzuzeigen (122). Inwieweit dieses Verfahren zukünftig in der klinischen Diagnostik Anwendung findet bleibt abzuwarten.

In der experimentellen Kardiologie stellt die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ein Standardverfahren dar. Diese Methode erlaubt die Erfassung des myokardialen Metabolismus ohne Anwendung radioaktiv markierter Verbindungen. ^{31}P ist der mit MRS am umfangreichsten untersuchte Atomkern. Durch die Messung des Verhältnisses von Phosphokreatinin zu Adenosintriphosphat kann der Energiestoffwechsel im Myokard beurteilt werden, da diese Metabolite für die Aufrechterhaltung der Kardiomyozytenfunktion verantwortlich sind. In pathologisch verändertem Myokard kann die Reduktion dieses Verhältnisses nachgewiesen werden (123). Die Veränderung des Energiestoffwechsels ist bei der Entstehung zahlreicher kardialer Erkrankungen zu beobachten. Zur Zeit findet dieses Verfahren überwiegend Anwendung in wissenschaftlichen Untersuchungsreihen wie z.B. in den Bereichen Herzinsuffizienz, KHK, Kardiomyopathie sowie Herzklappenfehler (79). Inwiefern sich die myokardiale MR-Spektroskopie zu einem klinischen Routineverfahren etablieren kann, bleibt aufgrund technischer Limitationen und klinischer Praktikabilität abzuwarten.

Die kardiale MR-Tomographie bietet mit Hilfe spezieller Sequenzen, myokardspezifischer Kontrastmittel und schneller Bildgebung einen hohen Informationsgehalt bei nur geringen Artefakten. Es ist in Zukunft zu erwarten, dass durch zunehmende Verbreitung und größerer Verfügbarkeit des MRT, die MR-Herzdiagnostik als Basisuntersuchung und in der Nachsorge interventionell versorgter Patienten das bildgebende Standardverfahren wird.

7 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden prospektiven Studie war es, den Stellenwert des intrazellulären Kontrastmittels MnCl_2 für die magnetresonanztomographische Darstellung des Myokardinfarktes an einem Schweinemodell zu untersuchen.

Bei MnCl_2 handelt es sich um ein intrazelluläres Kontrastmittel. Das paramagnetische Kation des Mangans (Mn^{2+}) führt zu einer Verkürzung der T_1 -Relaxivität. Die rasche Aufnahme dieses Ions erfolgt im Herzen über spannungsabhängige L-Typ-Kalziumkanäle, da der Ionenradius des divalenten Ions dem des Ca^{2+} -Ions gleicht.

Die T_1 -Relaxation von MnCl_2 wurde in einer Dosis von 25 $\mu\text{mol/kg KG}$ an einem 1,5 Tesla MRT (ACS NT; Philips, Best, Niederlande) erfasst.

Als Tiermodell wurden neun Jungschweine mit einem Körpergewicht zwischen 39 kg und 45 kg verwendet. Vorab wurden 4 Tiere ohne Myokardinfarkt unter Kontrastmittelgabe MR-tomographisch untersucht. Im Anschluss wurde bei sieben Tieren ein reperfundierter Myokardinfarkt in einem „closed chest“ Modell erzeugt. In dieser Gruppe stammen zwei Tiere aus den Untersuchungen ohne Infarktinduktion.

Die Injektion des MnCl_2 erfolgte nach 45-minütiger Okklusion der linken Koronararterie und anschließender zweistündiger Reperfusion. Die magnetresonanztomographischen Untersuchungen wurden in 15-minütigen Abständen nach Kontrastmittelgabe durchgeführt. Der Gesamtmesszeitraum zur Erfassung der T_1 -Zeiten betrug 240 Minuten.

Zur Bildgebung wurde eine von Look und Locker eingeführten Sequenz mit einer Repetitionszeit von 2,5 ms, einer Echozeit von 1,25 ms und einem Flipwinkel von 45° eingesetzt. Alle Aufnahmen wurden in Atemanhaltetechnik, EKG-getriggert und entlang der kurzen Herzachse erstellt.

Bei allen Tieren führte die intravenöse Applikation des MnCl_2 auf den T_1 -gewichteten Aufnahmen zu einer deutlichen Verstärkung des Kontrastes zwischen Infarkt und gesundem Herzgewebe, welcher durch einen signifikanten Unterschied der T_1 -Zeiten zwischen beiden Arealen belegt werden konnte. Nach Gabe des intrazellulären Kontrastmittels ließen sich bis zur 45. Minute statistisch signifikant niedrigere T_1 -Zeiten für das Infarktareal nachweisen.

Schlussfolgernd stellte sich MnCl_2 bei langsamer Infusion, in der Dosierung von 25 $\mu\text{mol/kg}$, als hocheffektives und gut verträgliches kardiales Kontrastmittel in der Vitalitätsdiagnostik des Herzens dar. Dennoch müssen die möglichen transienten Nebenwirkungen in Anbetracht des klinischen Einsatzes berücksichtigt werden. In diesem Zusammenhang könnten manganfreisetzende Chelate die vielversprechenden Kontrastmittel der zukünftigen magnetresonanztomographischen kardialen Vitalitätsdiagnostik sein.

Literaturverzeichnis

1. The Principal Investigators of the MONICA Project: WHO-MONICA Project: Geographic variation in mortality from cardiovascular mortality, World Health Stat Q. 40:171 (1997).
2. E.D.Grech, Pathophysiology and investigation of coronary artery disease, Br. Med J. 326:1027 (2003).
3. C.B.Higgins, Cardiac Imaging, Radiology 217:4 (2000).
4. A.Wagner, H.Mahrholdt, and T.A.Holly, Contrast enhanced MRI and routine single photon emission computer tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study, Lancet 361:374 (2003).
5. D.M.Chauncey, Jr., H.R.Schelbert, S.E.Halpern, F.Delano, M.L.McKegney, W. L.Ashburn, and P.L.Hagan, Tissue distribution studies with radioactive manganese: a potential agent for myocardial imaging, J Nucl Med. 18:933 (1977).
6. J.Bremerich, M.Saeed, H.Arheden, C.B.Higgins, and M.F.Wendland, Normal and infarcted myocardium: differentiation with cellular uptake of manganese at MR imaging in a rat model, Radiology 216:524 (2000).
7. M.Saeed, New concepts in characterization of ischemically injured myocardium by MRI, Exp Biol Med.(Maywood.) 226:367 (2001).
8. T.C.Hu, R.G.Pautler, G.A.MacGowan, and A.P.Koretsky, Manganese-enhanced MRI of mouse heart during changes in inotropy, Magn Reson Med. 46:884 (2001).

9. G.A.Krombach, M.Saeed, C.B.Higgins, V.Novikov, and M.F.Wendland, Contrast-enhanced MR delineation of stunned myocardium with administration of MnCl_2 in rats, *Radiology* 230:183 (2004).
10. S.Flacke, J.S.Allen, J.M.Chia, J.H.Wible, M.P.Periasamy, M.D.Adams, I.K.Adzamlı, and C.H.Lorenz, Characterization of viable and nonviable myocardium at MR imaging: comparison of gadolinium-based extracellular and blood pool contrast materials versus manganese-based contrast materials in a rat myocardial infarction model, *Radiology* 226:731 (2003).
11. M.Bruvold, W.Nordhoy, H.W.Anthonsen, H.Brurak, and P.Jynge, Manganese-calcium interactions with contrast media for cardiac magnetic resonance imaging: a study of manganese chloride supplemented with calcium gluconate in isolated guinea pig hearts, *Invest Radiol.* 40:117 (2005).
12. P.C.Lauterbur, M.H.Mendonca-Dias, and A.M.Rudin, Augmentation of tissue water proton spin-lattice relaxation rates by in vivo addition of paramagnetic ions. In: *Frontiers of biological energetics* (Dutton,P.O.; Leigh,J.S.; Scarpa,A., Eds), Academic Press Inc.,New York 364 (1978).
13. B.Tirkkonen, A.Aukrust, E.Couture, D.Grace, Y.Haile, K.M.Holm, H.Hope, A.Larsen, H.S.Lunde, and C.E.Sjogren, Physicochemical characterization of mangafodipir trisodium, *Acta Radiol.* 38:780 (1997).
14. W.Nordhoy, H.W.Anthonsen, M.Bruvold, P.Jynge, J.Krane, and H.Brurak, Manganese ions as intracellular contrast agents: proton relaxation and calcium interactions in rat myocardium, *NMR Biomed.* 16:82 (2003).

15. H.Brurok, T.Skoglund, K.Berg, S.Skarra, J.O.Karlsson, and P.Jynge, Myocardial manganese elevation and proton relaxivity enhancement with manganese dipyridoxyl diphosphate. Ex vivo assessments in normally perfused and ischemic guinea pig hearts, *NMR Biomed.* 12:364 (1999).
16. H.Brurok, J.Schjott, K.Berg, J.O.Karlsson, and P.Jynge, Manganese and the heart: acute cardiodepression and myocardial accumulation of manganese, *Acta Physiol Scand.* 159:33 (1997).
17. D.R.Hunter, R.A.Haworth, and H.A.Berkoff, Cellular manganese uptake by the isolated perfused rat heart: a probe for the sarcolemma calcium channel, *J Mol Cell Cardiol.* 13:823 (1981).
18. L.Vander Elst, J.M.Colet, and R.N.Muller, Spectroscopic and metabolic effects of MnCl₂ and MnDPDP on the isolated rat heart, *Invest Radiol.* 32:581 (1997).
19. B.Misselwitz, A.Muhler, and H.J.Weinmann, A toxicologic risk for using manganese complexes? A literature survey of existing data through several medical specialties, *Invest Radiol.* 30:611 (1995).
20. P.Storey, P.G.Danias, M.Post, W.Li, P.R.Seoane, P.P.Harnish, R.R.Edelman, and P.V.Prasad, Preliminary evaluation of EVP 1001-1: a new cardiac-specific magnetic resonance contrast agent with kinetics suitable for steady-state imaging of the ischemic heart, *Invest Radiol.* 38:642 (2003).
21. G.L.Wolf and L.Baum, Cardiovascular toxicity and tissue proton T₁ response to manganese injection in the dog and rabbit, *AJR Am J Roentgenol.* 141:193 (1983).

22. P.Jynge, H.Brurok, A.Asplund, R.Towart, H.Refsum, and J.O.Karlsson, Cardiovascular safety of MnDPDP and MnCl₂, *Acta Radiol.* 38:740 (1997).
23. C.G.Torres, B.Lundby., A.T.Sterud, S.McGill., P.B.Gordon, and H.S.Bjerknes., MnDPDP for MR imaging of the liver. Results from the European phase III studies, *Acta Radiol.* 38:631 (1997).
24. R.Ross and J.A.Glomset, The pathogenesis of atherosclerosis (part I), *N.Engl.J. Med.* 295:369 (1976).
25. R.Ross and J.A.Glomset, The pathogenesis of atherosclerosis (part II), *N.Engl.J. Med.* 295:420 (1976).
26. R.Ross, The pathogenesis of atherosclerosis - an update, *N Engl J Med.* 314:488 (1986).
27. H.C.Stary, A.B.Chandler, S.Glagov, J.R.Guyton, W.Jr.Insull, M.E.Rosenfeld, S.A.Schaffer, C.J.Schwartz, W.D.Wagner, and R.W.Wissler, A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association, *Circulation* 89:2462 (1994).
28. H.C.Stary, A.B.Chandler, R.E.Dinsmore, V.Fuster, S.Glagov, W.J.R.Insull, M.E.Rosenfeld, C.J.Schwartz, W.D.Wagner, and R.W.Wissler, A definition of advanced types of atherosclerosis lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association, *Circulation* 92:1355 (1995).
29. H.C.Stary, Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions, *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 20:1177 (2000).

30. M.Saeed, C.B.Higgins, J.F.Geschwind, and M.F.Wendland, T1-relaxation kinetics of extracellular, intracellular and intravascular MR contrast agents in normal and acutely reperfused infarcted myocardium using echo-planar MR imaging, *Eur Radiol.* 10:310 (2000).
31. Hombach, Grebe, and Botnar, *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. Grundlagen-Technik-klinische Anwendung*, Schattauer (2004).
32. E.Nagel, A.C. van Rossum, and E.Fleck, *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. Methodenverständnis und praktische Anwendung*, Steinkopff (2002).
33. R.C.Nelson, J.L.Chezmar, L.B.Newberry, J.A.Malko, R.K.Gedgudas-McClees, and M.E.Bernardino, Manganese dipyridoxyl diphosphate. Effect of dose, time, and pulse sequence on hepatic enhancement in rats, *Invest Radiol.* 26:569 (1991).
34. R.Bolli, M.O.Jeroudi, B.S.Patel, O.I.Aruoma, B.Halliwell, E.K.Lai, and P.B.McCay, Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury, *Circ Res.* 65:607 (1989).
35. R.Bolli, B.S.Patel, M.O.Jeroudi, X.Y.Li, J.F.Triana, E.K.Lai, and P.B.McCay, Iron-mediated radical reactions upon reperfusion contribute to myocardial "stunning", *Am J Physiol* 259: H 1901 (1990).
36. S.H.Rahimtoola, The hibernating myocardium, *Am Heart J.* 117:211 (1989).
37. M.Saeed, S.Wagner, M.F.Wendland, N.Derugin, W.E.Finkbeiner, and C.B. Higgins, Occlusive and reperfused myocardial infarcts: differentiation with Mn-DPDP--enhanced MR imaging, *Radiology* 172:59 (1989).

38. M.Saeed, M.F.Wendland, Y.Takehara, and C.B.Higgins, Reversible and irreversible injury in the reperfused myocardium: differentiation with contrast material-enhanced MR imaging, *Radiology* 175:633 (1990).
39. C.E.Murry, R.B.Jennings, and K.A.Reimer, Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium, *Circulation* 74:1124 (1986).
40. T.Reffelmann, E.R.Schwarz, C.E.Skobel, O.Petek, and P.Hanrath, [Ischemic preconditioning. Does this animal experiment phenomenon have clinical relevance?], *Med Klin (Munich)* 95:559 (2000).
41. E.R.Schwarz, T.Reffelmann, and R.A.Kloner, Clinical effects of ischemic preconditioning, *Curr Opin Cardiol.* 14:340 (1999).
42. L.M.Buja and J.T.Willerson, Clinicopathologic correlates of acute ischemic heart disease syndromes, *Am J Cardiol.* 47:343 (1981).
43. E.Falk, Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi, *Br Heart J.* 50:127 (1983).
44. U.-N.Riede and H.-E.Schäfer, *Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Pathologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1993).
45. K.A.Reimer and R.B.Jennings, The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow, *Lab Invest.* 40:633 (1979).

46. K.A.Reimer, J.E.Lowe, M.M.Rasmussen, and R.B.Jennings, The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs, *Circulation* 56:786 (1977).
47. L.Badimon and J.J.Badimon, Mechanism of arterial thrombosis in nonparallel streamlines: platelet thrombi grow on the apex of stenotic severely injured vessel wall: Experimental study in the pig model, *J Clin Invest.* 84:1134 (1989).
48. J.L.Farber, Biology of disease: membrane injury and calcium homeostasis in the pathogenesis of coagulative necrosis, *Lab Invest.* 47:114 (1982).
49. R.H.W.Bloch and M.Packard, Nuclear induction, *Physical Review* 69:127 (1946).
50. E.Purcell, H.Torrey, and R.Pound, Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid, *Physical Review* 69:37 (1946).
51. D.Weishaupt, V.D.Köchli, and B.Marincek, Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung, Springer (2002).
52. G.A.Krombach, J.G.Pfeffer, S.Kinzel, M.Katoh, R.W.Günther, and A.Buecker, MR-guided percutaneous intramyocardial injection with an MR-compatible catheter: feasibility and changes in T1 values after injection of extracellular contrast medium in pigs, *Radiology* 235:487 (2005).
53. D.E.Kivelitz, M.Taupitz, and B.Hamm, [Diagnostic assessment after myocardial infarction: what is the role of magnetic resonance imaging?] *Röfo.* 171:349 (1999).

54. A.H.Mahnken, R.W.Günther, and G.A.Krombach, [The basics of left ventricular functional analysis with MRI and MSCT], Röfo. 176:1365 (2004).
55. N.Merkle, J.Wöhrle, M.Höher, M.Kochs, B.Schnackenburg, H.A.Kestler, and O.Grebe, SSFP-Magnetresonanz-Perfusion zur klinischen Ischämiediagnostik, Z Kardiologie. 91:1141 (2003).
56. H.Sakuma, K.Takeda, and C.B.Higgins, Fast magnetic resonance imaging of the heart, Eur J Radiol. 29:101 (1999).
57. J.O.Karlsson, E.Mortensen, H.K.Pedersen, G.Sager, and H.Refsun, Cardiovascular effects of MnDPDP and MnCl₂ in dogs with acute ischaemic heart failure, Acta Radiol. 38:750 (1997).
58. S.Flacke, S.E.Fischer, and C.H.Lorenz, Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction, Radiology 218:703 (2001).
59. M.Saeed, M.F.Wendland, N.Watzinger, H.Akbari, and C.B.Higgins, MR contrast media for myocardial viability, microvascular integrity and perfusion, Eur J Radiol. 34:179 (2000).
60. G.A.Krombach, C.B.Higgins, R.W.Günther, T.Kuhne, and M.Saeed, [MR contrast media for cardiovascular imaging], Röfo 174:819 (2002).
61. M.Saeed, M.F.Wendland, and C.B.Higgins, Contrast media for MR imaging of the heart, J Magn Reson Imaging 4:269 (1994).

62. G.Elizondo, C.J.Fretz, D.D.Stark, S.M.Rocklage, S.C.Quay, D.Worah, Y.M. Tsang, M.C.Chen, and J.T.Ferrucci, Preclinical evaluation of MnDPDP: new paramagnetic hepatobiliary contrast agent for MR imaging, *Radiology* 178:73 (1991).
63. H.L.Atkins, P.Som, R.G.Fairchild, J.Hui, E.Schachner, A.Goldman, and T.Ku, Myocardial positron tomography with manganese-52m, *Radiology* 133:769 (1979).
64. M.R.Goldman, T.J.Brady, I.L.Pykett, C.T.Burt, F.S.Buonanno, J.P.Kistler, J.H.Newhouse, W.S.Hinshaw, and G.M.Pohost, Quantification of experimental myocardial infarction using nuclear magnetic resonance imaging and paramagnetic ion contrast enhancement in excised canine hearts, *Circulation* 66:1012 (1982).
65. M.H.Mendonca-Dias, P.C.Lauterbur, and A.M.Rudin, The use of paramagnetic contrast agents in NMR imaging. I. Preliminary in vitro studies, In: *Massachusetts General Hospital NMR Symposium* 103 (1982).
66. M.F.Wendland, M.Saeed, J.F.Geschwind, J.S.Mann, R.C.Brasch, and C.B.Higgins, Distribution of intracellular, extracellular, and intravascular contrast media for magnetic resonance imaging in hearts subjected to reperfused myocardial infarction, *Acad Radiol.* 3:S402 (1996).
67. O.H.Pomeroy, M.Wendland, S.Wagner, N.Derugin, W.W.Holt, S.M.Rocklage, S.Quay, and C.B.Higgins, Magnetic resonance imaging of acute myocardial ischemia using a manganese chelate, Mn-DPDP, *Invest Radiol.* 24:531 (1989).
68. P.W.Pflugfelder, M.F.Wendland, W.W.Holt, S.C.Quay, D.Worah, N.Derugin, and C.B.Higgins, Acute myocardial ischemia: MR imaging with Mn-TP, *Radiology* 167:129 (1988).

69. J.D.Pearlman, R.J.Laham, and M.Simons, Coronary angiogenesis: detection in vivo with MR imaging sensitive collateral neocirculation--preliminary study in pigs, *Radiology*, 214:801 (2000).
70. L.J.Kroft, J.Doornbos, R.J.van der Geest, S.Benderbous, and A.de Roos, Infarcted myocardium in pigs: MR imaging enhanced with slow-interstitial-diffusion gadolinium compound P760, *Radiology* 212:467 (1999).
71. C.M.Bloor, F.C.White, and D.M.Roth, The pig as a Model of Myocardial Ischemia and Gradual Coronary Artery Occlusion, *Swine as Models in Biomedical Research*, M.M.Swindle, ed., Iowa State University Press, Ames,163 (2006).
72. M.E.Weaver, G.A.Pantely, J.D.Bristow, and H.D.Ladley, A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man, *Cardiovasc Res.* 20:907 (1986).
73. H.N.Sabbah, P.D.Stein, T.Kono, M.Gheorghiade, T.B.Levine, S.Jafri, E.T. Hawkins, and S.Goldstein, A canine model of chronic heart failure produced by multiple sequential coronary microembolizations, *Am J Physiol.* 260:H1379 (1991).
74. T.Bjerner, L.Johansson, G.Wikstrom, A.Ericsson, K.Briley-Soebo, A.Bjornerud, and H.Ahlstrom, In and ex vivo MR evaluation of acute myocardial ischemia in pigs by determining R1 in steady state after the administration of the intravascular contrast agent NC100150 injection, *Invest Radiol.* 39:479 (2004).
75. U.Hoffmann, R.Millea, C.Enzweiler, M.Ferencik, S.Gulick, J.Titus, S. Achenbach, D.Kwait, D.Sosnovik, and T.J.Brady, Acute myocardial infarction: contrast-enhanced multi-detector row CT in a porcine model, *Radiology* 231:697 (2004).

76. G.A.Krombach, S.Kinzel, A.H.Mahnken, R.W.Günther, and A.Buecker, Minimally invasive close-chest method for creating reperfused or occlusive myocardial infarction in swine, *Invest Radiol.* 40:14 (2005).
77. L.J.Kroft, J.Doornbos, R.J.van der Geest, and A.de Roos, Blood pool contrast agent CMD-A2-Gd-DOTA-enhanced MR imaging of infarcted myocardium in pigs, *Magn Reson Imaging* 10:170 (1999).
78. D.J.Hearse, Models and problems in the study of myocardial ischemia and tissue protection, *Eur Heart J.* 4 Suppl C:43 (1983).
79. G.Horstick, S.E.Petersen, T.Voigtländer, O.K.Mohrs, W.G.Schreiber, and K.F.Kreitner, [Cardio-MRI. The multimodal functional analysis of the future], *Z Kardiol.* 93:Suppl 4,36 (2004).
80. D.Hahn, J.Beer, and J.Sandstede, MR-Tomographie des Herzens, *Der Radiologe* 40:888 (2000).
81. S.Plein, J.P.Ridgway, T.R.Jones, T.N.Bloomer, and M.U.Sivananthan, Coronary artery disease: assessment with a comprehensive MR imaging protocol--initial results, *Radiology* 225:300 (2002).
82. M.Kato, Distribution and excretion off Radiomanganese administered to the mouse, *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci.* 48:355 (1963).
83. M.Spiller, R.D.III Brown, S.H.Koenig, and G.L.Wolf, Longitudinal proton relaxation rates in rabbit tissues after intravenous injection of free and chelated Mn^{2+} , *Magn Reson.Med.* 8:293 (1988).

84. M.Saeed, M.F.Wendland, E.Tomei, S.M.Rocklage, S.C.Quay, M.E.Moseley, C.Wolfe, and C.B.Higgins, Demarcation of myocardial ischemia: magnetic susceptibility effect of contrast medium in MR imaging, *Radiology* 173:763 (1989).
85. R.Eriksson, L.Johansson, T.Bjerner, S.K.Briley, and H.Ahlstrom, Uptake of MnCl₂ and mangafodipir trisodium in the myocardium: a magnetic resonance imaging study in pigs, *J Magn Reson Imaging* 19:564 (2004).
86. H.Brurak, J.Schjott, K.Berg, J.O.Karlsson, and P.Jynge, Effects of MnDPDP, DPDP--, and MnCl₂ on cardiac energy metabolism and manganese accumulation. An experimental study in the isolated perfused rat heart, *Invest Radiol.* 32:205 (1997).
87. H.Brurak, J.Schjott, K.Berg, J.O.Karlsson, and P.Jynge, Effects of manganese dipyrdoxyl diphosphate, dipyrdoxyl diphosphate--, and manganese chloride on cardiac function. An experimental study in the Langendorff perfused rat heart, *Invest Radiol.* 30:159 (1995).
88. M.F.Wendland, Applications of manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) to imaging of the heart, *NMR Biomed.* 17:581 (2004).
89. J.A.Garcia-Aranda, R.A.Wapnir, and F.Lifshitz, In vivo intestinal absorption of manganese in the rat, *J Nutr.* 113:2601 (1983).
90. G.C.Cotzias, Manganese in health and disease, *Physiol Rev.* 38:503 (1958).
91. K.O.Lim, D.D.Stark, P.T.Leese, A.Pfefferbaum, S.M.Rocklage, and S.C.Quay, Hepatobiliary MR imaging: first human experience with MnDPDP, *Radiology* 178:79 (1991).

92. Y.Ni, C.Petre, H.Bosmans, Y.Miao, D.Grant, A.L.Baert, and G.Marchal, Comparison of manganese biodistribution and MR contrast enhancement in rats after intravenous injection of MnDPDP and MnCl₂, *Acta Radiol.* 38:700 (1997).
93. S.M.Rocklage, Cacheris W.P., Quay S.C., Hahn F.E., and Raymond K.N., Manganese(II)N,N'-dipyridoxylethylenediamine-N,N'-diacetate-5,5'-bis(phosphate): Synthesis and characterization of a paramagnetic chelate for magnetic resonance imaging enhancement, *Inorg Chem.* 28:477 (1989).
94. D.Grant, W.F.Blazak, and G.L.Brown, The reproductive toxicology of intravenously administered MnDPDP in the rat and rabbit, *Acta Radiol.* 38:759 (1997).
95. K.G.Toft, S.O.Hustvedt, D.Grant, I.Martinsen, P.B.Gordon, G.A.Friisk, A.J. Korsmo, and T.Skotland, Metabolism and pharmacokinetics of MnDPDP in man, *Acta Radiol.* 38:677 (1997).
96. B.Gallez, G.Bacic, and H.M.Swartz, Evidence for the dissociation of the hepatobiliary MRI contrast agent Mn-DPDP, *Magn Reson Med.* 35:14 (1996).
97. K.G.Toft, G.A.Friisk, and T.Skotland, Mangafodipir trisodium injection, a new contrast medium for magnetic resonance imaging: detection and quantitation of the parent compound MnDPDP and metabolites in human plasma by high performance liquid chromatography, *J Pharm Biomed. Anal.* 15:973 (1997).
98. T.E.Southon, D.Grant, A.Bjornerud, O.M.Moen, B.Spilling, I.Martinsen, and H.Refsum, NMR relaxation studies with MnDPDP, *Acta Radiol.* 38:708 (1997).

99. S.O.Hustvedt, D.Grant, T.E.Southon, and K.Zech, Plasma pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of MnDPDP in the rat and dog after intravenous administration, *Acta Radiol.* 38:690 (1997).
100. D.Grant, K.G.Toft, I.Martinsen, and E.Atzpodien, Tissue distribution and general safety of MnDPDP in male beagle dogs, with or without total common bile duct obstruction, *Acta Radiol.* 38:732 (1997).
101. M.E.Bernardino, S.W.Young, J.K.Lee, and J.C.Weinreb, Hepatic MR imaging with Mn-DPDP: safety, image quality, and sensitivity, *Radiology* 183:53 (1992).
102. V.Dilsizian, T.P.Rocco, N.M.Freedman, M.B.Leon, and R.O.Bonow, Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging, *N Engl J Med.* 323:141 (1990).
103. A.Buck, N.Nguyen, C.Burger, S.Ziegler, L.Frey, G.Weigand, W.Erhardt, R.Senekowitsch-Schmidtke, R.Pellikka, P.Blauenstein, J.T.Locher, and M.Schwaiger, Quantitative evaluation of manganese-52m as a myocardial perfusion tracer in pigs using positron emission tomography, *Eur J Nucl Med.* 23:1619 (1996).
104. R.A.Chapman and D.Ellis, Uptake and loss of manganese from perfused frog ventricles, *J Physiol.* 272:355 (1977).
105. J.F.Delahayes, Depolarization-induced movement of Mn²⁺ cations across the cell membrane in the guinea pig myocardium, *Circ.Res.* 36:713 (1975).
106. L.L.Conrad and D.J.Baxter, Effects of manganese on Q-T Interval and distribution of calcium in rat heart, *Am.J.Physiol* 205:1209 (1963).

107. A.Asplund and D.&K.J.O.G.Grant, Mangafodipir (MnDPDP)- and MnCl₂-induced endothelium-dependent relaxation in bovine mesenteric arteries, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 271:609 (1994).
108. R.Towart, H.Refsum, G.Sager, and K.&K.J.O.G.Toft, Cardiovascular safety of intravenously administered MnDPDP as compared to MnCl₂ in the conscious beagle dog, *Br J Pharmacol.* 120:Suppl., 158P. (1997).
109. H.Brurok, J.H.Ardenkjaer-Larsen, G.Hansson, S.Skarra, K.Berg, J.O.Karlsson, I.Laursen, and P.Jynge, Manganese dipyridoxyl diphosphate: MRI contrast agent with antioxidative and cardioprotective properties?, *Biochem.Biophys Res Commun.* 254:768 (1999).
110. Matsanuga K.& Furchgott R.F., Responses of rabbit aorta to nitric oxide and superoxide generated by ultraviolet irradiation of solutions containing inorganic nitrite, *J Pharmacol Exp Ther.* 259:1140 (1991).
111. C.Wang, P.B.Gordon, S.O.Hustvedt, D.Grant, A.T.Sterud, I.Martinsen, H. Ahlstrom, and A.Hemmingsson, MR imaging properties and pharmacokinetics of MnDPDP in healthy volunteers, *Acta Radiol.* 38:665 (1997).
112. L.E.Larsen and D.Grant, General toxicology of MnDPDP, *Acta Radiol.* 38:770 (1997).
113. S.Schaefer, R.A.Lange, D.P.Gutekunst, R.W.Parkey, J.T.Willerson, and R.M.Peshock, Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of hypoperfused myocardium, *Invest Radiol.* 26:551 (1991).
114. A.Skojold, T.R.Vangberg, A.Kristoffersen, O.Haraldseth, P.Jynge, and H.B. Larsson, Relaxation enhancing properties of MnDPDP in human myocardium, *J Magn Reson Imaging* 20:948 (2004).

115. M.C.Fishbein, S.Meerbaum, J.Rit, U.Lando, K.Kanmatsuse, J.C.Mercier, E. Corday, and W.Ganz, Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique, *Am Heart J.* 101:593 (1981).
116. S.I.Choi, C.Z.Jiang, K.H.Lim, S.T.Kim, C.H.Lim, G.Y.Gong, and T.H.Lim, Application of breath-hold T2 weighted, first-pass perfusion and gadolinium-enhanced T1-weighted MR imaging for assessment of viability in pig model, *J Magn Reson.Imaging* 11:476 (2000).
117. Y.Wang, R.Watts, I.Mitchell, T.D.Ngyen, J.W.Bezanson, G.W.Bergmann, and M.R.Prince, Coronary MR angiography: selection of aquisition window of minimal cardiac motion with electrocardiography-triggered navigator cardiac motion prescanning--initial results, *Radiology* 218:580 (2001).
118. Z.A.Fayad, V.Fuster, K.Nikolaou, and C.Becker, Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts, *Circulation* 106:2026 (2002).
119. F.A.Jaffer, C.J.O'Donnell, M.G.Larson, S.K.Chan, K.V.Kissinger, M.J.Kupka, C.Salton, R.M.Botnar, D.Levy, and W.J.Manning, Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study., *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22:849 (2002).
120. P.Libby, P.M.Ridker, and A.Maseri, Inflammation and atherosclerosis, *Circulation* 105:1135 (2002).

121. J.Sandstede, T.Pabst, M.Beer, M.Kellner, W.Kenn, S.Neubauer, and D.Hahn, Three-dimensional MR coronary angiography using the navigator technique compared with conventional coronary angiography, *AJR Am J Roentgenol.* 172:135 (1999).
122. D.Li, P.Dhawale, P.J.Rubin, E.M.Haacke, and R.J.Gropler, Myocardial signal response to dipyridamole and dobutamine: Demonstration of the BOLD effect using a double-echo gradient-echo sequence, *Magn Reson Med.* 36:16 (1996).
123. L.Nascimben, J.S.Ingwall, P.Pauletto, J.Friedrich, J.K.Gwathmey, V.Saks, A.C.Pessina, and P.D.Allen, Creatine kinase system in failing and non-failing human myocardium, *Circulation* 94:1894 (1996).

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Spin eines Atomkerns	13
Abbildung 3.2: Präzession der Spins	14
Abbildung 3.3: Nettomagnetisierung M_z	15
Abbildung 5.1: T_1 -Zeiten des gesunden Myokards	36
Abbildung 5.2: T_1 -Zeiten des Blutes im linken Ventrikel	37
Abbildung 5.3: T_1 -Zeiten der autochthonen Rückenmuskulatur	37
Abbildung 5.4: T_1 -Zeiten des gesunden Myokards	38
Abbildung 5.5: T_1 -Zeiten des infarzierten Myokards	39
Abbildung 5.6: T_1 -Zeiten des linken Ventrikels	40
Abbildung 5.7: T_1 -Zeiten der autochthonen Rückenmuskulatur	41
Abbildung 5.8: Gegenüberstellung der T_1 -Zeiten von gesundem und infarziertem Myokard	43
Abbildung 5.9: T_1 gewichtete Aufnahmen des infarzierten Myokards nach 45 Minuten Verschluss der linken Koronararterie und 2 Stunden Reperfusion	45
Abbildung 6.1: Manganeffekte im Kardiomyozyten	56
Abbildung 6.2: Manganeffekte am isolierten Gefäß	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Pathophysiologische Aspekte der kardialen Vitalität _____	12
Tabelle 3.2: T ₁ -Zeiten verschiedener Gewebe bei 1,5 T _____	16
Tabelle 3.3: Derzeit erhältliche MR-Kontrastmittel für die kardiale Magnetresonanztomographie _____	28
Tabelle 5.1: Native T ₁ -Zeiten des gesunden Myokards _____	41
Tabelle 5.2: Longitudinale Relaxationszeiten des gesunden und infarzierten Myokards vor und nach Injektion von MnCl ₂ _____	44
Tabelle 6.1: Biodistribution von ⁵⁴ MnDPDP und ⁵⁴ MnCl ₂ _____	54

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. G. A. Krombach für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, für ihre uneingeschränkte Unterstützung, persönliche Betreuung in jeder Phase dieser Arbeit, sowie für die gute Zusammenarbeit und die fachlich höchst kompetente Beratung.

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. R. W. Günther danke ich für die Möglichkeit, diese Studie mit allen Mitwirkenden in der Klinik für Radiologische Diagnostik durchführen zu können.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik für Radiologische Diagnostik für ihre ständige Bereitschaft zu Erklärungen, Diskussionen und Hilfestellungen, die mir bei der Fertigstellung meiner Arbeit sehr geholfen haben.

Dem Institut für Medizinische Statistik, insbesondere Herrn Dipl.-Stat. Sven Stanzel, danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Ein persönlicher Dank gilt nicht zuletzt meiner Familie für ihre uneingeschränkte Unterstützung, die Geduld und ihr Vertrauen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Kathrin Bellen
Geburtsdatum:	03. April 1981
Geburtsort:	Eschweiler
Familienstand:	ledig
Konfession:	römisch-katholisch

Schulausbildung

08/1987 – 06/1991	Grundschule Inden-Lucherberg
08/1991 – 06/2000	Städt. Gymnasium am Wirteltor Düren

Akademische Ausbildung

10/2000	Beginn des Medizinstudiums an der RWTH Aachen
09/2002	Ärztliche Vorprüfung
08/2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2006	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2007	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 07/2007	Assistenzärztin in der Klinik für Unfallchirurgie, St.-Antonius-Hospital Eschweiler