

Aus dem Institut für Radiologie  
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. R. Günther)  
des Universitätsklinikums Aachen  
und aus dem Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung  
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Gänsbacher)  
der Technischen Universität München

Angefertigt unter der Leitung von Priv. Doz. Dr. med. G. Krombach

Vorgelegt über Herrn Prof. Dr. med. vet. R. Köstlin  
an der Chirurgischen Tierklinik  
(Vorstand: Prof. Dr. med. vet. U. Matis)  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Kernspintomographische Untersuchungen des ischämisch geschädigten Myokards  
mit dem intravaskulären Kontrastmittel MS-325 an der Ratte**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Nadine Schmitz

aus Eschweiler

München 2008

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun  
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Köstlin  
Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Hermanns

Tag der Promotion: 8. Februar 2008

# Inhaltsverzeichnis

<u>1 Einleitung</u> .....	1
<u>2 Schrifttum</u> .....	2
<u>2.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)</u> .....	2
<u>2.1.1 Definition</u> .....	2
<u>2.1.2 Regulationsmechanismen der Koronardurchblutung</u> .....	2
<u>2.1.3 Pathophysiologie der myokardialen Ischämie und Rolle der Kollateral-</u> <u>zirkulation</u> .....	3
<u>2.1.4 Folgen der Myokardischämie</u> .....	3
<u>2.2 Nichtinvasive Methoden zur Myokardinfarktdiagnostik</u> .....	6
<u>2.2.1 Nuklearmedizinische Untersuchungstechniken</u> .....	6
<u>2.2.1.1 Positronenemissionstomographie (PET)</u> .....	6
<u>2.2.1.2 Photonenemissionstomographie (Single Photon Emission Computed</u> <u>Tomography; SPECT)</u> .....	7
<u>2.3 Grundprinzipien der Magnetresonanztomographie (MRT)</u> .....	8
<u>2.3.1 Magnetische Resonanz (MR)</u> .....	8
<u>2.3.2 Relaxation</u> .....	10
<u>2.3.3 Bildentstehung und k-Raum</u> .....	11
<u>2.3.4 Pulssequenzen</u> .....	12
<u>2.3.5 Besonderheiten der kardialen MRT</u> .....	13
<u>2.4 Kontrastmittel der kardialen MRT</u> .....	15
<u>2.4.1 Extrazelluläre Kontrastmittel</u> .....	15
<u>2.4.2 Intrazelluläre Kontrastmittel</u> .....	16
<u>2.4.3 Bloodpool-Kontrastmittel</u> .....	16
<u>2.4.4 Kontrastmittel MS-325</u> .....	17
<u>2.4.5 Einsatz von Kontrastmitteln in der Vitalitätsdiagnostik</u> .....	18
<u>2.5 Tiermodell Ratte</u> .....	19

<u>3 Eigene Untersuchungen</u> .....	21
<u>3.1 Zielvorstellungen</u> .....	21
<u>3.2 Material und Methode</u> .....	22
<u>3.2.1 Versuchstiere</u> .....	22
<u>3.2.2 Gruppenaufteilung</u> .....	22
<u>3.2.3 Versuchsdurchführung</u> .....	23
<u>3.2.3.1 Prämedikation, Narkose und Euthansie</u> .....	23
<u>3.2.3.2 Operative Vorbereitung</u> .....	23
<u>3.2.3.3 Untersuchung im Magnetresonanztomographen</u> .....	24
<u>3.2.4 Auswertungen</u> .....	25
<u>3.2.4.1 Analyse der MR-Bilder</u> .....	25
<u>3.2.4.2 Planimetrische Analyse der Gewebeschnitte</u> .....	26
<u>3.2.5 Statistische Auswertung</u> .....	26
<u>3.2.5.1 Statistische Auswertung Gewebekontraste (T2)</u> .....	26
<u>3.2.5.2 Statistische Auswertung Gewebekontraste (T1)</u> .....	27
<u>3.2.5.2.1 4-Way-Repeated Measures ANOVA (alle Gewebe)</u> .....	27
<u>3.2.5.2.2 3-Way-Repeated Measures ANOVA(nur Infarktgewebe)</u> .....	28
<u>3.2.6 Bland-Altman-Analyse</u> .....	29
<u>3.3 Ergebnisse</u> .....	29
<u>3.3.1 Versuchsansatz</u> .....	29
<u>3.3.2 MRT-Messungen im Vergleich zur histochemischen Vitalfärbung (TTC)</u> .....	30
<u>3.4 Gewebekontraste (statistische Auswertung)</u> .....	44
<u>3.4.1 T2-Ergebnisse (nativ)</u> .....	44
<u>3.4.2 Kontrastmittelspätanreicherung</u> .....	45
<u>3.4.3 T1-Ergebnisse</u> .....	47
<u>3.4.3.1 4-Way Repeated Measures ANOVA (alle Gewebe)</u> .....	47
<u>3.4.3.2 3-Way Repeated Measures ANOVA (nur Infarktgewebe)</u> .....	49

<u>4 Diskussion</u> .....	51
<u>4.1 Wahl der Versuchstierspezies</u> .....	51
<u>4.2 Anästhesieverfahren</u> .....	52
<u>4.3 Vorteile der Magnetresonanztomographie (MRT)</u> .....	54
<u>4.4. Kontrastmittel</u> .....	55
<u>4.4.1 MS 325 (Vasovist®)</u> .....	55
<u>4.4.2 Gadolinium (Magnevist®)</u> .....	56
<u>4.5 TTC-Gewebeschnittfärbung</u> .....	57
<u>4.6 Diskussion der Ergebnisse</u> .....	57
<u>4.6.1 MRT-Messungen im Vergleich zur histochemischen Vitalfärbung (TTC)</u> .....	58
<u>4.6.2 Gewebekontraste</u> .....	59
<u>5 Zusammenfassung</u> .....	61
<u>6 Summary</u> .....	63
<u>7 Literaturverzeichnis</u> .....	65
<u>8 Abbildungsverzeichnis</u> .....	77
<u>9 Tabellenverzeichnis</u> .....	79
<u>10 Abkürzungsverzeichnis</u> .....	80

## 1 EINLEITUNG

Der Myokardinfarkt zählt ebenso wie die koronare Herzkrankheit (KHK) zu den Hauptursachen für Morbidität und Mortalität in den Industrienationen.

1990 starben 6,3 Millionen Menschen an akutem Myokardinfarkt (KROMBACH et al. 2002b). Die Inzidenz beträgt in Österreich und Deutschland etwa 300 Infarkte jährlich pro 100.000 Einwohner (in Japan über 100; Mittelmeerländer, Schweiz, Frankreich über 200; 300 bis 400 in Skandinavien; 400 bis 500 in England, Ungarn). In Deutschland erleiden jedes Jahr ca. 280.000 Menschen einen Herzinfarkt. Laut Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes starben in Deutschland im Jahr 2003 fast 65.000 (MARK et al. 2006), im Jahr 2004 fast 62.000 Menschen an einem akuten Herzinfarkt. Somit lag der akute Herzinfarkt 2004 an zweiter Stelle der Todesursachen in Deutschland (STATISTISCHES BUNDESAMT 2004).

Eine Revaskularisationstherapie kann als Akuttherapie eines Herzinfarktes die Morbidität und Mortalität senken, sofern noch vitales Gewebe im Versorgungsgebiet der stenotischen Koronararterie vorhanden ist. Um vitales und damit einer Revaskularisation zugängliches Myokardgewebe von nekrotischem Gewebe unterscheiden zu können, bedarf es einer entsprechenden Diagnostik (SAEED et al. 2000a).

Etablierte nichtinvasive Untersuchungsmethoden sind neben der Echokardiographie die nuklearmedizinischen Diagnosetechniken Positronenemissionstomographie (PET) und Photonemissionstomographie (SPECT) (MAHNKEN et al. 2004). Zahlreiche Arbeiten haben gezeigt, dass die Magnetresonanztomographie (MRT) in Kombination mit Kontrastmitteln in der Lage ist, vitales von nekrotischem Myokard zu unterscheiden (OSHINSKI et al. 2001). Eine differenziertere Darstellung des Myokards erhofft man sich durch die Einführung der intravaskulären Kontrastmittel (VOGLER 2005).

In der vorliegenden Studie wird die Eignung des seit 2006 für die MR-Angiographien zugelassenen intravaskulären MR-Kontrastmittels MS-325 (Vasovist®) für die myokardiale Vitalitätsdiagnostik überprüft. Es soll festgestellt werden, ab welcher Ischämiezeit Kontrastmittelanreicherungen festzustellen sind, wie lange diese andauern und ob vitales von nekrotischem Gewebe unterschieden werden kann. Als Goldstandard dient das extrazelluläre Kontrastmittel Gadopentate dimeglumine (GD-DTPA, Magnevist®).

## **2 SCHRIFTTUM**

### **2.1 KORONARE HERZKRANKHEIT (KHK)**

#### **2.1.1 DEFINITION**

Der Begriff „koronare Herzkrankheit“ (KHK) entspricht dem früher mit „ischämische Herzkrankheit“ oder „chronische Herzkrankheit“ bezeichneten Krankheitsbild. Heute wird die KHK als Ausdruck einer vorwiegend arteriosklerotischen Veränderung der Koronararterien definiert. Folge dieses Lumen einengenden Prozesses ist eine Durchblutungsstörung im myokardialen Bereich. Es resultiert ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot in der Herzmuskulatur. Die Versorgungsinsuffizienz der Koronarien führt zur „Angina pectoris“ bzw. zum Myokardinfarkt (MÖRL und MENGES 1996).

#### **2.1.2 REGULATIONSMECHANISMEN DER KORONARDURCHBLUTUNG**

Die Perfusion der Koronararterien steigt bei Vergrößerung des arterio-venösen Druckgradienten, sie fällt dagegen bei Erhöhung des Strömungswiderstandes im Gebiet der Herzkranzgefäße. Der Gesamtwiderstand setzt sich aus einer vasalen und einer extravasalen myokardialen Komponente zusammen. Die myokardiale bzw. die Widerstandskomponente wird durch druckpassive Mechanismen während einer Herzaktion gesteuert. Der Koronardurchfluss ist bedingt vom intramyokardialen Wanddruck, der den Blutfluss durch die Kapillaren während der koronarwirksamen Systole unterbricht. Austreibungszeit und isovolumetrische Kontraktion gehören zur koronarwirksamen Systole. Der koronare Ausstrom erfolgt zum Sinus coronarius hin. Durch die Veränderungen der arteriellen, venösen und myokardialen Drücke kommt ein phasisches Einströmen in die Koronararterien zustande, das sein Maximum in der frühen Diastole hat. Die aktive, vasale Widerstandsregulation ist maßgeblich vom Sauerstoffbedarf beeinflusst, das heißt die Größe des koronaren Blutflusses ist linear zum Sauerstoffverbrauch des Herzens korreliert. Dieser Regelkreis wird durch aktive Regulation des Tonus in den Widerstandsgefäßen gesteuert (DRESSLER und GÖTTMANN 1993).

### **2.1.3 PATHOPHYSIOLOGIE DER MYOKARDIALEN ISCHÄMIE UND ROLLE DER KOLLATERALZIRKULATION**

Die myokardiale Ischämie ist durch ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffversorgung und -verbrauch gekennzeichnet. Die Ursachen können eine akute Unterbrechung der Blutversorgung durch Thrombusformation oder Gefäßspasmen sowie eine chronische Minderperfusion sein. In den meisten Fällen resultiert die Ischämie aus zwei Faktoren: einem gesteigerten myokardialen Sauerstoffverbrauch, zum Beispiel durch körperliche Belastung oder Tachykardie, und einem reduzierten Sauerstoffangebot an das Myokard, zum Beispiel durch Thrombus oder erhöhten koronarvaskulären Tonus (VAN DE WERF et al. 2003, GREBE 2005).

Koronare Kollateralen spielen sowohl in der Kompensation eines Koronarverschlusses als auch als therapeutisches Ziel einer Verbesserung der regionalen Perfusion eine große Rolle. Präexistente Kollateralen sind dünnwandige Gefäßstrukturen, die Arterien miteinander verbinden. Ihre Existenz ist extrem speziesabhängig. Sie sind normalerweise geschlossen und funktionell nicht aktiv, da kein Druckgradient zwischen den durch Kollateralen verbundenen Arterien besteht. Nach einem Koronarverschluss fällt der distale Druck in einem Versorgungsgebiet abrupt ab, und die Kollateralen öffnen sich unmittelbar. Die Transformation präexistenter Kollateralen in reife Kollateralgefäße verläuft in drei Schritten: passive Aufweitung, Zellproliferation und Inflammation sowie Arterialisierung. Der Schweregrad der Koronarobstruktion, der zur Stimulation des Kollateralwachstums mindestens 80% betragen muss, die Schnelligkeit der Entwicklung der Stenose, Ischämie, Hypoxie und Wachstumsfaktoren bestimmen das Ausmaß der Kollateralentwicklung (GREBE 2005).

### **2.1.4 FOLGEN DER MYOKARDISCHÄMIE**

Eine koronare Okklusion führt im versorgten Myokardareal („area at risk“) innerhalb kürzester Frist wegen der hohen Energieabhängigkeit der Kontraktion und des Fehlens von Sauerstoffdepots im Herzmuskel zu einem Verlust der regionalen Kontraktilität, einer Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion mit Reduktion des Schlagvolumens, der Schlagarbeit, des Herzzeitvolumens, der Ejektionsfraktion und einer Erhöhung des enddiastolischen Volumens und Drucks. Je nach Dauer des Koronarverschlusses, der pathophysiologischen Bedingungen und der Lokalisation des Gewebes bezogen auf die okkludierte Koronararterie (Zentrum/Randzone) ist die

myokardiale Dysfunktion unterschiedlich stark ausgeprägt (GREBE 2005).

Bei länger andauernder Ischämie eines umschriebenen Myokardabschnittes kommt es zum Myokardinfarkt. Dabei handelt es sich um eine größere Nekrose oder deren Folgezustand im Myokard. Ursache ist meistens eine koronare Minderperfusion. Der thrombotische Verschluss von stenotischen Herzkranzgefäßen ist Ursache für 90% der Infarkte. Auf Grund von tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass bereits 60 Minuten nach Ligatur der Koronararterien fast das gesamte Versorgungsgebiet der Arterie nekrotisch ist (ARHEDEN et al. 2000). Kleine Infarkte sind in etwa einem Monat vernarbt, größere, transmurale in bis zu zwei Monaten (DRESSLER und GÖTTMANN 1993).

Nach einem Myokardinfarkt kann das ischämisch geschädigte Myokard unterteilt werden:

1. in den nekrotischen Infarktkern, der aus avitalem Gewebe besteht,
2. die umgebende teilgeschädigte, das heißt funktionssupprimierte, jedoch aus vitalen Zellen bestehende, Periinfarktzone und
3. eine Übergangszone, bestehend aus vitalem Gewebe, das durch die Ischämie funktionssupprimiert, aber nicht morphologisch verändert ist.

Sowohl die funktionssupprimierte Periinfarktzone als auch die Übergangszone können nach erfolgreicher Revaskularisation die Funktion wieder aufnehmen. Im Gegensatz hierzu ist der nekrotische Infarktkern zu einer Funktionserholung nicht in der Lage (REIMER et al. 1977).

Histologisch ist die funktionssupprimierte Periinfarktzone wie folgt aufgebaut: Bei kurzer Ischämiedauer (15 bis 20min) sind die Myozyten nur gering verändert (Zeichen der reversiblen Zellschädigung, wie Schwellung der Mitochondrien). Im Gewebe liegt zusätzlich interstitielles Ödem vor. Mit zunehmender Ischämiezeit (25 bis 45 min) treten zusätzlich mosaikartig eingestreute Nekrosen einzelner Myozyten auf (REIMER et al. 1977).

Das Myokard kann sich jedoch aus diesem Zustand nach Reperfusion der verschlossenen Arterie wieder erholen. Die Einzelzellnekrosen können durch die Funktion der umgebenden Zellen kompensiert werden, sodass es im Regelfall nach wenigen Tagen wieder zur normalen Kontraktion dieses Areals kommt. Die Größe der den nekrotischen Infarktkern umgebende funktionssupprimierten Periinfarktzone ist von

der Dauer der Ischämie abhängig. Bei relativ kurzen Ischämiezeiten (18 bis 20min) ist die funktionssupprimierte Periinfarktzone im Vergleich zum nekrotischen Infarktkern relativ groß. Mit zunehmender Ischämiedauer verschiebt sich die Relation von nekrotischem Infarktkern und funktionssupprimierter Periinfarktzone zugunsten des nekrotischen Infarktkerns. Zusätzlich sind mit zunehmender Ischämiedauer, wie oben bereits erwähnt, in der funktionssupprimierten Periinfarktzone zunehmend mosaikartig eingestreute Nekrosen einzelner Zellen nachweisbar. Schlussendlich ist bei sehr langer Ischämiezeit (ca. 60min) nahezu das gesamte Versorgungsgebiet der Arterie nekrotisch. Bei diesem Zustand ist also kaum noch eine funktionssupprimierte Periinfarktzone nachweisbar (ARHEDEN et al. 2000).

Die Periinfarktzone ist von einer weiteren Zone umgeben, die anhand morphologischer Kriterien nicht von normalem Gewebe unterschieden werden kann. Diese Übergangszone zu normalem Gewebe ist durch eine Kontraktionsschwäche (Funktions-suppression) gekennzeichnet, zeigt jedoch keine morphologischen Veränderungen. Im Fall einer subakuten bis chronischen Ischämie bezeichnet man das Gewebe als hibernierend (Myokard im Winterschlaf). Hibernierendes Myokard ist ein Zustand myokardialer Ischämie, wobei Kontraktilität, Metabolismus und ventrikuläre Funktion herabgesetzt sind, um den reduzierten Blutzufuhr auszugleichen. Dieses Gewebe kann die Funktion wiedererlangen, wenn die Gefäßstenose beseitigt wird (RAHIMTOOLA 1989). Nach einmaliger akuter, kurzer Ischämie kann es zur Funktions-suppression kommen, die kein morphologisches Korrelat hat („Stunning“). Hierunter versteht man eine verzögerte Erholung der regionalen myokardialen Kontraktilität nach Reperfusion ohne irreversible Schäden bei bereits wiederhergestellter Myokardperfusion (BRAUNWALD und KLONER 1982).

Wiederholte akute Ischämiezeiten, die bei subtotaler Stenose einer Koronararterie durch zeitweise körperliche Anstrengung auftreten und zu reversiblen Funktionsdefiziten führen können, werden als mögliche Ursache für Herzinsuffizienz bei koronarer Herzkrankheit erkannt (BOLLI 1992). Weiterhin wird derselbe histopathologische Schädigungsmechanismus für chronisch minderdurchblutetes Herzgewebe (hibernierend) bei KHK angenommen, der das Funktionsdefizit nach kurzzeitiger Ischämie mit nachfolgender suffizienter Durchblutung verursacht (BOLLI und MARBAN 1999).

## **2.2 NICHTINVASIVE METHODEN ZUR MYOKARDINFARKTDIAGNOSTIK**

Unter den nichtinvasiven Untersuchungsverfahren ist die Echokardiographie am weitesten verbreitet, da sie flächendeckend vorhanden sowie schnell und preiswert einzusetzen ist. Nachteil dieser Technik ist die, in Abhängigkeit von geeignetem Schallfenster und Untersucher, hohe Variabilität (GUNTER et al. 1998).

Das übliche Verfahren ist dabei der Ultraschall durch den Brustkorb (Transthorakale Echokardiographie, TTE). Seltener notwendig ist der Ultraschall von der Speiseröhre aus (Transösophageale Echokardiographie, TEE, "Schluckecho"). Diese Methode liefert eine bessere Darstellung des Herzens. Auch kleine Thromben sind verstärkt sichtbar. Die Echokardiographie erlaubt innerhalb kürzester Zeit eine nichtinvasive, patientenschonende eingehende Untersuchung des Herzens. Die Größe der einzelnen Herzkammern, die Pumpfunktion und die Funktion der Herzklappen sind gut erkennbar. Auch Herzfehler können schnell und sicher erkannt werden. Das entscheidende Manko der Echokardiographie besteht in der Beurteilungsmöglichkeit der Kranzgefäße. Diese sind nicht oder nur indirekt durch eventuelle Wandbewegungsstörungen einschätzbar (BÖHMEKE 2001, KÖHLER und TATARU 2001, PFLEGER et al. 2003).

### **2.2.1 NUKLEARMEDIZINISCHE DIAGNOSETECHNIKEN**

#### **2.2.1.1 POSITRONENEMISSIONSTOMOGRAPHIE (PET)**

Die PET ist eine tomographische Bildgebungstechnik, welche eine große Bandbreite von nichtinvasiven Messungen regionaler Gewebefunktionen ermöglicht. Diese Flexibilität resultiert aus der Tatsache, dass fast alle biologischen Moleküle mit Positronenemittern wie z.B. C-11, N-13, O-15 und F-18-Desoxyglucose (FDG) markiert werden können (LAMMERTSMA 2001).

Positronen (Symbol  $e^+$ ) sind positiv geladene Elementarteilchen aus der Gruppe der Leptonen. Das Positron wird als massengleiches „Antiteilchen“ des Elektrons definiert, mit dem es bis auf seine elektrische Ladung in allen Eigenschaften übereinstimmt. Positronen wechselwirken im Gewebe mit benachbarten Elektronen, was zu einer gegenseitigen Auslöschung (Annihilation/„Paarvernichtung“) beider Partikel führt. Bei diesem Prozess werden zwei Gammastrahlen von 511 keV produziert und in diametral entgegengesetzte Richtungen emittiert. Diese vom PET-Scanner erfassten Gammastrahlen interagieren mit zusammengesetzten Szintillationskristallen der PET-Detek-

toren. In diesen Kristallen werden die Gammastrahlen in Lichtphotonen und dann in elektrische Signale umgewandelt, welche von der Tomographenelektronik registriert werden. Ein gewisses Maß an Photonen wird von darüber liegendem Gewebe absorbiert, bevor es die Detektoren erreicht und wird daher nicht vom Scanner erfasst. Man bezeichnet dies als Attenuierung (PLEIN und SIVANANTHAN 2001).

PET wird oft als Goldstandard der klinisch vorhandenen Geräte für die Ermittlung funktionssupprimierter, aber lebensfähiger Myozyten bezeichnet. Die meisten Erfahrungen mit PET zur Erkennung metabolischer Aktivität im myokardialen Gewebe liegen bei Verwendung von FDG oder Carbon-11- Acetat vor. Die Aufnahme (uptake) von FDG durch Myozyten ist ein Indikator dafür, dass der Bereich ischämisch ist und demzufolge weniger Glukose gegenüber freien Fettsäuren als Energiesubstrat verwendet wird (CASTRO et al. 1998).

Es ist nachgewiesen, dass eine Region, die in Relation zum myokardialen Blutfluss (MBF) eine hohe FDG-Aufnahme zeigt, ischämisches, „stunned“ oder hibernierendes Myokard repräsentiert und ein Missverhältnis zwischen FDG und MBF aufweist (BONOW 1995). Aus diesem Grund ist die Positronenemissionstomographie mit FDG eine zuverlässige Methode zur Identifikation von lebensfähigem Myokard (CASTRO et al. 1998). Allerdings limitieren die hohen Kosten, unter anderem verursacht durch das für die Produktion der Tracer vor Ort notwendige Zyklotron sowie die geringe Verfügbarkeit eine weitere Verbreitung (PLEIN und SIVANANTHAN 2001). Außerdem lässt die konventionelle PET keine Informationen hinsichtlich der regionalen Ventrikelwandfunktion zu, die für die Feststellung der potenziellen Belastung von hibernierendes Myokard auf die ventrikuläre Dysfunktion wichtig sind (CASTRO et al. 1998). Weitere Nachteile sind die geringe räumliche Auflösung und die Strahlenexposition, welche Verlaufskontrollen erschweren (AL-SAADI et al. 2001).

#### **2.2.1.2 PHOTONENEMISSIONSTOMOGRAPHIE (SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY; SPECT)**

Die **SPECT** gehört wie die PET zu den funktionellen Bild gebenden Verfahren. Die erzeugten Bilder geben vor allem Aufschluss über Stoffwechselabläufe im untersuchten Körperkompartiment bzw. Organ. Neben der Strahlenbelastung verfügt SPECT jedoch ebenfalls nur über eine eingeschränkte örtliche Auflösung (MAHNKEN et al. 2004). Daher ist die Morphologie nur grob beurteilbar.

Im Gegensatz zur PET werden bei SPECT Gammastrahler mit einzelnen Photonen verwendet. Die gesendeten Signale werden von Kollimatoren gemessen, welche dafür sorgen, dass nur Photonen aus einer definierten Richtung akzeptiert werden. Als Tracer werden Radionuklide benutzt, da es kein Photonen emittierendes Isotop der natürlichen biologischen Elemente gibt (LAMMERTSMA 2001).

Verwendet werden überwiegend Thallium-201-Chlorid und Technetium markierte Moleküle wie Tc-99m-Sestamibi, Tc-99m-Tetrofosmin und Tc-99m-Q12. Nach intravenöser Applikation wird die relative myokardiale Anreicherung gemessen und mit gesundem Myokard verglichen. Perfusionsdefekte zeigen sich mit einer niedrigeren Aktivitätsmenge (BENGEL und SCHWAIGER 1998).

Im Vergleich zur PET ist SPECT aufwands- und kostengünstiger, da einerseits keine kurzlebigen Radionuklide verwendet werden, die in nächster Nähe zum Scanner hergestellt werden müssen, und andererseits die Scanner preislich wesentlich ökonomischer sind. Heutzutage gehen die Einsatzgebiete der beiden Verfahren jedoch fließend ineinander über (DELBEKE et al. 2006).

### **2.3 GRUNDPRINZIPIEN DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT)**

Die physikalische Grundlage der Magnetresonanztomographie (MRT) bildet die Kernspinresonanz (engl. NMR; Nuclear *M*agnetic *R*esonance). Hier nutzt man die Tatsache, dass Protonen einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzen und Atomkerne dadurch ein magnetisches Moment erhalten. Ein Atomkern kann vom Standpunkt der klassischen Physik aus vereinfacht als ein magnetischer Kreisel angesehen werden. In der Quantenphysik stellt sich diese Erklärung etwas anders dar, kommt aber in den für die Sache wichtigen Punkten zu gleichen bzw. sehr ähnlichen Ergebnissen (MORNEBURG 1995, DÖSSEL 2000, McROBBIE et al. 2002).

#### **2.3.1 MAGNETISCHE RESONANZ (MR)**

Die MR-Bildgebung basiert auf der bereits 1946 experimentell nachgewiesenen magnetischen Resonanz von Atomkernen. In der medizinischen Diagnostik wird das Resonanzsignal des Wasserstoffkerns zur Bildgebung genutzt. Der Kern des Wasserstoffatoms besteht aus nur einem Teilchen, dem positiv geladenen Proton. Durch Eigenrotation (Spin) erzeugt das Proton ein Magnetfeld, das dem eines kleinen Stabmagneten ähnelt. Dieses Magnetfeld wird durch einen Vektor charakterisiert, das magnetische

Moment (SCHNACKENBURG 2002).

Obwohl das Signal, welches von der MR-Bildgebung erfasst wird, von den Protonen des zu untersuchenden Körpers ausgeht, sind nicht alle diese Protonen an der Signalentstehung beteiligt. Protonen befinden sich hauptsächlich in Lipiden und zellulärem Wasser, wobei Letzteres den größten Anteil an den Protonen des Körpers darstellt. Protonen in Makromolekülen wie Proteinen, DNA und soliden Strukturen, wie Knochen, beteiligen sich normalerweise nicht am MR-Signal (SMITH 1985).

In biologischem Gewebe haben diese Magnetfelder regulär zufällig verteilte Richtungen, sodass nach außen keine magnetische Wirkung auftritt. In einem starken äußeren Magnetfeld  $B_0$  beginnen die individuellen magnetischen Momente der Protonen als Folge der Wechselwirkung von  $B_0$  und der Eigenrotation um die Achse des äußeren Magnetfeldes zu präzedieren. Die Frequenz, genauer die Kreisfrequenz der Präzessionsbewegung, wird als Larmorfrequenz  $\omega_0 = \gamma \times B_0$  bezeichnet. Sie ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes  $B_0$ , da  $\gamma$ , das gyromagnetische Verhältnis, konstant ist (SCHNACKENBURG 2005).

Das gyromagnetische Verhältnis ist eine Konstante für jede einzelne Atomart. Sie beträgt für Wasserstoff 42,6 MHz/T. Für eine Magnetfeldstärke von 1.5 Tesla, welche häufig für kommerzielle Systeme verwendet wird, ergibt sich eine Larmor-Frequenz von 63.75 MHz. Tesla ist dabei die Einheit der Magnetfeldstärke (PATZ 1986).

Die Orientierung des Magnetfeldes der Protonen zur Richtung des äußeren Magnetfeldes kann parallel oder antiparallel sein. Die parallele Ausrichtung entspricht dem niedrigeren Energiestatus, die antiparallele dem höheren (VAN GEUNS et al. 1999).

Aus energetischen Gründen sind die Magnetfelder der Protonen überwiegend in gleicher Richtung wie das Magnetfeld  $B_0$  orientiert und addieren sich zur Nettomagnetisierung (parallel zu  $B_0$ ) (SCHNACKENBURG 2005). Diese ist nicht messbar, solange sie parallel zum äußeren Magnetfeld ausgerichtet ist. Die zur Messung und Bilderzeugung notwendige Auslenkung der Magnetisierung erfolgt durch Einstrahlen eines Hochfrequenz-Impulses (Anregung). Die Frequenz des HF-Impulses muss gleich der Larmor-Frequenz (sog. Resonanzbedingung) sein, da sonst kein messbarer Effekt erzielt wird. Außerdem muss die magnetische Komponente des HF-Impulses ( $B_1$ ) senkrecht zu  $B_0$  orientiert sein. Die Einstrahlung der Hochfrequenz erfolgt über eine Hochfrequenzspule. Dabei wird dem Gewebe Energie zugeführt. Abhängig von Dauer bzw. Amplitude des HF-Pulses wird die Magnetisierung um einen bestimmten Winkel

gedreht. Einen HF-Impuls, der die Magnetisierung um  $90^\circ$  dreht, das heißt die Längsmagnetisierung komplett in eine Magnetisierung quer zum Hauptmagnetfeld (= Transversalmagnetisierung) überführt, wird als  $90^\circ$ -Puls bezeichnet. Die erzeugte Transversalmagnetisierung erzeugt ein hochfrequentes magnetisches Wechselfeld, das in einer Empfangsspule eine messbare Spannung induziert, das MR-Signal (SCHNACKENBURG 2005).

### 2.3.2 RELAXATION

Unmittelbar nach der Anregung beginnt die Relaxation, d.h. die Wiederherstellung der Magnetisierung in ihre Ausgangslage. Damit ist eine Abnahme des MR-Signals in der Empfängerspule verbunden. Dieses abnehmende Signal wird als „free induction decay (FID)“ bezeichnet. Die Zeit, welche das Signal benötigt, um wieder in den Gleichgewichtszustand zurückzukehren, ist die Relaxationszeit (VAN GEUNS et al. 1999).

Es gibt zwei unabhängige Relaxationsprozesse:

Der erste und auch meist schnellere bewirkt die Abnahme der Nettotransversalmagnetisierung (T2-Relaxation). Ursache ist eine leicht unterschiedliche Larmorfrequenz der Protonen aufgrund von lokalen Magnetfeldinhomogenitäten (Spin-Spin-Relaxation) (CARDOZA und HERFKENS 1999). Die Zeitkonstante T2 beschreibt dabei die reinen Spin-Spin-Wechselwirkungen. Zeitlich konstante Inhomogenitäten von  $B_0$  bewirken eine zusätzliche Dephasierung (vor allem an Gewebegrenzflächen), sodass das Signal nicht mit T2, sondern rascher mit einer Zeitkonstanten  $T2^*$  zerfällt ( $T2^* < T2$ ) (KÖCHLI und MARINCEK 1984).

Die Dephasierung verläuft exponentiell und wird durch eine Zeitkonstante, die T2-Relaxationszeit, charakterisiert. Bei Erreichen der T2-Zeit ist das Signal auf ca. 37% des Ausgangswertes abgefallen. Bei Geweben mit kurzem T2 zerfällt das Signal schneller als bei Geweben mit einer langen T2-Zeit (SCHNACKENBURG 2005).

Der zweite Prozess beruht darauf, dass die Kerne die bei der Anregung aufgenommene Energie wieder an ihre Umgebung abgeben (Spin-Gitter-Relaxation). Dieser Vorgang erfolgt ebenfalls exponentiell. Die Geschwindigkeit hängt dabei von einer für das jeweilige Gewebe charakteristischen Zeitkonstante ab, der T1-Relaxationszeit. Das ist die Zeit, die nach einem  $90^\circ$ -HF-Impuls benötigt wird, um das System auf 63% seines Gleichgewichtszustandes zu bringen (VAN GEUNS et al. 1999).

Zwischen beiden Zeiten gibt es keine direkte Beziehung. Sie laufen unabhängig

voneinander ab (SMITH 1985). Die T1-Zeiten in biologischen Geweben belaufen sich in der Größenordnung von einer Sekunde, die T2-Zeiten sind etwa um den Faktor 10 kleiner (SCHNACKENBURG 2005).

### **2.3.3 BILDENTSTEHUNG UND K-RAUM**

Zur Bildgebung werden die von den Protonen erzeugten MR-Signale im Körper des Patienten erfasst. Dieser Prozess erfolgt in drei Schritten: der Schichtselektion, der Frequenzkodierung und der Phasenkodierung (VAN GEUNS et al. 1999).

Für die Schichtselektion und die Ortskodierung (= Frequenzkodierung + Phasenkodierung) des Signals werden zusätzlich zum Magnetfeld  $B_0$  räumlich und zeitlich variable Magnetfelder benötigt, die Gradientenfelder. Diese Felder werden in drei senkrecht aufeinander stehenden Richtungen durch Gradientenspulen erzeugt. Sie bewirken eine kurzzeitige, lineare Änderung des Magnetfeldes entlang einer beliebigen Richtung. Zur Schichtselektion wird während des Sendens des HF-Impulses ein Gradient eingeschaltet. Das Gesamtmagnetfeld und damit auch die Larmor-Frequenz werden dann zu einer Richtung hin größer. Der HF-Impuls hat nur dort Wirkung, wo die Frequenz des Impulses gleich der Larmor-Frequenz ist. So wird eine Schicht definierter Dicke angeregt. Durch Überlagerung mehrerer Gradientenfelder kann jede beliebig gewinkelte Schicht im Körper ausgewählt werden (SCHNACKENBURG 2005).

Der erste Schritt der Ortskodierung ist die Phasenkodierung. Für die Phasenkodierung wird nach dem HF-Puls ein Gradient bestimmter Stärke eingeschaltet, wodurch das Gesamtmagnetfeld auf der einen Seite größer und auf der anderen Seite kleiner wird. Es entstehen Phasendifferenzen, die nach Abschalten des Gradienten bestehen bleiben (SCHNACKENBURG 2002).

Durch Wiederholung dieses Prozesses mit unterschiedlicher Dauer des temporären Gradienten, erhält man Signale mit unterschiedlicher Phasenkodierung. Um Pixel mit der gleichen Phasenkodierung zu unterscheiden, verwendet man die Frequenzkodierung. Ein magnetischer Gradient während der Signalausgabe führt zu einer spezifischen Verschiebung der Resonanzfrequenz ebenso wie der Effekt des Schichtkodierungsgradienten für Pixel mit der gleichen Phasenverschiebung (VAN GEUNS et al. 1999).

Um alle für die Phasenkodierrichtung erforderlichen Ortsfrequenzkomponenten zu erhalten, müssen Anregung, Phasenkodierung, Frequenzkodierung mit jeweils

geänderter Stärke des Phasenkodiergradienten wiederholt werden. Die Anzahl der Phasenkodierschritte entspricht der Größe der Matrix. Die Signale jeder Messung werden digitalisiert und in einer Rohdatenmatrix (k-Raum) abgelegt. Mithilfe der Fourier-Transformation wird aus den gemessenen Rohdaten ein Bild berechnet (SCHNACKENBURG 2005).

Der MR-Rohdatensatz (k-Raum) besteht aus einem Gitter von einzelnen Messpunkten, die in der Regel zeilenweise generiert werden. Jeder dieser Punkte enthält zwar prinzipiell die Information über das gesamte Bild, dennoch besteht eine Beziehung zwischen Punktposition und Beitrag zum Gesamtbildeindruck. Die Punkte in der Mitte der Matrix sind verantwortlich für den Kontrast, die äußeren Punkte für die Ortsauflösung des daraus generierten MR-Bildes. Zur Erzielung des optimalen Kontrastes in der MRA ist es wichtig zu wissen, wann eine gegebene Sequenz die mittleren Punkte misst: bei sequentieller Messung nach halber Laufzeit der Sequenz, bei centric reordered und bei spiralförmiger Messung am Beginn der Datenakquisition. In Kenntnis der Kreislaufzeit ist der Sequenzstart so zu wählen, dass arterielle Kontrastmittelboluspassage und maximale Kontrastempfindlichkeit der Sequenz zusammenfallen (JUDMAIER et al. 2003).

Die Bildauflösung wird von der Pixelgröße bestimmt: je kleiner, desto höher die Auflösung. Das Signal-Rausch-Verhältnis ist dabei der limitierende Faktor, wenn die Pixel zu klein werden und nicht genügend rotierende Protonen enthalten, um ein messbares Signal zu produzieren (VAN GEUNS et al. 1999).

Durch Oberflächenspulen lassen sich Bilder hoher Auflösung erzielen, indem die Anregungen über die Standard-Systemspulen und die Messungen über diese zusätzlichen Oberflächenspulen erfolgen (MÜLLER-SCHAUENBURG et al. 1985).

### **2.3.4 PULSSEQUENZEN**

Unter Pulssequenz wird eine bestimmte Variante von Amplitude, Zeitdauer und Zeitpunkt der HF- und Gradientenimpulse verstanden. Sie unterscheiden sich in Messzeit, Kontrast- und Artefaktverhalten sowie Signal-/Rausch-Verhältnis. Es gibt zwei Basisvarianten: Spin-Echo- und Gradientenechosequenzen (SCHNACKENBURG 2005).

Die durch statische Inhomogenitäten des Magnetfeldes entstandene Dephasierung der Transversalmagnetisierung kann mit dem so genannten Spin-Echo rückgängig gemacht werden. Dazu wird in einem definierten zeitlichen Abstand nach der Anregung ein  $180^\circ$ -Impuls eingestrahlt. Dieser Impuls dreht den Fächer der bereits dephasierten

Transversalmagnetisierung um  $180^\circ$ , der Dephasierungsprozess wird umgekehrt. Die Magnetisierungsvektoren treffen nach einer bestimmten Zeit wieder aufeinander und bilden das Spin-Echo-Signal. Die Zeit zwischen  $90^\circ$ -Impuls und dem Maximum des Spin-Echo-Signals wird mit TE (Echozeit) bezeichnet. Es können auch mehrere Spin-Echos erzeugt werden, die dann mit ihrer Amplitude entsprechend der T2-Relaxation abnehmen (SCHNACKENBURG 2002).

Das Gradientenecho wird durch Umschalten des Frequenzkodiergradienten erzeugt. Der erste Teil des Gradienten führt zu einer Dephasierung. Der zweite Teil des Gradienten bewirkt eine Rephasierung, wodurch das Gradientenecho entsteht, welches sein Maximum dort aufweist, wo Dephasierungs- und Rephasierungseffekte sich gerade aufheben. Darauf folgt wieder eine Dephasierung (SCHNACKENBURG 2005).

Es gibt zwei wesentliche Unterschiede zwischen Spin-Echo- und Gradientenechosequenz: Bei der Gradientenechosequenz beträgt der Winkel des Anregungspulses weniger als  $90^\circ$  und das Echosignal wird ohne  $180^\circ$ -Impuls erzeugt (SCHNACKENBURG 2005).

### **2.3.5 BESONDERHEITEN DER KARDIALEN MRT**

Die Untersuchung des Herzens ist zwar mit der Körperspule möglich, Signalstärke und Auflösung können jedoch durch den Einsatz einer Oberflächenspule entscheidend verbessert werden. Besonders geeignet für die kardiale MRT sind Mehrelementoberflächenspulen (MAHNKEN et al. 2004).

Zur Reduktion von Bewegungsartefakten und zur Erstellung von Aufnahmen in unterschiedlichen Herzphasen wird die Signalmessung mit dem EKG abgeglichen. Diese EKG-Synchronisation kann prospektiv oder retrospektiv erfolgen (MAHNKEN et al. 2004).

Die Ableitung eines EKG im Kernspintomographen ist aufgrund von Beeinflussungen der Ableitungskabel durch das Hauptmagnetfeld und der Artefakte durch Einstrahlung der Radiofrequenzpulse schwierig. Durch die Einführung des Vektor-EKGs, das die dreidimensionale Orientierung des QRS-Komplexes berücksichtigt und somit sowohl die Auswirkungen des Magnetfelds des Untersuchungsgeräts als auch des magnethämodynamischen Effekts auf das abgeleitete EKG-Signal reduziert, gelingt die Ableitung zuverlässig (MAHNKEN et al. 2004).

Im Gegensatz zu der Ableitung eines diagnostischen EKGs sollten die Elektroden zur Ableitung eines Trigger-EKGs für die MRT möglichst nahe beieinander platziert werden, um durch die Gradienten erzeugte Spannungsunterschiede in den Ableitungselektroden herabzusetzen (MAHNKEN et al. 2004).

Da sich das Herz bei jedem Atemzug in alle drei Raumrichtungen, vor allem kraniokaudal, bewegt, muss die Atembewegung unterdrückt werden. Die einfachste Methode ist die Atemstopptechnik (breath-holding), bei der der Patient in einer definierten Atemlage die Luft anhält. Eine alternative Möglichkeit, den Einfluss der Atmung auf die Bildgebung zu minimieren, ist die durch Atemsensoren gesteuerte Messung. Hierbei wird auf dem Bauch des Patienten ein drucksensitives Kissen befestigt, mit dem die Atmung überwacht und gemessen wird. Die Messung kann durch das Atemkissen getriggert werden, so dass die Datenakquisition jeweils am Anfang der Expiration einsetzt und in diesem Zustand Daten für eine oder mehrere Schichten gewonnen werden. Danach wird wieder auf die nächste Expirationsphase gewartet (BORNSTEDT 2002).

Häufig genutzte Sequenzen der kardialen Vitalitätsdiagnostik sind die Late-Enhancement- und die Look-Locker-Sequenz. Die Late-Enhancement-Sequenz dient der Darstellung des Late enhancement, eines hyperintensiven Signals, das sich nach Applikation von Gadolinium-haltigen, extrazellulären Kontrastmitteln insbesondere in stark T1-gewichteten Sequenzen nach Erreichen eines Gleichgewichtszustandes bei akuten und chronischen Myokardinfarkten nachweisen lässt (HOMBACH et al. 2005).

Ein kritischer Parameter der Sequenz ist das Vorpuls-Delay (time of inversion = TI). Wird dieses nicht adäquat gewählt, kann sich der Infarkt der Diagnose entziehen. Sinn des Vorpulses ist es, den T1-Kontrast zu verstärken (GREBE 2005).

Das TI wird so gewählt, dass nicht infarziertes Myokard signalfrei ist und so der maximale Kontrast zu Infarktgewebe erreicht wird (SIMONETTI et al. 2001). Da das optimale TI abhängig ist von der Kontrastmitteldosis, der Herzfrequenz und dem Zeitabstand zwischen Kontrastmittelgabe und Messung (GREBE 2005), wird die Wahl des optimalen Vorpuls-Delays durch die Anwendung der Look-Locker Sequenz erleichtert (HOMBACH et al. 2005).

Bei der Look-Locker-Sequenz handelt es sich um eine nach den gleichnamigen Autoren benannte spezielle Messsequenz zur Bestimmung eines optimalen Vorpuls-Delays bei Anwendung eines 180°-Inversion-Recovery-Vorpulses (HOMBACH et al. 2005). So

wird eine T1-Relaxationskurve abgebildet, anhand derer sich das ideale TI mit dem besten Kontrast von Infarkt, Blut und gesundem Myokard ablesen und für die Spätaufnahmen (Late Enhancement) übernehmen lässt (GREBE 2005).

## **2.4 KONTRASTMITTEL DER KARDIALEN MRT**

MR-Kontrastmittel können die diagnostische Aussagekraft der MRT verbessern und werden erfolgreich zur Differenzierung von vitalem und nekrotischem Myokard, transmuraalem und nicht-transmuraalem Infarkt, reperfundiertem und nicht-reperfundiertem Infarkt sowie für myokardiale Perfusionsmessungen eingesetzt (SAEED et al. 1989).

Im Gegensatz zu Kontrastmitteln, die bei Computertomographien eingesetzt werden, sind MR-Kontrastmittel nicht direkt sichtbar, sondern ändern das Signal der im Gewebe vorhandenen Wasserprotonen (OKUHATA 1999).

Die Klassifizierung der MR-Kontrastmittel erfolgt in zwei Kategorien (KROMBACH et al. 2002a).

Unterschieden wird zum einen anhand des Effektes des Kontrastmittels auf die Signalintensität (positive Verstärkung oder longitudinale Relaxation und negative Verstärkung oder transversale Relaxation). Positive (auch so genannte Relaxivitäts- oder T1-verstärkende) Kontrastmittel verstärken die Signalintensität von perfundierten Arealen bei T1-gewichteten Sequenzen. Die meisten der verfügbaren Kontrastmittel dieser Gruppe haben Molekulargewichte zwischen 1000 und 2500 Dalton. Negative (auch so genannte T2\*-verstärkende oder Suszeptibilitäts-) Kontrastmittel erniedrigen die Signalintensität von einem perfundierten Territorium bei T2-gewichteten Sequenzen. Die magnetische Suszeptibilität ist hierbei die Proportionalitätskonstante zwischen der verwendeten Magnetfeldstärke und der durch Ionen mit ungepaarten Elektronen verursachten Magnetisierung (SAEED et al. 2000a).

Die zweite Klassifizierung erfolgt anhand des Verteilungsmusters im Körper (extrazellulär, intrazellulär oder intravaskulär) (SAEED et al. 2000a).

### **2.4.1 EXTRAZELLULÄRE KONTRASTMITTEL**

Aufgrund ihrer geringen molekularen Größe (Molekulargewicht < 1500 Dalton) können extrazelluläre Kontrastmittel ungehindert aus dem Intravaskularraum in das Interstitium diffundieren. Dort verhalten sie sich inert, das heißt, sie binden weder an andere Moleküle, noch passieren sie intakte Zellmembranen (KROMBACH et al. 2002a).

Alle derzeit eingesetzten extrazellulären Kontrastmittel verwenden Gadolinium als paramagnetisches Zentrum und haben ein Molekulargewicht von ungefähr 600 Dalton.

Dabei werden Gadolinium(III)-Verbindungen intravenös appliziert. Wegen der starken Toxizität von freien Gadolinium-Ionen setzt man Komplexierungsmittel mit hoher Komplexierungskonstante ein, wie beispielsweise die Chelate Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) und 1,4,7,10-Tetraazacyclododecantaessigsäure, Gadotersäure (DOTA). Die meisten Substanzen sind extrem hydrophil und werden nahezu ausschließlich über die Niere ausgeschieden. Die Halbwertszeit im Blut beträgt ca. 90 Minuten und entspricht weitgehend der renalen Ausscheidung (VOGLER 2005).

Bereits bei der ersten Kapillarpassage nach einem intravenösen Bolus tritt ungefähr die Hälfte der Kontrastmittelmoleküle in den interstitiellen Raum über. Blut-Hirn- und Blut-Plazenta-Schranke werden nicht durchdrungen (VOGLER 2005).

Prototyp ist das Gadopentate dimeglumine (GD-DTPA, Magnevist®, Schering, Berlin), das 1988 auf den Markt kam. Es war das erste intravenös zu verabreichende MR-Kontrastmittel, das für den klinischen Gebrauch zugelassen wurde (OKUHATA 1999).

#### **2.4.2 INTRAZELLULÄRE KONTRASTMITTEL**

Intrazelluläre Kontrastmittel bestehen aus freien Ionen, die über selektive Membrantransportmechanismen ins Zellinnere aufgenommen werden (KROMBACH et al. 2002a). Somit liefern sie Informationen über die funktionale Aktivität der Zellen, welche als Vitalitätsparameter des Myokards gewertet werden (SAEED et al. 2000b).

Mangan in Form von aus dem Chelat Mangafodipir-Trisodium (Mn-DPDP) freigesetzter  $Mn^{2+}$ -Ionen ist derzeit das einzige klinisch zugelassene intrazelluläre Kontrastmittel (KROMBACH et al. 2002a), wobei das paramagnetische  $Mn^{2+}$ -Ion zu einer Verkürzung der T1-Relaxivität führt.  $Mn^{2+}$  wird über spannungsgesteuerte Kalzium-Kanäle von funktionsfähigen Myozyten aufgenommen, ein Effekt, der in nekrotischen Zellen ausbleibt (BREMERICH et al. 2000).

#### **2.4.3 BLOODPOOL-KONTRASTMITTEL**

Aufgrund ihrer molekularen Größe (Molekulargewicht > 30000 Dalton) oder ihrer globulären Form können intravaskuläre Kontrastmittel (auch Blood-Pool-Kontrastmittel genannt) den Intravaskularraum in gesundem Gewebe nicht verlassen. Vorteile intravaskulärer Kontrastmittel sind:

- Durch die längere Plasmahalbwertszeit im Vergleich zu extrazellulären Kontrastmitteln entsteht ein längeres Zeitfenster für die MRT.
- Aufgrund der hohen T1-Relaxivität erzielen diese Kontrastmittel gute Dosis-Effektivitätsraten.
- Bei der Bestimmung des myokardialen Blutvolumens und der Perfusion kann eine hohe Genauigkeit erreicht werden.
- Die mikrovaskuläre Integrität beziehungsweise Hyperpermeabilität geschädigter Zellen kann erfasst werden (KROMBACH et al. 2002a).

Die Entwicklung von Bloodpool-Kontrastmittel stellt im Vergleich zu den extrazellulären Kontrastmitteln eine ungleich höhere Herausforderung dar. Zum einen wegen des industriellen Syntheseprozesses, zum anderen wächst mit zunehmender Größe auch das Problem, eine schnelle und vollständige Ausscheidung sowie eine gute Verträglichkeit zu gewährleisten (VOGLER 2005).

Intravaskuläre Kontrastmittel sind entweder paramagnetisch oder superparamagnetisch. Die meisten paramagnetischen Kontrastmittel basieren auf Gadolinium, wohingegen die superparamagnetischen Kontrastmittel Eisenoxidpartikel sind (SAEED et al. 2000c).

Das erste klinisch zugelassene Bloodpool-Kontrastmittel ist Vasovist® (Gadofosveset, Schering, Berlin), auch als MS-325 bezeichnet (SCHERING 2006).

#### **2.4.4 KONTRASTMITTEL MS-325**

MS 325 (Gadofosveset Trinatrium, Schering, Berlin) ist ein Blood-Pool-Kontrastmittel, das der Gruppe der Gadolinium-Komplexe mit starker Proteinbindung zuzuordnen ist (VOGLER 2005).

Es handelt sich dabei um einen stabilen Gadolinium-diethylentriaminpentaessigsäure-Chelat-Komplex (GdDTPA), welcher mit einer Diphenylcyclohexylphosphatgruppe substituiert ist. Durch seine lipophilen Strukturelemente bindet es stark, aber reversibel an humanes Serumalbumin im Plasma (BLUEMKE et al. 2001). Lediglich die ungebundene Fraktion tritt im Bereich der Kapillaren in das Interstitium über bzw. kann renal ausgeschieden werden.

Aufgrund der Gleichgewichtsverteilung zwischen ungebundener und gebundener Fraktion wird das gesamte Kontrastmittel mit einer deutlich längeren Halbwertszeit ausgeschieden (VOGLER 2005).

Durch die Proteinbindung wird die T1 Relaxivität im Vergleich zum nicht gebundenen Gadoliniumchelat um das 10fache verstärkt.

In klinischen Studien verkürzte Gadofosveset-Trinatrium die T1-Werte im Blut bis zu maximal 4 Stunden. Hochauflösende MRA-Scans wurden bis zu einer Stunde nach Injektion erhalten.

Seit 2006 ist Gadofosveset Trinatrium (MS 325) als Vasovist® für MR-Angiographien zur Visualisation der Gefäße im Abdominalbereich oder in den Extremitäten klinisch zugelassen (SCHERING 2006).

Aufgrund der, im Gegensatz zu vielen anderen intravaskulären Kontrastmitteln, primären Elimination über die Niere ist auch eine mehrfache Injektion durchführbar (KRAITCHMAN et al. 2002).

#### **2.4.5 EINSATZ VON KONTRASTMITTELN IN DER VITALITÄTS-DIAGNOSTIK**

Eng mit der Myokardinfarkt Diagnostik verbunden ist die Vitalitätsdiagnostik, da ein Myokardinfarkt als Verlust der Vitalität definiert ist (GREBE 2005). Die Vitalitätsdiagnostik zielt darauf ab, nekrotisches oder vernarbtes Gewebe von solchem zu unterscheiden, das lediglich aufgrund einer Mangelversorgung dysfunktional, aber revitalisierbar ist (VOGLER 2005).

MR-Kontrastmittel verbessern die Ermittlung und die Einschätzung der „area at risk“, der Infarktgröße und der Periinfarktzone im Rahmen der MRT-Untersuchung (SAEED et al. 2002).

Das „Late enhancement“, also eine verzögerte Kontrastmittelaufnahme (prolongierte Signalerhöhung) nach Gabe von extrazellulären Kontrastmitteln, stellt sich immer mehr als relativ standfestes Kriterium für die Beurteilung eines Infarktes heraus (SANDSTEDE 2003).

Während eines akuten Myokardinfarktes kommt es zu einem „Hyper-Enhancement“, das im Vergleich zur Vitalfärbung mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC-Färbung) (RIED 1952, ALTMAN 1976) in der Histologie jedoch nur in geringem Ausmaß (8 bis 15%) den Infarkt überschätzt (SAEED et al. 2000b). Andere Experimente zeigen eine exakte Korrelation der Größe (FIENO et al. 2000).

Es scheint einen Zusammenhang zwischen Überschätzung des Infarktes und dem

Zeitabstand zwischen Kontrastmittelgabe und MR-Untersuchung zu geben. Demnach wird der Infarkt unmittelbar nach KM-Gabe um bis zu 40% überschätzt. 20 bis 25 Minuten nach KM-Gabe korrelieren „Hyper-Enhancement“ und TTC-Färbung. Der Zeitraum, in dem die tatsächliche Infarktgröße identisch mit dem „Hyper-Enhancement“ ist, hängt wiederum von der Dauer der Ischämie ab, nach zwei Stunden ist das Zeitfenster geringer als nach 30 Minuten (OSHINSKI et al. 2001).

Die Entwicklung eines akuten Infarktes bis hin zur Nekrose ist durch diverse Prozesse (Ödem, Integritätsverlust der Zellmembranen, Entstehung von Narbengewebe) gekennzeichnet. Dadurch ändert sich die Verteilung und die Wirksamkeit des Kontrastmittels. Aufgrund der Vielzahl der beteiligten Faktoren ist das „Enhancement“ nicht immer eindeutig. Entsprechend müssen weitere Kriterien herangezogen werden, die eine Quantifizierung erlauben (VOGLER 2005).

In ischämisch geschädigtem oder infarziertem Myokard verändern sich die Verteilungsvolumina der Kontrastmittel, eine Eigenschaft, die zur Darstellung und Charakterisierung dieser Areale genutzt werden kann (KROMBACH et al. 2002a).

Das Verteilungsvolumen von extrazellulären Kontrastmitteln beträgt im normalen Myokard ca. 18%, im leicht ischämisch geschädigten Myokard ca. 30% und im stark ischämisch geschädigten Myokard ca. 90%. Es erhöht sich mit der Anzahl der nekrotischen Zellen im ischämischen Bereich. Im Gegensatz dazu ist das Verteilungsvolumen intravaskulärer Kontrastmittel abhängig von der Integrität der Mikrogefäße (SAEED et al. 2002).

## **2.5 TIERMODELL RATTE**

Tiermodelle erlauben durch eine ausgeprägte Homogenität eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse gegenüber klinischen Patientenstudien.

Die Laborratte ist das kreislaufphysiologisch am besten charakterisierte Versuchstier (ELSNER 1994, GEIL 1998). Das kardiale Rattenmodell erwies sich in verschiedenen Untersuchungen als vorrangig geeignet zur Induktion einer Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt (RUBIN et al. 1983, ANVERSA et al. 1985, 1986, ZIMMER et al. 1990, LITWIN et al. 1991, PFEFFER und BRAUNWALD 1990, DHALLA et al 1991, PELOUCH et al. 1993).

Bei Okklusion der linken Herzkranzarterie der Ratte entsteht ein akuter Myokardinfarkt. Experimentell simuliert wird dabei eine dem Myokardinfarkt beim Menschen

vorausgehende Stenose der Herzkranzgefäße. In der Regel erfolgt die Induktion transmuraler Infarkte. Die Letalität beträgt je nach Verfahren bis zu 50%. Das infarzierte linksventrikuläre Gewebe wird innerhalb weniger Wochen über eine Koagulationsnekrose in Narbengewebe umgewandelt. Zur Aufrechterhaltung eines bestimmten Herzminutenvolumens muss sich das vitale Restgewebe an den funktionellen Ausfall der vernarbten Region anpassen. Dies betrifft neben den Herzmuskelzellen auch das Nicht-Myozytenkompartiment (Blut- und Lymphgefäße, die amorphe Interzellularsubstanz, Fibroblasten, Makrophagen, Leukozyten, Kollagen und andere extrazelluläre Matrixproteine) (BRILLA und MAISCH 1994). Dieser Prozess wird als Remodeling bezeichnet (PFEFFER und BRAUNWALD 1990).

Nach der Entzifferung des Genoms des Menschen und der Maus wurde durch über 20 Forschergruppen aus sechs Ländern das Genom der Ratte (BN-Ratte) als drittes Säugetiergenom nahezu vollständig entschlüsselt und analysiert (KRZYWINSKI et al. 2004).

Die Entschlüsselung des Genoms der Ratte ermöglicht es, noch präziser als bislang Ursachen der Entstehung von Krankheiten wie Diabetes, Krebs und vor allem auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufzufinden und Therapieansätze zu konzipieren.

Die Ratte wird seit fast 200 Jahren in der Forschung als Versuchstier eingesetzt und gilt als essentiell für die medizinische Grundlagenforschung und Pharmakaentwicklung.

Das Rattengenom besteht aus ungefähr 25.000 Genen und weist somit fast ebenso viele Gene wie der Mensch und die Maus auf. Nahezu alle Gene des Menschen, die bei der Entstehung von Krankheiten eine Rolle spielen, finden ihre Entsprechung bei der Ratte. Vermutlich wurden diese Gene im Laufe der Entwicklung der Säugetiere über die Jahrmillionen hochkonserviert (HÜBNER 2004),

Anatomie und Morphologie des Rattenherzes sind dem menschlichen Herz, wie allen Säugetierherzen, vergleichbar. Weitere etablierte Versuchstiermodelle sind Maus und Kaninchen. Dennoch ist mittlerweile die Ratte als experimentelles Modell, insbesondere bei kardiologischen Studien, favorisiert, da sie aufgrund der genetischen Kompatibilität dem Menschen mit am nächsten kommt.

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

#### 3.1 ZIELVORSTELLUNGEN

Die Magnetresonanztomographie gilt mittlerweile auch in der Kardiologie als ein Verfahren, welches trotz höherer Kosten und längerer Untersuchungszeiten anderen Abbildungstechniken wie der eingangs bereits beschriebenen Echokardiographie, PET und SPECT (s. Kap. 2.2) sowie auch der Computertomographie häufig überlegen ist und die frühzeitige Diagnostik kardiologischer Erkrankungen, insbesondere auch die Früherkennung der koronaren Herzkrankheit sowie des resultierenden ischämisch bedingten Myokardinfarkts ermöglicht.

Die Kardio-Magnetresonanztomographie erfordert nicht in jedem Fall den Einsatz von Kontrastmitteln. Strukturen des Herzens als auch dessen Funktion und Durchblutung bzw. seine Leistungsfähigkeit sind unter Umständen auch ohne deren Anwendung beurteilbar.

Der Einsatz von Kontrastmitteln ist immer dann notwendig, wenn sehr ähnliche Körpergewebe, z.B. Muskeln und Blutgefäße, eindeutig voneinander abgegrenzt werden müssen, wie dies bei Myokard und Herzkranzgefäßen der Fall ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Vorzüge der Kernspintomographie unter Verwendung des neuartigen intravaskulären Kontrastmittels MS-325 (Vasovist®, Gado-fosveset, Schering, Berlin) nachzuweisen.

Insbesondere sollte dabei geklärt werden, ob bzw. inwieweit bei Verwendung von MS-325 kurze Ischämiezeiten im Bereich von 12 bis 30 Minuten im Vergleich zum bisher genutzten extrazellulären Gadoliniumhaltigen Kontrastmittel Magnevist® detektierbar sind.

Konkrete Fragestellungen sind darüber hinaus, bis zu welcher Okklusionszeit ein Myokardinfarkt mit Kontrastmittel darstellbar ist und speziell ein intravaskuläres Kontrastmittel wie MS-325 den Detektionszeitraum verlängern kann.

Es soll zudem untersucht werden, ab welcher Ischämiezeit Kontrastmittelanreicherungen nachweisbar sind, wie lange diese andauern und ob vitales von nekrotischem Gewebe eindeutig unterschieden werden kann.

Parallel zu dieser Arbeit hat ZIMMERMANN (in Vorb.) im Rahmen einer weiteren Dissertation unter den gleichen Versuchsbedingungen mit gleicher Fragestellung die

Ischämiezeiten im Bereich von 45 bis 60 Minuten sowie Dauerokklusion untersucht.

Die Versuche wurden von der Bezirksregierung Köln gemäß § 8 Abs. 1 des deutschen Tierschutzgesetzes genehmigt (AZ 50.203.2).

### **3.2 MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.2.1 VERSUCHSTIERE**

Es werden 42 weibliche Sprague-Dawley Ratten mit Körpergewichten zwischen 250g und 350g untersucht. Die Tiere befinden sich mindestens eine Woche vor Durchführung der Versuche im Institut für Versuchstierkunde, um die Eingewöhnung der Tiere zu gewährleisten. Sie werden paarweise in Makrolon-Käfigen auf Holzgranulat bei einer Raumtemperatur von 21 bis 23°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von ca. 45% gehalten. Fütterung (Sniff-Futter, Pellets) und Tränke (mit Ozon versetztes Trinkwasser) erfolgen ad libitum.

#### **3.2.2 GRUPPENAUFTEILUNG**

Die 42 untersuchten Versuchstiere (weibliche Sprague-Dawley-Ratten) werden nach Kontrastmittel und Okklusionsdauer in folgende Gruppen eingeteilt:

<b>Gruppe</b>	<b>Ischämiezeit (min)</b>	<b>Kontrastmittel</b>	<b>N</b>
<b>1 = M 30</b>	30	MS 325	7
<b>2 = G 30</b>	30	Gadolinium	7
<b>3 = M 18</b>	18	MS325	7
<b>4 = G 18</b>	18	Gadolinium	7
<b>5 = M 12</b>	12	MS 325	7
<b>6 = G 12</b>	12	Gadolinium	7

*Tabelle 1: Versuchsgruppeneinteilung*

### **3.2.3 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG**

#### **3.2.3.1 PRÄMEDIKATION, NARKOSE UND EUTHANASIE**

Die Narkoseeinleitung erfolgt mit Isofluran (Forene®, Abbott, Dosierung nach Wirkung) in einem Glaszylinder. Zur Aufrechterhaltung der Narkose werden Medetomidinhydrochlorid (Domitor®, Pfizer, 0,3mg/kg) und Ketaminhydrochlorid (Ketamin 10%®, Ceva, 60mg/kg) subkutan appliziert. Nach der Tracheotomie wird ein Silikon-schlauch in die Trachea verbracht und an ein Beatmungsgerät (Harvard Apparatus, Model 683, Rodent Ventilator) angeschlossen. Die Tiere werden mit Raumluft, einer Atemfrequenz von 60 Zügen pro Minute und einem Volumen von 15-20ml beatmet. Zur Anästhesieüberwachung während der Operation und bei der Magnetresonanztomographie wird ein im Tomographen integriertes EKG verwendet. Domitor und Ketamin dosiert man zur Aufrechterhaltung der Narkose bei Bedarf nach. Nach Beendigung der MR-Untersuchung erfolgt die intravenöse Euthanasie der Tiere mit Pentobarbital-Natrium (Narcoren®, Merial, 300mg/kg).

#### **3.2.3.2 OPERATIVE VORBEREITUNG**

Unmittelbar nach Eintritt der erwünschten Narkosetiefe wird ein venöser Zugang (Insyte 24GA, 07\*19mm, Vialon) in eine der lateralen Schwanzvenen gelegt und mit Leukoplast fixiert. Falls dies nicht gelingt, werden die Tiere in Rückenlage fixiert, die Haut im Bereich der Fossa jugularis durchtrennt und die Vena jugularis stumpf frei präpariert. Dann wird mit einem Zugang die Vene katheterisiert. Es folgt die stumpfe Präparation der Trachea, die mit einem Skalpell eröffnet wird. Nun wird ein Silikon-schlauch eingeführt und mit einem Faden (Ethicon Vicryl 1) und zusätzlich mit Leukoplast fixiert. Zur Thorakotomie werden die Tiere in die rechte Seitenlage verbracht.

Die Inzision der Haut erfolgt im Bereich des dritten bis vierten Interkostalraums links. Dann werden die Muskelschichten stumpf präpariert und der dritte und vierte Interkostalraum eröffnet. Die Rippe wird auf einer Länge von ca. acht Millimetern entfernt. Nun wird die Lunge mit einem feuchten Wattestäbchen nach dorsal abgedrängt um einen besseren Blick auf das Herz zu ermöglichen. Der Verschluss eines Astes der linken Koronararterie erfolgt durch Umstechen mit chirurgischen Nahtmaterial (Cardiofil, 1 metric, 5/0 USP, Braun-Dexon). Anschließend wird der Faden durch ein

kleines Plastikröhrchen geführt, auf Spannung gesetzt und mit Klebeband fixiert. Der richtige Sitz der Ligatur ist durch Abblassen des Myokards (epikardiale Zyanose) im Bereich des Versorgungsgebietes der Arterie deutlich erkennbar. Nach Ischämiedauer (30min, 18min, 12min) und Kontrastmittel (MS-325, Gadolinium) werden sechs Gruppen (n=7) unterschieden (siehe Tab.1).

Für die Zeit der Okklusion verbleiben die Tiere in Narkose. Dann wird das Gewebe durch Entspannen des Okklusionsfadens reperfundiert (erkennbar an einer epikardialen Hyperämie) und in situ belassen. Der eröffnete Thorax wird mit einem feuchten Tupfer abgedeckt, um die Exsikkose der Organe gering zu halten. Die Tiere werden nun in den Magnetresonanztomographen verbracht.

### **3.2.3.3 UNTERSUCHUNG IM MAGNETRESONANZTOMOGRAPHEN**

Zur Untersuchung im MRT werden die Tiere in einer Plastikwanne gelagert. Die Ventilation erfolgt weiterhin über das Beatmungsgerät, das sich im Nebenraum befindet. Die Ratten werden nun an das im MRT integrierten EKG angeschlossen. Die MR-Aufnahmen erfolgen in einem Ganzkörper-Magnetresonanztomographen (Siemens Gyroscan 1,5Tesla). Zur Verstärkung der Signalintensität wird eine Mikroskopiespule (47mm, Philips Medical Systems) in Höhe des Herzens auf den Thorax gelegt und fixiert. Zur Orientierung wird eine Übersichtsaufnahme mit der im MRT integrierten Körperspule erstellt. Nun werden T1- und T2- gewichtete, EKG-getriggerte Nativ-Sequenzen aufgenommen.

Zwei Stunden nach Reperfusion des Myokards wird das Kontrastmittel MS-325 (Schering, Berlin, 29,3 mg/kg) bzw. in der Kontrollgruppe Gadolinium (Magnevist®, Schering, Berlin, 31,5 mg/kg) intravenös appliziert. Das Monitoren der Kontrastmittelkinetik erfolgt über 120 Minuten zum Zeitpunkt 3, 15, 30, 45, 60, 90 und 120min nach Kontrastmittelgabe.

Zur Bestimmung der optimalen TI wird für jeden Zeitpunkt eine Look-Locker-Sequenz gefahren (TR/TE 9,8 / 5,0, Flipwinkel 15°, 1 Schicht, Schichtdicke 3mm), gefolgt von einer Late-Enhancement-Sequenz (TR/TE 9,8 / 4,8, Flipwinkel 25°, 6 Schichten, Schichtdicke 2mm). Beide Sequenzen werden EKG-getriggert.

Nach Ablauf der zwei Stunden wird die Koronararterie erneut okkludiert. Es folgt bei einigen Tieren die intravenöse Gabe von Phthalocyanin-Blau-Lösung zur Überprüfung des richtigen Sitzes der Ligatur und sofort anschließend die Euthanasie mittels

Pentobarbital-Natrium.

Anschließend wird das Herz entnommen, quer in ca. zwei Millimeter dicke Scheiben geschnitten und in Triphenyltetrazolium-Chlorid (TTC-Lösung, 2%, 37 °C) zum Anfärben des vitalen Gewebes eingelegt. Nekrotisches Gewebe wird dabei nicht angefärbt, was die Differenzierung ermöglicht. Die Herzschnitte werden mit einem Flachbettscanner gescannt und planimetrisch ausgewertet.

### **3.2.4 AUSWERTUNGEN**

#### **3.2.4.1 ANALYSE DER MR-BILDER**

Bei den Look-Locker-Sequenzen wird die Signalintensität von Rückenmuskulatur, Blut, Myokard und ischämisch geschädigtem Myokard im Zeitraum 14 bis 1415 Millisekunden gemessen. Dazu wird eine Benutzer-definierte „Region of interest“ (ROI) in das jeweilige Gewebe gelegt und in die folgenden Bilder weiterkopiert. Aufgrund von Atembewegungen kommt es zu Positionsunterschieden, weshalb zum Teil manuelle Korrekturen notwendig sind, um sicher zu gehen, dass nur die Signalintensität eines Gewebes gemessen wird.

Die so gewonnenen Werte werden in eine modifizierte Excel-Tabelle eingegeben und so die T1-Zeit (ms) bestimmt. Dies erfolgt für die nativen Aufnahmen (Zeitpunkt –5 min) und für jeden zu bestimmenden Zeitpunkt nach Kontrastmittelgabe. Für jeden Zeitpunkt werden innerhalb einer Gruppe Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

Die Late-Enhancement-Sequenzen werden hinsichtlich der Größe des Infarktbereiches (pro Schnittebene und auf das gesamte Herz übertragen) und der Signalintensität zur Bestimmung des Kontrasts ausgewertet. Hierzu werden, genau wie bei der Look-Locker-Sequenz ROIs in Blut, Myokard und ischämisch geschädigtes Myokard gelegt, in die anderen Schichten kopiert und gegebenenfalls korrigiert, um die Signalintensität zu ermitteln. Dies wird für eine T2-Aufnahme (vor Kontrastmittelgabe) und für alle Zeitpunkte nach Kontrastmittelgabe durchgeführt. Der Kontrast Blut-Myokard wird anhand folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{Signal Blut} - \text{Signal Myokard}}{\text{Signal Blut} + \text{Signal Myokard}}$$

Entsprechendes gilt für den Kontrast Infarkt-Myokard und Infarkt-Blut.

Innerhalb einer Gruppe und für jeden Zeitpunkt werden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Zusätzlich wird mit ROIs die Größe des gesamten linken Ventrikels und des ischämisch geschädigten Myokards in Quadratmillimetern erfasst. Die sechs Schichten werden addiert und das Verhältnis zwischen Myokard und Kontrastmittel-verstärktem, ischämischem Myokard (in %) berechnet.

### **3.2.4.2 PLANIMETRISCHE ANALYSE DER GEWEBESCHNITTE**

Die mit einem Flachbettscanner aufgenommenen, zwei Millimeter dicken Scheiben des Herzens werden unter Verwendung von Photoshop ausgewertet. Hierzu wird, ähnlich wie bei der Auswertung der Late-Enhancement-Sequenzen, einmal der gesamte linke Ventrikel und dann der nekrotische Bereich (dargestellt durch TTC-Gewebefärbung) in Pixeln gemessen. Im Folgenden wird das Verhältnis zwischen vitalem und nekrotischem Myokard (in %) berechnet und mit den Ergebnissen der Late-Enhancement-Sequenzen verglichen.

### **3.2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG**

Sämtliche Auswertungen werden mit den statistischen Softwarepaketen SAS Version 9.1 sowie S-Plus Version 6.1 durchgeführt.

Zur Anwendung kommen globale F-Tests, paarweise unverbundene und verbundene t-Tests und 3- bzw. 4-way repeated measures ANOVA-Modelle.

Die Gültigkeit der verwendeten 4-way repeated measures ANOVA-Modelle wird mit Hilfe geeigneter diagnostischer Verfahren (QQ-Plot zur Überprüfung der Normalverteilung der Residuen, Plot der Residuen gegen durch das Modell vorhergesagte Werte zur Überprüfung der Varianzhomogenität) überprüft und auf deren Grundlage entschieden, dass die Modellannahmen hier als erfüllt angesehen werden können.

Alle statistischen Tests werden rein explorativ auf einem zuvor festgelegten Signifikanzniveau von 5% durchgeführt, das heißt p-Werte von  $p \leq 0,05$  können als statistisch signifikant bezüglich des betrachteten Kollektivs interpretiert werden.

#### **3.2.5.1 STATISTISCHE AUSWERTUNG GEWEBEKONTRASTE (T2)**

Von den global signifikanten Effekten ist hier insbesondere die Wechselwirkung des Kontrastmittels mit der Verschlusszeit von großer Bedeutung.

Von speziellem Interesse ist hierbei zum einen, ob sich bei identischer Verschlusszeit die beiden Kontrastmittel hinsichtlich eines speziellen Kontrastes (Blut/Myokard,

Infarkt/Myokard, Infarkt/Blut) zu einem bestimmten Zeitpunkt statistisch signifikant voneinander unterscheiden. Des Weiteren soll untersucht werden, ob sich bei Verwendung desselben Kontrastmittels die verschiedenen Verschlusszeiten hinsichtlich eines speziellen Kontrastes zu einem bestimmten Zeitpunkt statistisch signifikant voneinander unterscheiden.

Zur genaueren Untersuchung dieses Sachverhaltes werden separat für jeden der 3 Kontraste (Blut/Myokard, Infarkt/Myokard, Infarkt/Blut) sowie jeden der 8 Zeitpunkte (T2 und 3, 15, 30, 45, 60, 90 und 120 min nach Kontrastmittelgabe) jeweils 6 paarweise unverbundene t-Tests zum Vergleich von je zwei der insgesamt drei unterschiedlichen Verschlusszeiten (12 min., 18 min., 30 min.) für dasselbe Kontrastmittel (3 mal Kontrastmittel MS 325, 3 mal Kontrolle Gadolinium) sowie jeweils 3 paarweise unverbundene t-Tests zum Vergleich der beiden Kontrastmittel bei fester Verschlusszeit (12 min., 18 min., 30 min.) verwendet.

Aufgrund der Tatsache, dass die Interaktion aller 4 Faktoren (Kontrastmittel, Verschlusszeit, Kontrasttyp, Zeit) hier global nicht signifikant ist, wird hinsichtlich der T2-Ergebnisse auf die Interpretation der ANOVA-Analyse verzichtet, und es finden nur die t-Tests Berücksichtigung.

### **3.2.5.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG GEWEBEKONTRASTE (T1)**

#### **3.2.5.2.1 4-WAY-REPEATED MEASURES ANOVA (ALLE GEWEBE)**

Als Faktoren werden berücksichtigt:

- Kontrastmittel (MS 325, Gadolinium)
- Verschlusszeit (12, 18, 30 min)
- Gewebe (Blut, Muskel, Myokard, Infarkt)
- Zeit (nativ; 3' -120')

Die Interaktion aller 4 Faktoren erweist sich im F-Test als global signifikant.

Von den global signifikanten Effekten ist insbesondere die Wechselwirkung von Gewebe, Zeit und Kontrastmittel von großer Bedeutung.

Von speziellen Interesse ist hierbei, welche Gewebe sich zu einem bestimmten Zeitpunkt bei einem speziellen Kontrastmittel und einer speziellen Verschlusszeit

statistisch signifikant bezüglich der T1-Zeit voneinander unterscheiden. Von Bedeutung sind dabei Blut, Myokard- und Infarktgewebe.

Zur genaueren Untersuchung werden paarweise verbundene t-Tests zum Vergleich von jeweils zwei der drei relevanten Gewebetypen (Blut, Myokard, Infarkt) hinsichtlich der T1-Zeit zu einem festen Zeitpunkt und für dasselbe Kontrastmittel sowie dieselbe Verschlusszeit verwendet.

### **3.2.5.2.2 3-WAY-REPEATED MEASURES ANOVA (NUR INFARKTGEWEBE)**

Die Gültigkeit des verwendeten 3-way repeated measures ANOVA-Modells wird mit Hilfe geeigneter diagnostischer Verfahren (QQ-Plot zur Überprüfung der Normalverteilung der Residuen, Plot der Residuen gegen der durch das Modell vorhergesagten Werte zur Überprüfung der Varianzhomogenität) geprüft und auf deren Grundlage entschieden, dass die Modellannahmen hier als erfüllt angenommen werden können.

Als Faktoren werden berücksichtigt:

- Kontrastmittel (MS 325, Gadolinium)
- Verschlusszeit (12, 18, 30 min)
- Zeit (nativ; 3' -120')

Von den global signifikanten Effekten ist hierbei die Wechselwirkung von Kontrastmittel und Verschlusszeit von besonderer Bedeutung.

Es soll untersucht werden, ob sich bei identischer Verschlusszeit die beiden Kontrastmittel hinsichtlich der T1-Zeit statistisch signifikant voneinander unterscheiden.

Des Weiteren wird geprüft, ob sich bei Applikation desselben Kontrastmittels die T1-Zeiten bei verschiedenen Verschlusszeiten statistisch signifikant voneinander unterscheiden.

Es werden separat für jeden der 8 Zeitpunkte jeweils 6 paarweise unverbundene t-Tests zum Vergleich von jeweils zwei der insgesamt drei unterschiedlichen Verschlusszeiten (12, 18, 30 min) für dasselbe Kontrastmittel (jeweils drei mal MS 325 bzw. Gadolinium) sowie jeweils 3 paarweise unverbundene t-Tests zum Vergleich der beiden Kontrastmittel bei fester Verschlusszeit (12, 18, 30 min) verwendet.

### **3.2.6. BLAND-ALTMAN-ANALYSE**

Die Bland-Altman-Analyse wird zum Vergleich der beiden eingesetzten Untersuchungsmethoden bzw. Testsysteme MRT (T2-gewichtet und Kontrastmittel-Spätanreicherung) und Histomorphometrie (TTC, Gewebeschnitt) durchgeführt. Die statistische Methode ermöglicht die Beurteilung der Überschätzung des Infarktausmaßes in der Kernspinresonanztomographie, was am Patienten von Bedeutung ist.

Erstellt wird die Bland-Altman-Analyse mit Microsoft Excel 2000. Zur Auswertung kommen die Gruppen M 30 und G 30 sowie die Gruppe M 18. Es werden die MRT-Messergebnisse innerhalb einer Gruppe (n = 7 bzw. n = 6) zu jedem der acht Zeitpunkte sowie die jeweiligen TTC-Werte (% LV) verwendet.

Für die x-Achse des Koordinatensystems ergibt sich der Wert aus der Formel:

MRT (zum jeweiligen Zeitpunkt) + TTC / 2 (in % des linken Ventrikels).

Der Wert der y-Achse wird anhand folgender Formel berechnet:

MRT (zum jeweiligen Zeitpunkt) - TTC (in % des linken Ventrikels).

## **3.3 ERGEBNISSE**

### **3.3.1 VERSUCHSANSATZ**

Die MRT kann bei 40 von 42 Tieren ausgewertet werden. Die nachfolgend beschriebenen experimentellen Ergebnisse zeigen, dass bei Applikation von MS-325 nach Aufhebung der Okklusion und anschließender Reperfusion Anreicherungen des Kontrastmittels bei allen Tieren der Gruppen M 30 und M 18 (30 und 18 min Okklusion) und drei Tieren der Gruppe M 12 (12 min Okklusion) nachweisbar sind.

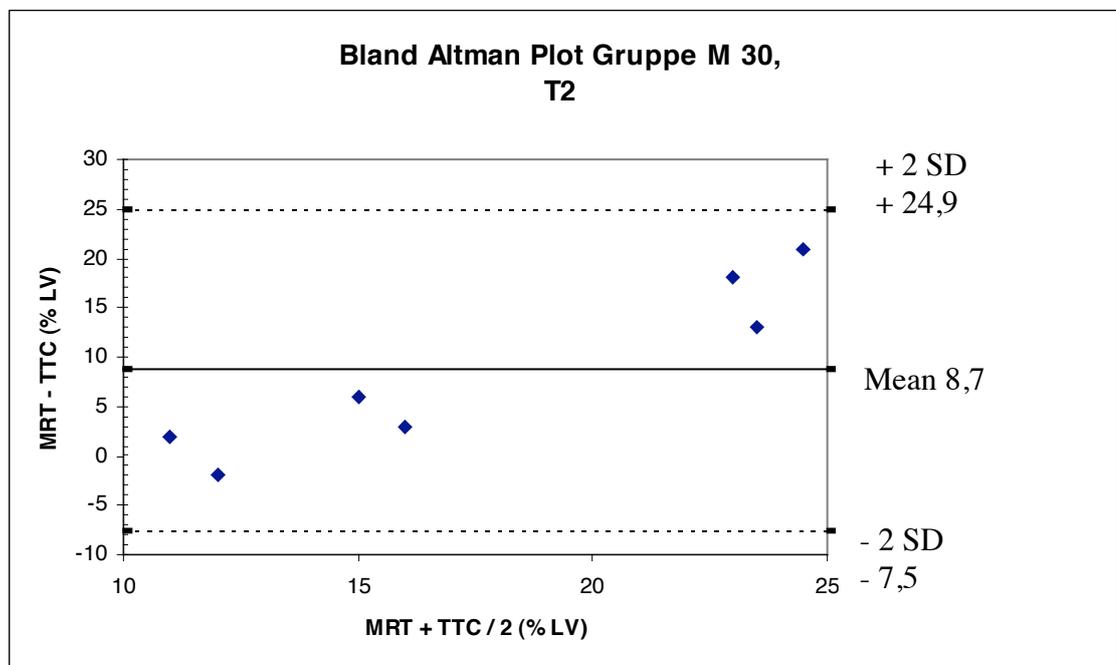
Die MRT-Ergebnisse werden mit der TTC-Vitalfärbung überprüft. Der TTC-Test ist bei allen 30-Minuten-Tieren (MS-325, Gadolinium) und bei zwei 18-Minuten-Tieren (MS 325) positiv. Diese werden in die statistische Auswertung MRT vs. Gewebeschnitt (TTC; Beurteilung Ödemgröße, T2-gewichtet) einbezogen.

### 3.3.2 MRT-MESSUNGEN IM VERGLEICH ZUR HISTOCHEMISCHEN VITALFÄRBUNG (TTC)

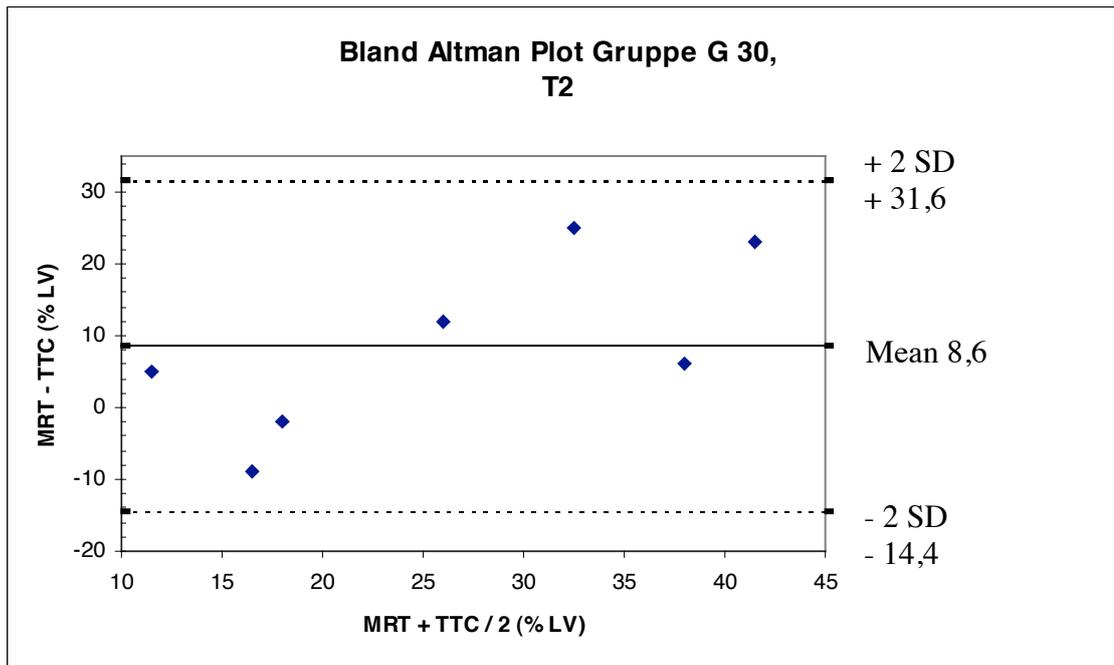
Die T2-Wichtung ergibt bei allen Tieren mit 30 und 18 Minuten Verschlusszeit ein Ödem als Zeichen der stattgehabten ischämischen Schädigung.

Im Gewebeschnitt zeigen sich alle untersuchten Tiere der Gruppen M 30 und G 30 und zwei Tiere der M 18 in der TTC-Färbung einen Infarkt.

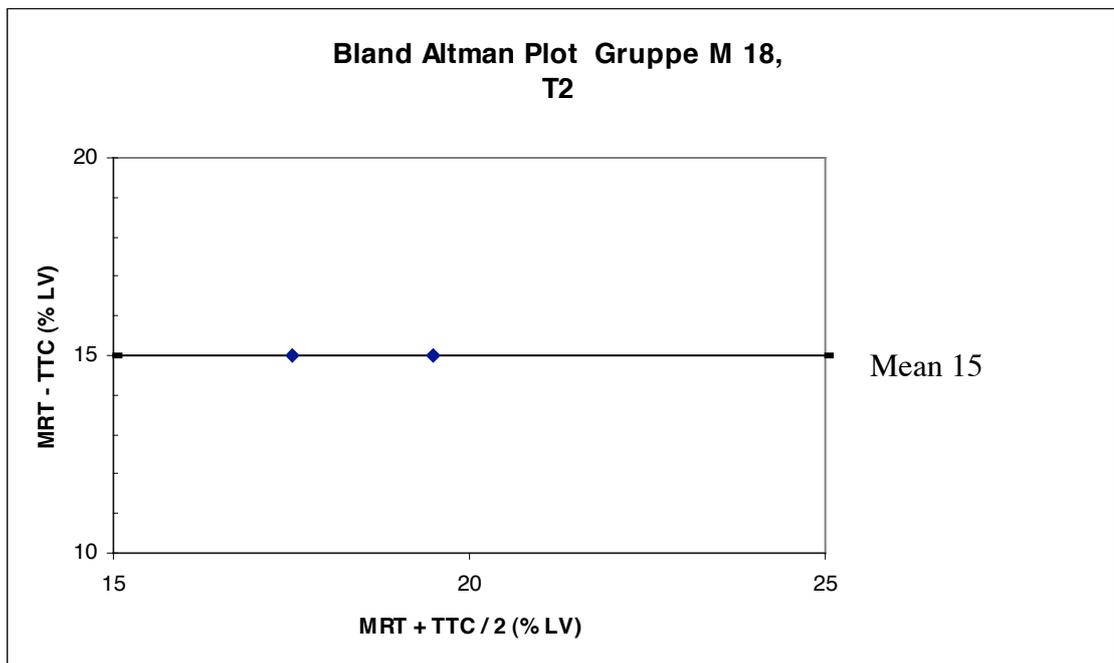
Die Bland-Altman-Analyse zeigt in den T2-gewichteten Aufnahmen eine Überschätzung der Infarktgröße von  $8,7\% \pm 16,2$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe M 30 (Abb.1),  $8,6\% \pm 23$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe G 30 (Abb.2) und  $15\% \pm 0$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe M 18 (Abb.3).



*Abbildung 1: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, T2, 30 min Okklusion:  
Vergleich MRT/TTC*



*Abbildung 2: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, T2, 30 min Okklusion:  
Vergleich MRT/TTC*



*Abbildung 3: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, T2, 18 min Okklusion:  
Vergleich MRT/TTC*

Nach Kontrastmittelgabe sind bei der Kontrastmittel-Spätanreicherung in der Testgruppe 1 (KM MS 325; 30 min Okklusionszeit) bis 90 min nach Injektion bei allen Tieren MRT-detektierte Kontrastmittel-Anreicherungen nachweisbar. Nach 120 min noch bei zwei von sieben Tieren. Das MRT-Monitoring der Kontrastmittel-

Anreicherungskinetik zwischen 3 und 120 min zeigt tendenziell sowohl bezüglich der jeweiligen Einzelwerte als auch der Mittelwerte zu den Messzeitpunkten, unter Berücksichtigung der Standardabweichungen bis zu 60 min, einen relativ konstanten Verlauf mit nachfolgendem Signalabfall (60 bis 120 min).

In der Gadolinium-Kontrollgruppe G 30 (30 min Okklusionszeit) ist bei allen Tieren bis 120 min eine erhöhte Signalintensität festzustellen und die KM-Anreicherungskinetik ist im Messzeitraum von 3 min bis 120 min relativ konstant. Insgesamt zeigt sich gegenüber der MS-325-Gruppe 1 (30 min Okklusion) eine insgesamt höhere Signalintensität.

In Gruppe M 18 (18min Okklusion) stellt sich nach Injektion von MS 325 das ischämisch geschädigte Areal als Zone erhöhter Signalintensität (Kontrastmittel-Spätanreicherung) dar. Bei allen Tieren bis 120 min ist eine erhöhte Signalintensität festzustellen und die KM-Anreicherungskinetik ist im Messzeitraum von 3 min bis 120 min relativ konstant.

In dieser Gruppe zeigt die TTC-Färbung bei zwei Tieren einen Infarkt.

Die Tabellen 2, 3 und 4 zeigen die Ergebnisse der histomorphologisch ermittelten Infarktgröße (TTC) und der T2-gewichteten und Late-enhancement-MRT-Befunde.

Gruppe M 30									
Tier-Nr.	TTC	T2	3 min nach KM-Gabe	15 min nach KM-Gabe	30 min nach KM-Gabe	45 min nach KM-Gabe	60 min nach KM-Gabe	90 min nach KM-Gabe	120 min nach KM-Gabe
1	13	11	8	7	10	8	6	6	4
2	14	32	29	26	27	19	18	13	16
3	12	18	14	17	15	12	11	11	-
4	14	35	33	34	33	32	25	19	-
5	10	12	9	19	8	7	7	12	-
6	17	30	21	17	18	18	16	16	-
7	15	18	16	14	15	16	11	9	-
MW	13,6	22,3	18,6	19,2	18	16	13,4	12,3	10
SD	2,4	9,1	8,9	8,7	9	7,8	6,2	4,3	6

*Tabelle 2: Gruppe M 30 (30 min Okklusion, MS 325): Vergleich MRT vs. Gewebeschnittfärbung (TTC) in % des linken Ventrikels, T2-gewichtet und nach Gabe von MS 325 (Late enhancement)*

Gruppe G 30									
Tier-Nr.	TTC	T2	3 min nach KM-Gabe	15 min nach KM-Gabe	30 min nach KM-Gabe	45 min nach KM-Gabe	60 min nach KM-Gabe	90 min nach KM-Gabe	120 min nach KM-Gabe
1	30	53	46	46	47	49	48	45	44
2	19	17	14	13	11	11	22	12	9
3	25	31	25	23	19	20	19	18	13
4	20	45	36	40	38	38	37	36	33
5	19	12	6	25	3	2	0	0	0
6	20	32	20	26	25	25	22	24	17
7	9	14	12	12	11	13	10	11	10
MW SD	20,6 7	29,1 14,7	25,6 11,2	26,4 11,8	24,4 12,6	25,1 12,7	22,7 16	20,9 14,3	18 14,1

*Tabelle 3: Gruppe G 30 (30 min Okklusion, Gadolinium): Vergleich MRT vs. Gewebeschnittfärbung (TTC) in % des linken Ventrikels, T2-gewichtet und nach Gabe von Gadolinium (Late enhancement)*

Gruppe M 18									
Tier-Nr.	TTC	T2	3 min nach KM-Gabe	15 min nach KM-Gabe	30 min nach KM-Gabe	45 min nach KM-Gabe	60 min nach KM-Gabe	90 min nach KM-Gabe	120 min nach KM-Gabe
1	-	17	16	17	16	18	13	12	12
2	12	27	25	25	24	23	22	23	0
3	-	23	22	-	21	16	19	17	19
4	10	25	24	26	23	20	21	19	17
5	-	8	7	9	8	10	7	7	7
6	-	13	14	12	15	15	12	14	9
MW SD	11 1	18,8 6,8	16,8 6,3	17,8 6,8	17,8 5,5	17,0 4,1	15,7 5,4	15,3 5,1	10,7 6,3

*Tabelle 4: Gruppe M 18 (18 min Okklusion, MS 325): Vergleich MRT vs. Gewebeschnittfärbung (TTC) in % des linken Ventrikels, T2-gewichtet und nach Gabe von MS 325 (Late enhancement)*

Drei Minuten nach Kontrastmittelgabe ergibt die Bland-Altman-Analyse eine Überschätzung der realen Infarktgröße von  $7,9\% \pm 15,2$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe M 30 (Abb.4),  $2,1\% \pm 20,6$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe G 30 (Abb.5) und  $13\% \pm 0$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe M 18 (Abb.6).

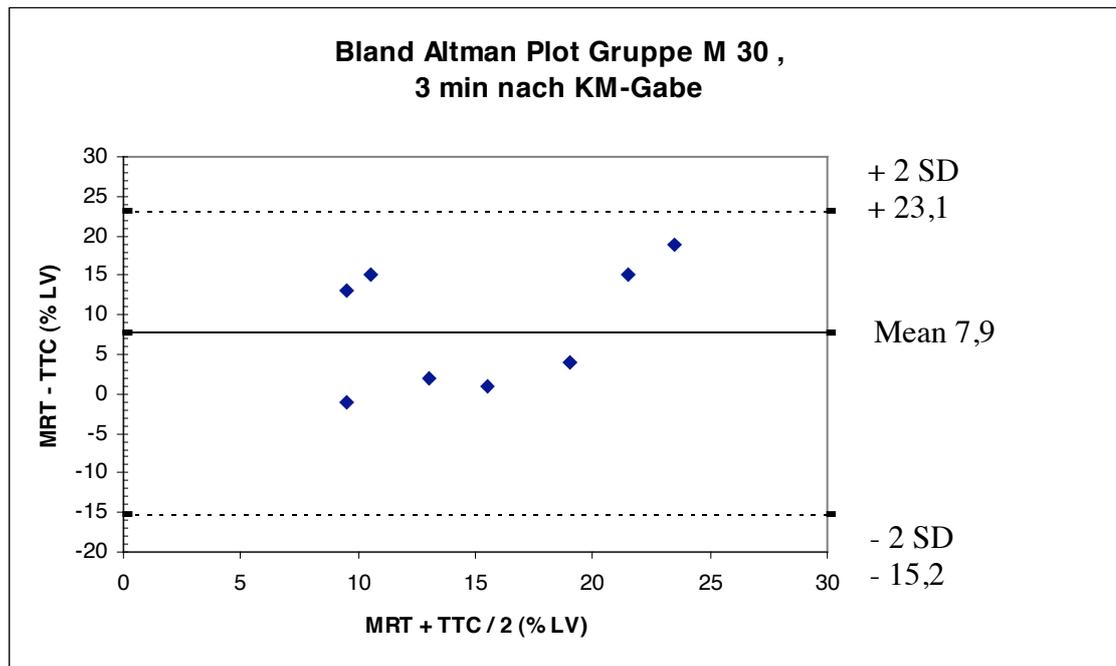


Abbildung 4: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, 3 min nach MS 325-Gabe,  
30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC

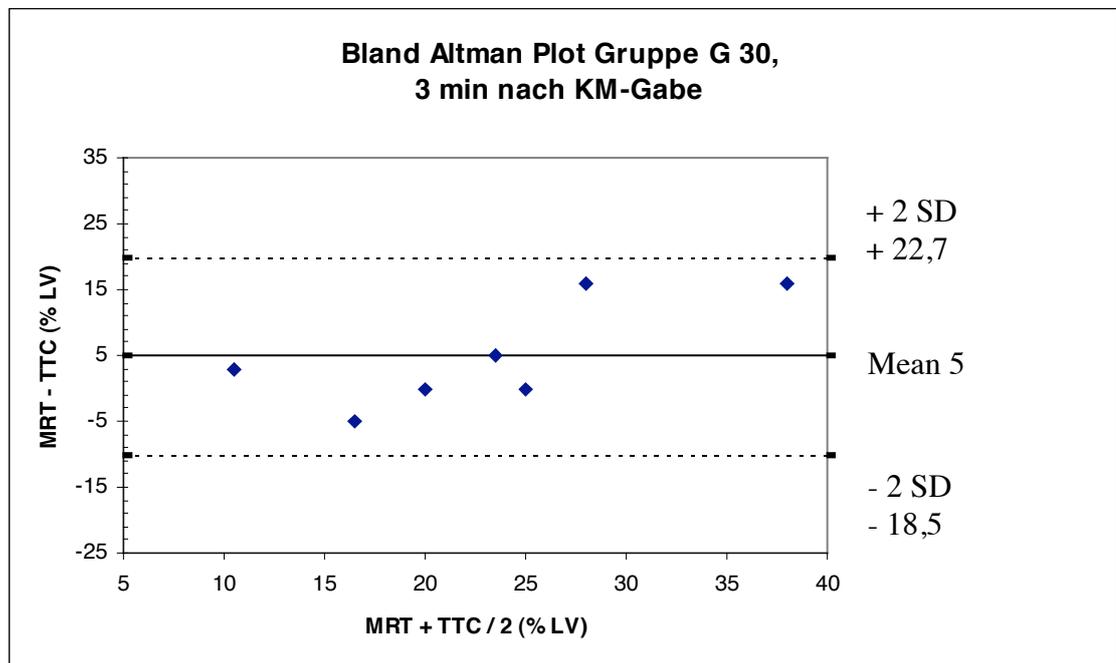
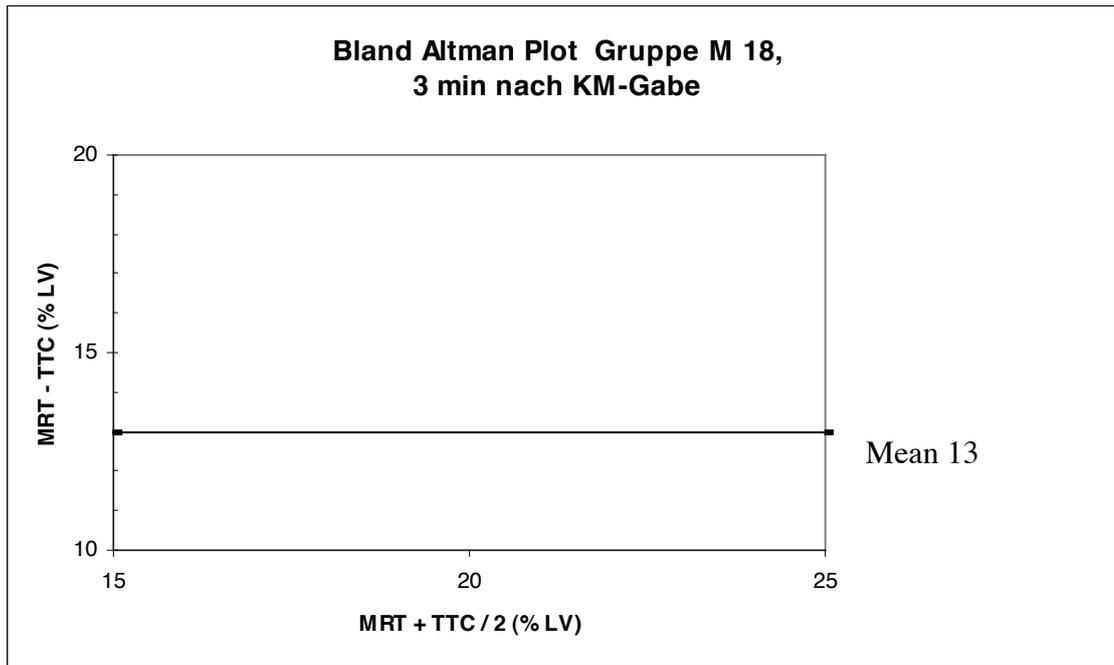
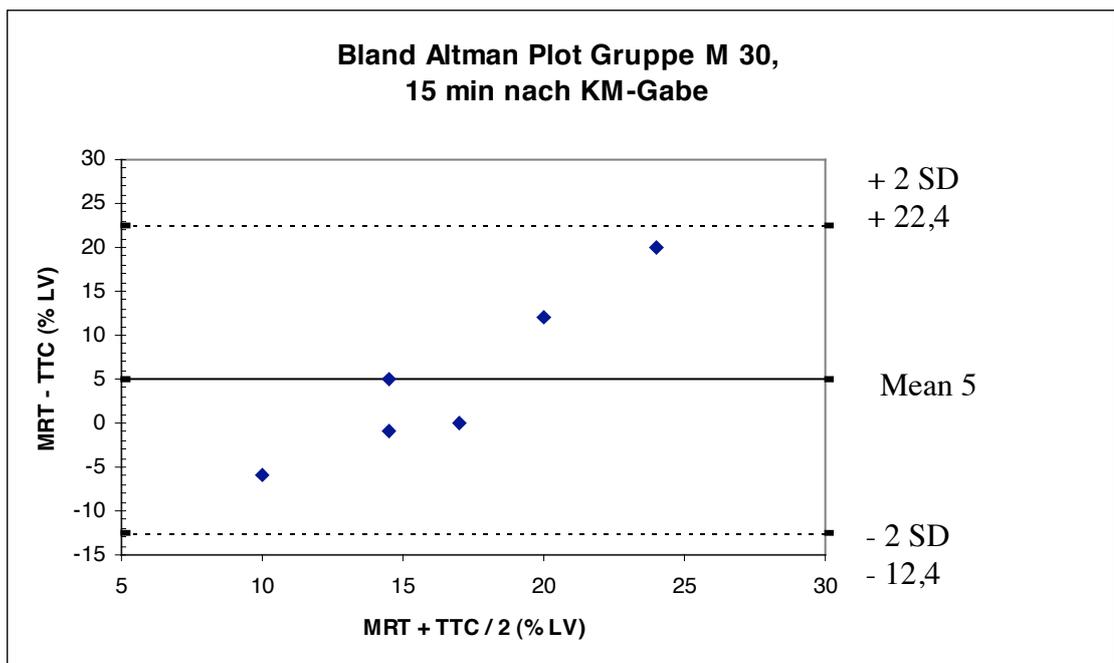


Abbildung 5: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, 3 min nach Gadolinium-Gabe,  
30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC



*Abbildung 6: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18,3 min nach MS 325-Gabe,  
18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC*

Die Überschätzung der Infarktgröße 15 min nach Kontrastmittelgabe beträgt  $5\% \pm 17,4$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe M 30 (Abb.7),  $6,2\% \pm 18,4$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe G 30 (Abb.8) und  $14,5\% \pm 3$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe M 18 (Abb.9).



*Abbildung 7: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, 15 min nach MS 325-Gabe,  
30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC*

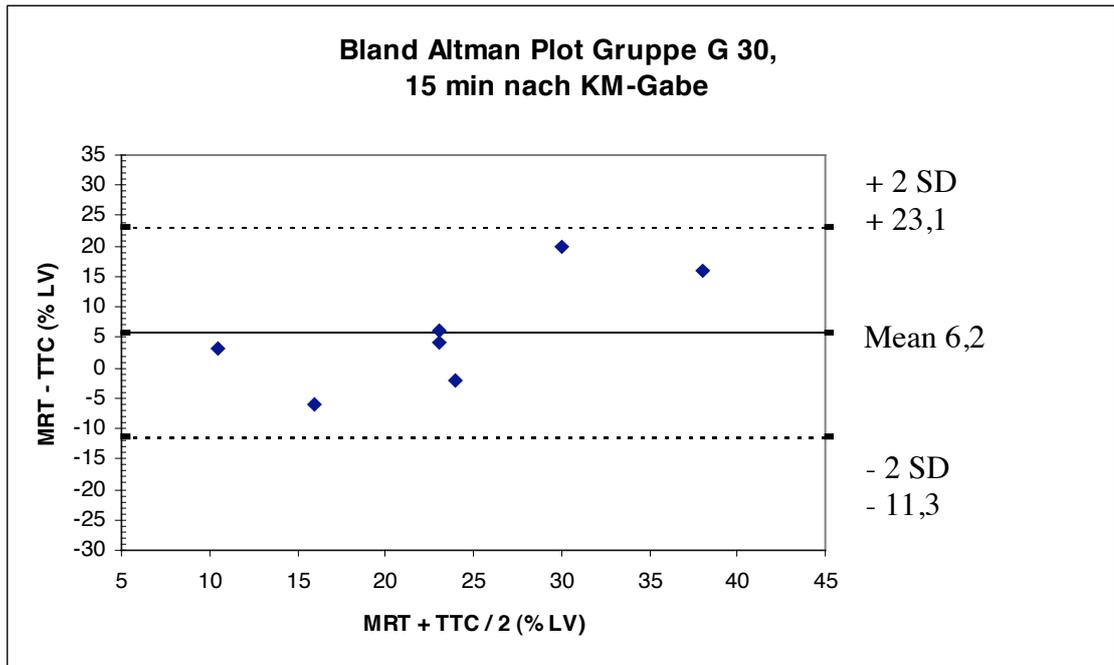


Abbildung 8: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, 15 min nach Gadolinium-Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC

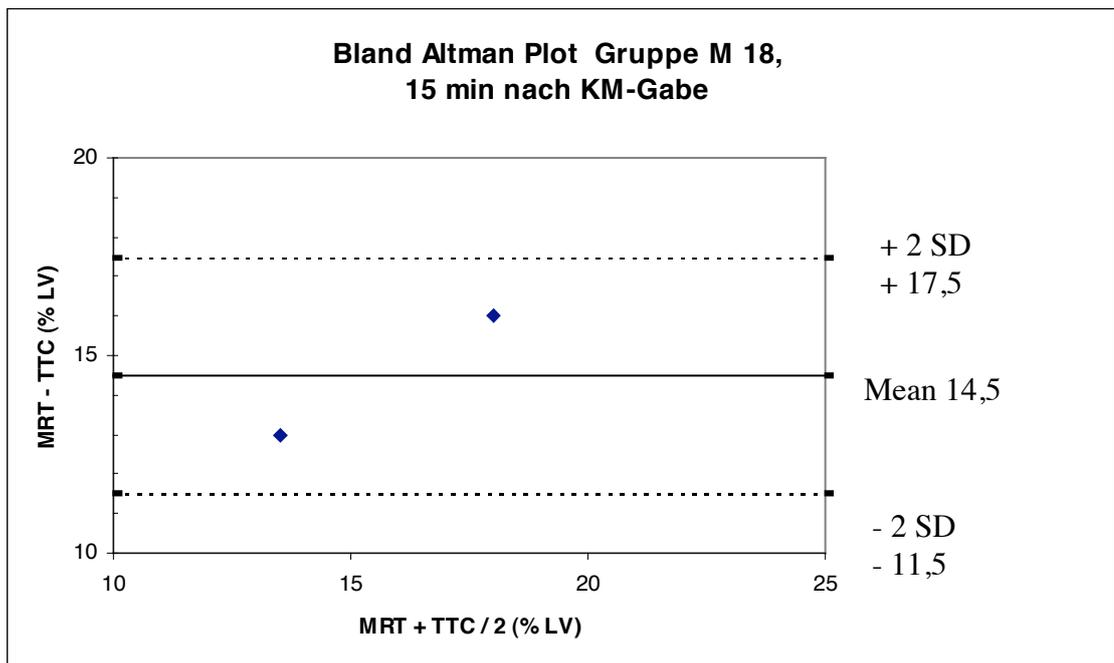


Abbildung 9: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, 15 min nach MS 325-Gabe, 18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC

30 Minuten nach Kontrastmittelgabe ergibt die Bland-Altman-Analyse eine Überschätzung der realen Infarktgröße von  $5\% \pm 16,4$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe 1 (Abb.10),  $1,4\% \pm 24,6$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe 2 (Abb.11) und  $12,5\% \pm 1$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe 3 (Abb.12).

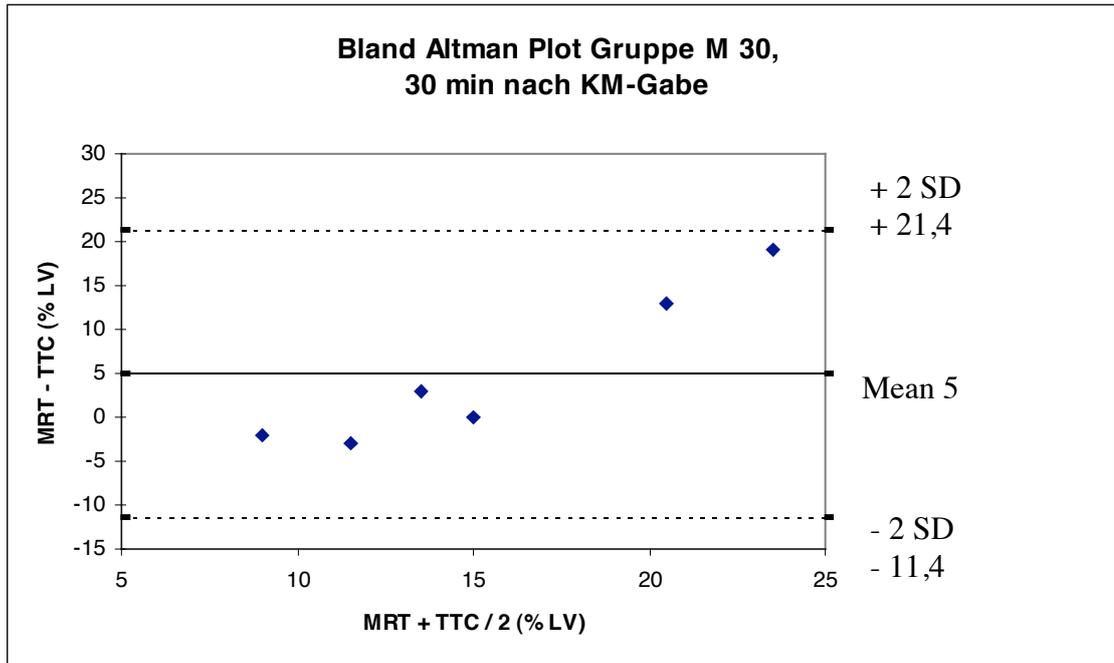


Abbildung 10: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, 30 min nach MS 325-Gabe,  
30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC

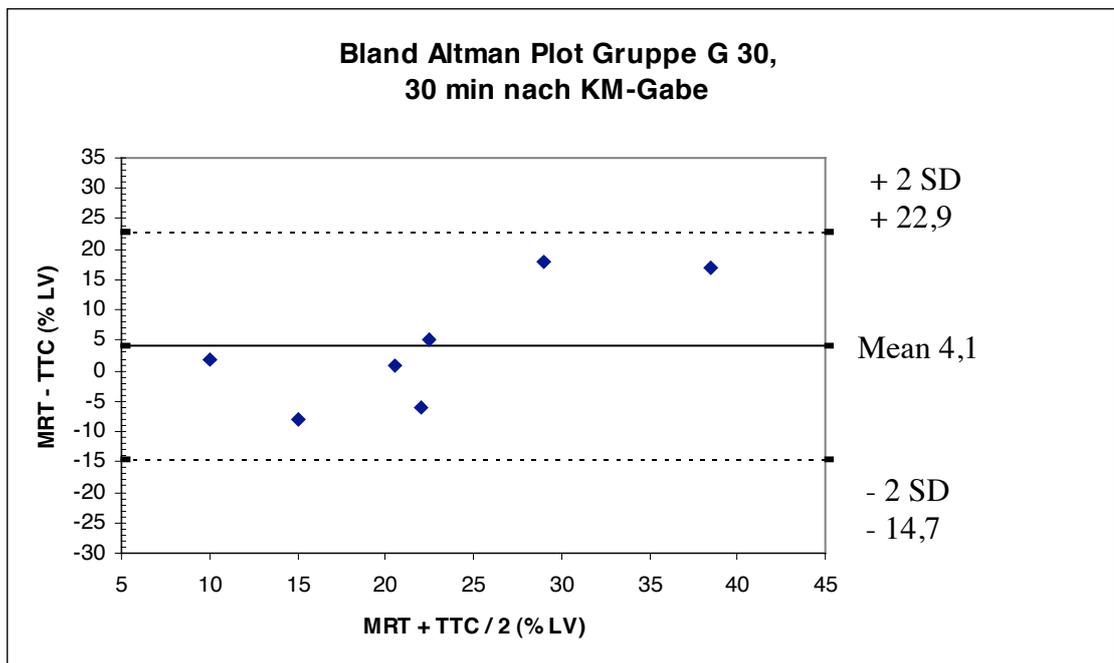
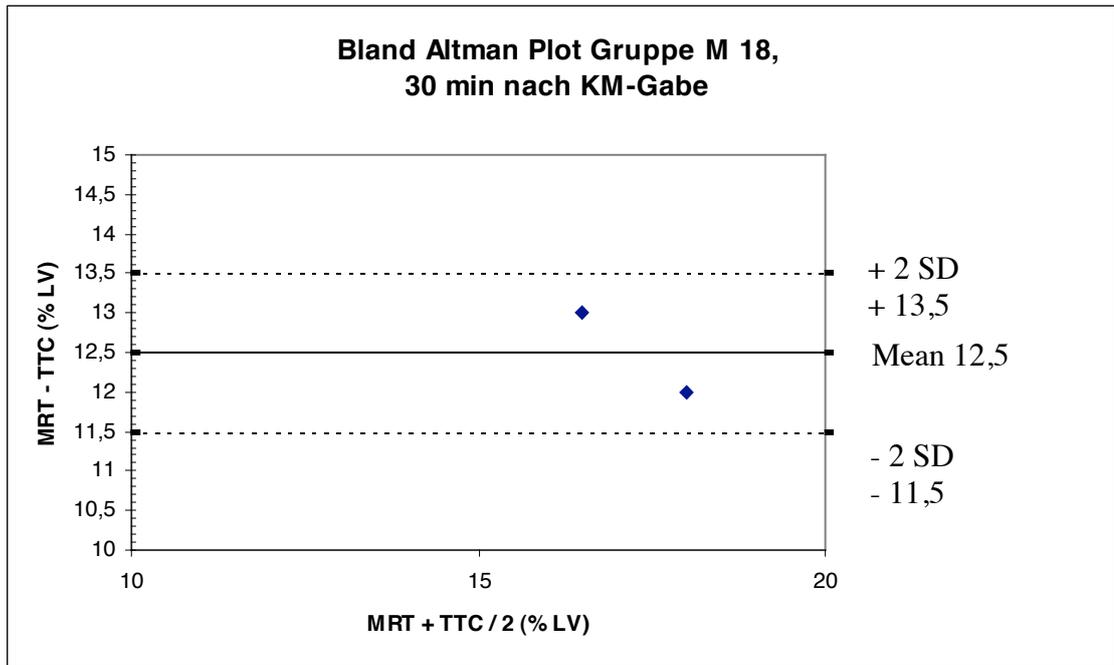
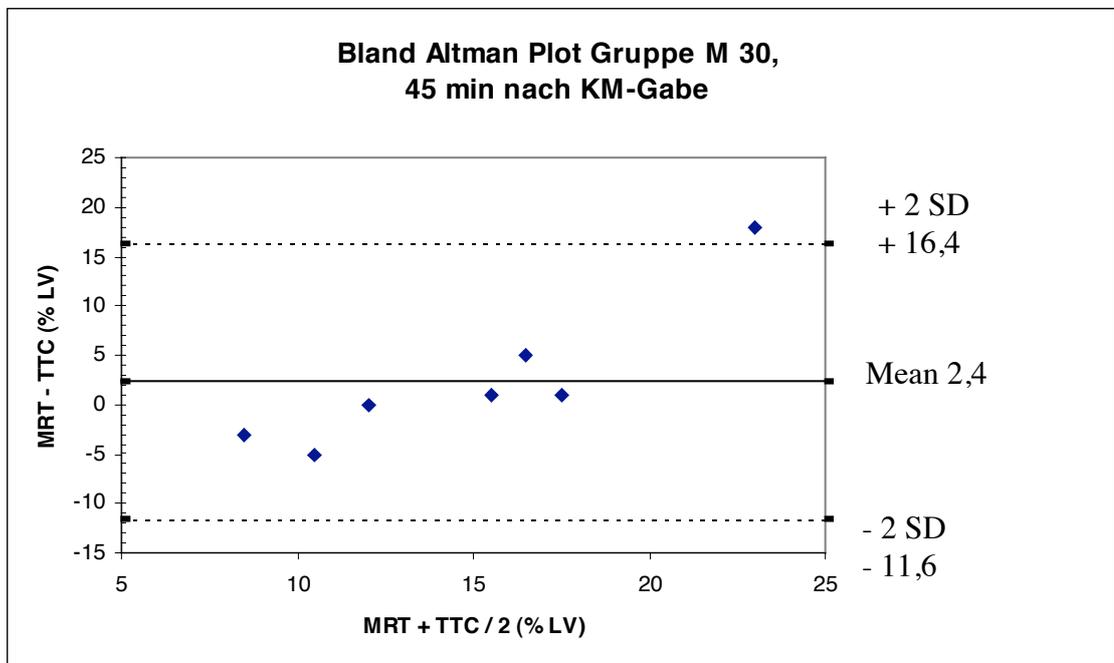


Abbildung 11: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, 30 min nach Gadolinium-Gabe,  
30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC



*Abbildung 12: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, 30 min nach MS 325-Gabe,  
18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC*

Die Überschätzung der Infarktgröße 45 min nach Kontrastmittelgabe beträgt  $2,4\% \pm 14$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe M 30 (Abb.13),  $2\% \pm 25,6$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe G 30 (Abb.14) und  $10,5\% \pm 1$  (MW  $\pm$  2 SD) für Gruppe M 18 (Abb.15).



*Abbildung 13: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, 45 min nach MS 325-Gabe,  
30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC*

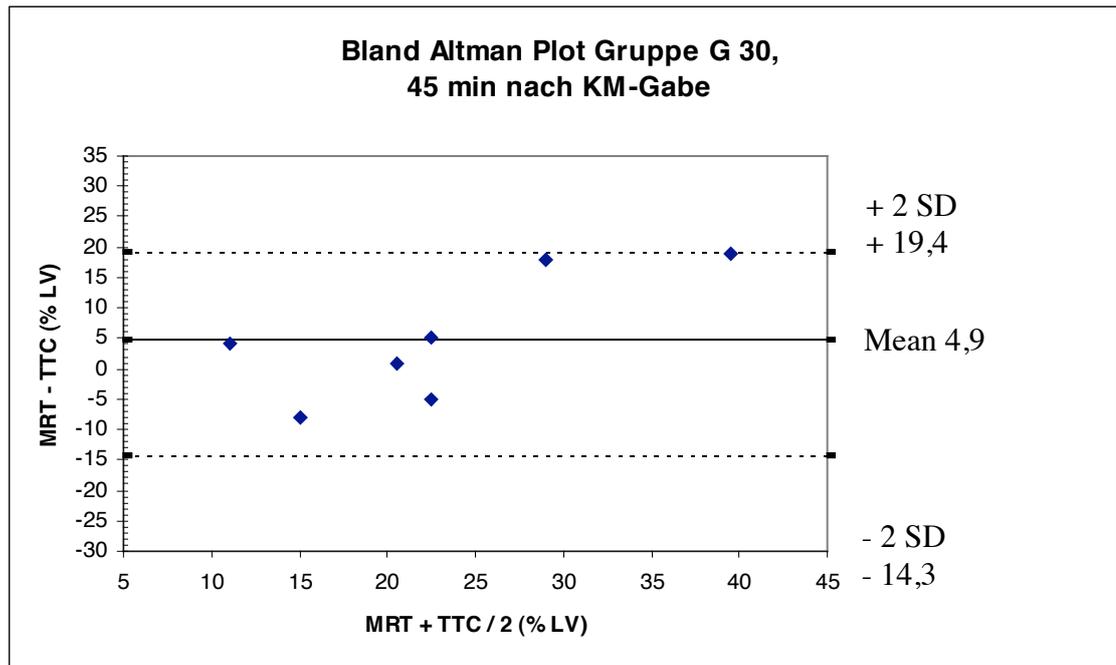


Abbildung 14: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, 45 min nach Gadolinium-Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC

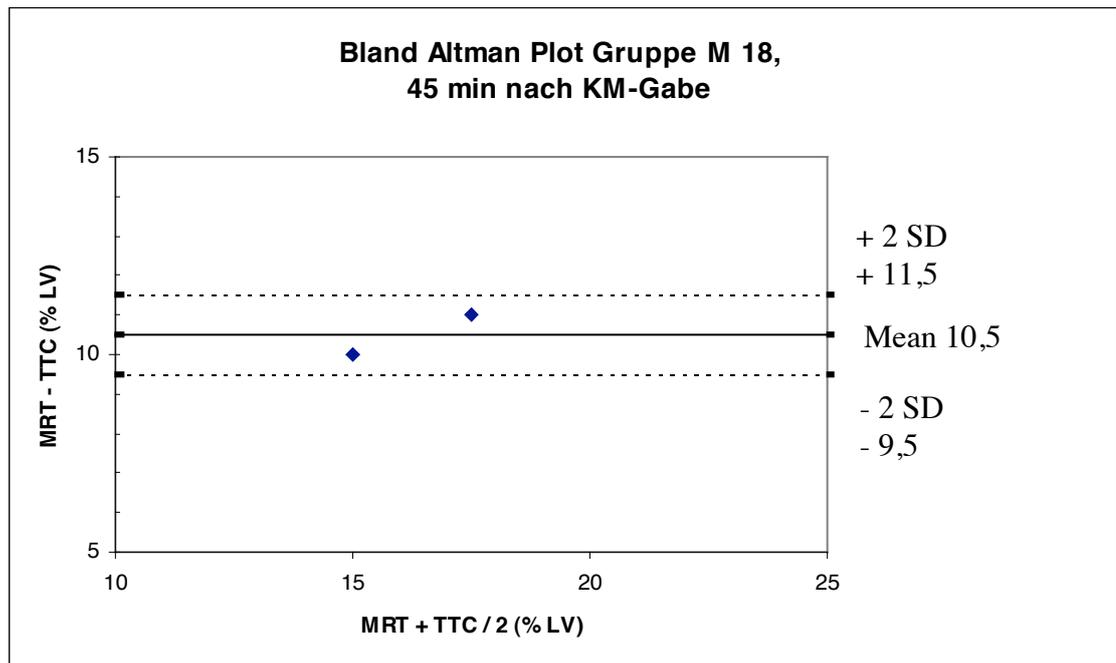


Abbildung 15: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, 45 min nach MS 325-Gabe, 18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC

60 Minuten nach Kontrastmittelgabe wird der Infarkt in Gruppe M 30 unterschätzt:  $-1\% \pm 11$  (MW  $\pm 2$  SD) (Abb.16). Für Gruppe G 30 ergibt die Bland-Altman-Analyse eine Überschätzung der realen Infarktgröße von  $2,3\% \pm 26,8$  (MW  $\pm 2$  SD)(Abb.17) und für Gruppe M 18 eine Überschätzung von  $10,5\% \pm 1$  (MW  $\pm 2$  SD)(Abb.18).

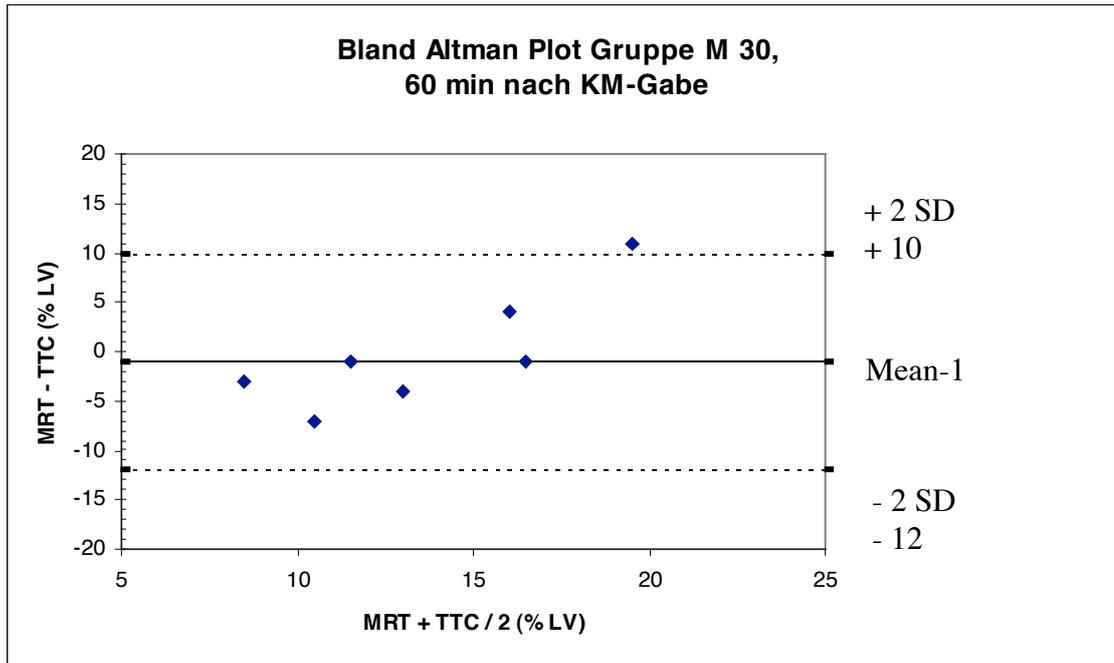


Abbildung 16: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, 60 min nach MS 325-Gabe,  
30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC

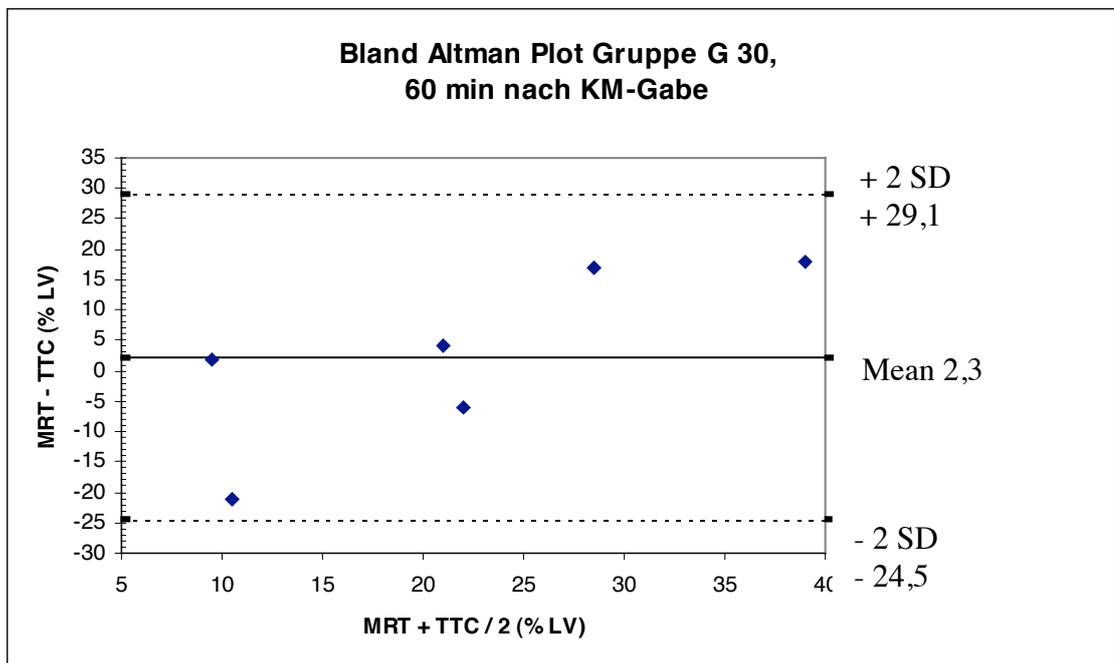
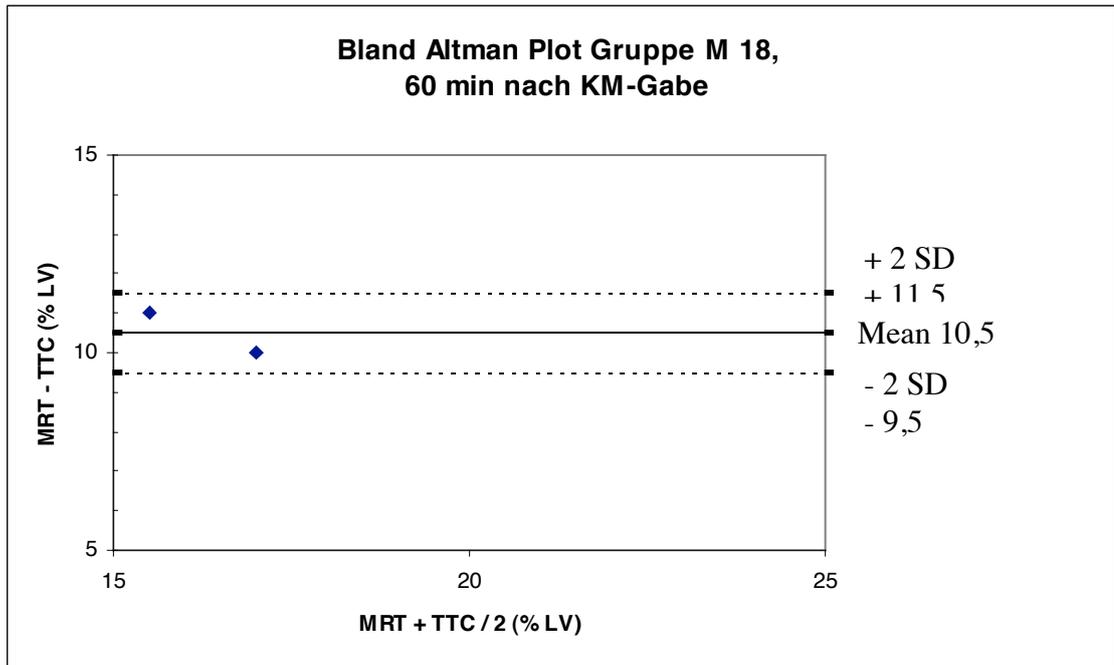
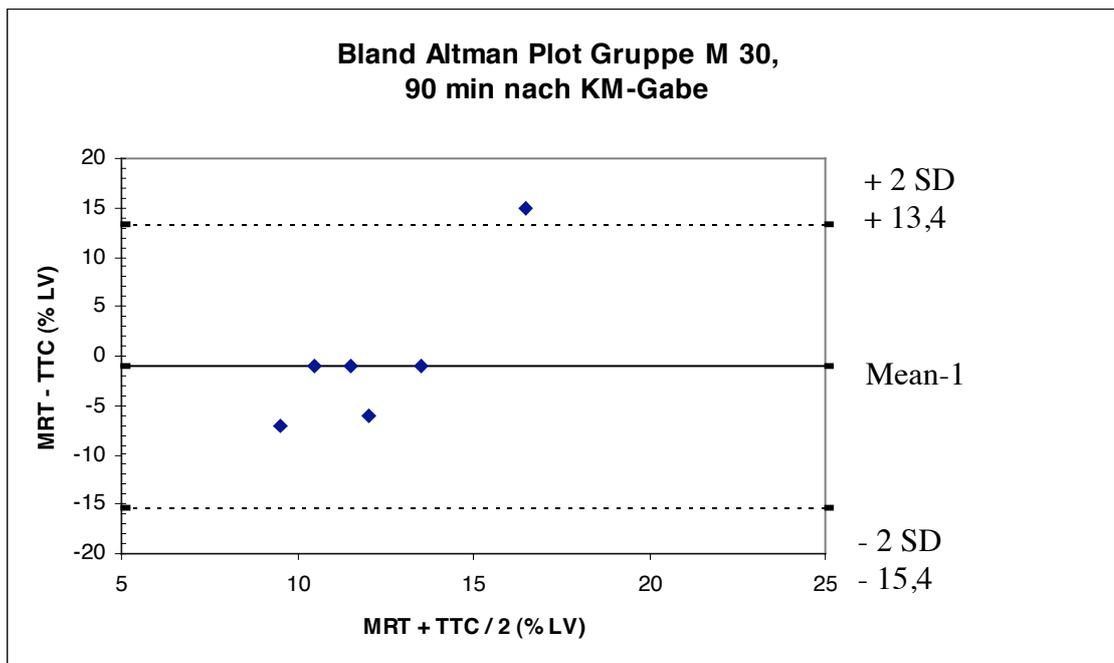


Abbildung 17: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, 60 min nach Gadolinium-Gabe,  
30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC



*Abbildung 18: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, 60 min nach MS 325-Gabe,  
18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC*

Auch 90 Minuten nach Kontrastmittelgabe wird der Infarkt in Gruppe M 30 unterschätzt:  $-1\% \pm 14,4$  (MW  $\pm$  2 SD) (Abb.19). Für Gruppe G 30 ergibt sich eine Überschätzung der Infarktgröße von  $0,3\% \pm 24,4$  (MW  $\pm$  2 SD)(Abb.20) und für Gruppe M 18 eine Überschätzung von  $10,5\% \pm 2$  (MW  $\pm$  2 SD)(Abb.21).



*Abbildung 19: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, 90 min nach MS 325-Gabe,  
30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC*

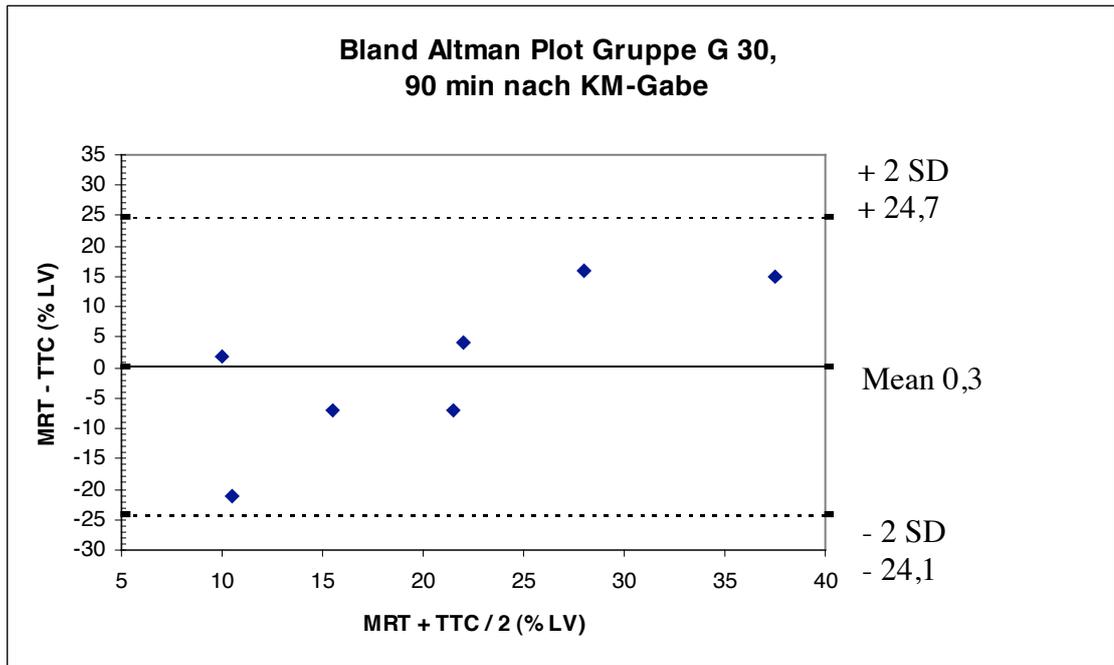


Abbildung 20: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, 90 min nach Gadolinium-Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC

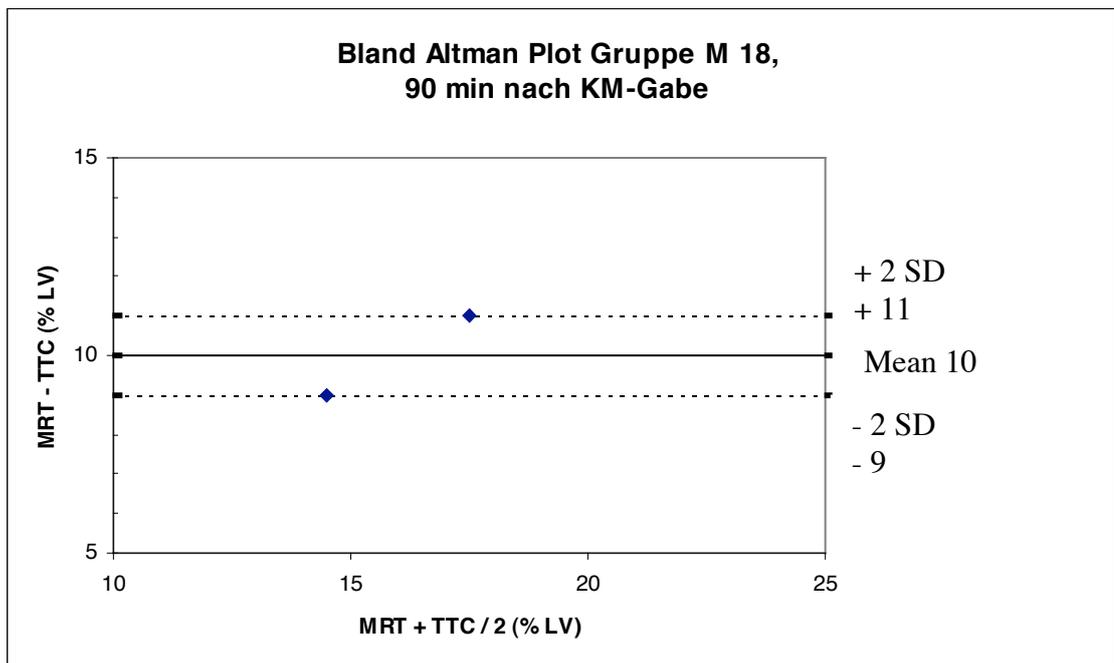


Abbildung 21: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, 90 min nach MS 325-Gabe, 18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC

120 Minuten nach Kontrastmittelgabe wird die Infarktgröße im MRT in allen drei Gruppen unterschätzt:  $-3,5\% \pm 11$  (MW  $\pm$  2 SD) (Abb.22) in Gruppe M 30,  $-6,4\% \pm 30,8$  (MW  $\pm$  2 SD) (Abb.23) in Gruppe G 30 und  $-1\% \pm 22$  (MW  $\pm$  2 SD) (Abb.21) in Gruppe M 18.

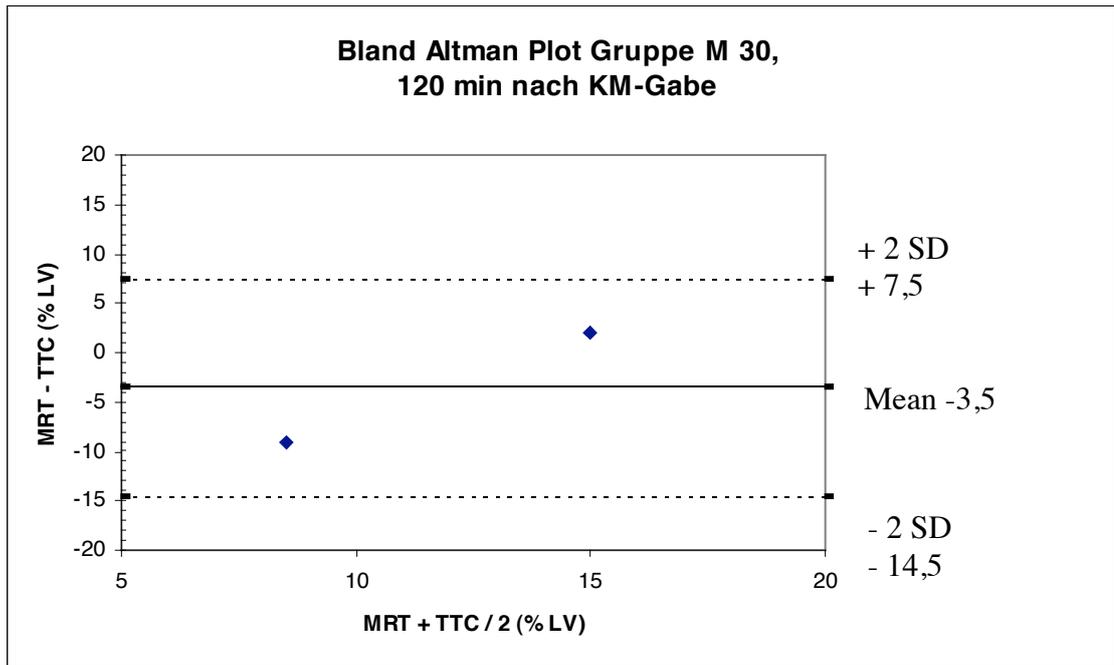


Abbildung 22: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, 120 min nach MS 325-Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC

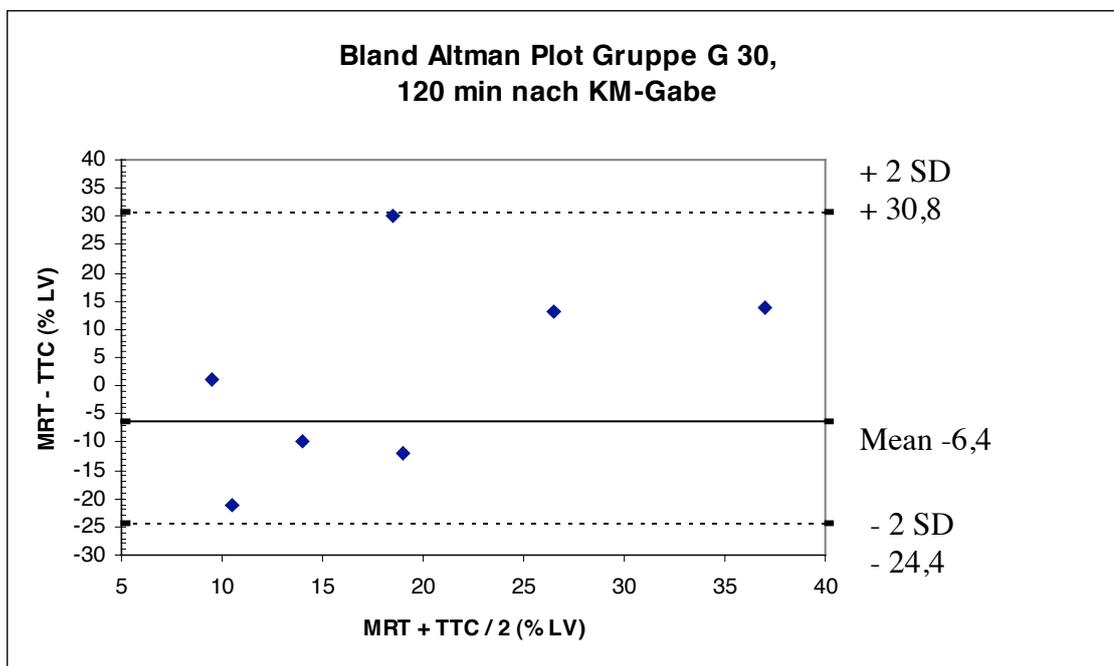


Abbildung 23: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, 120 min nach Gadolinium-Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC

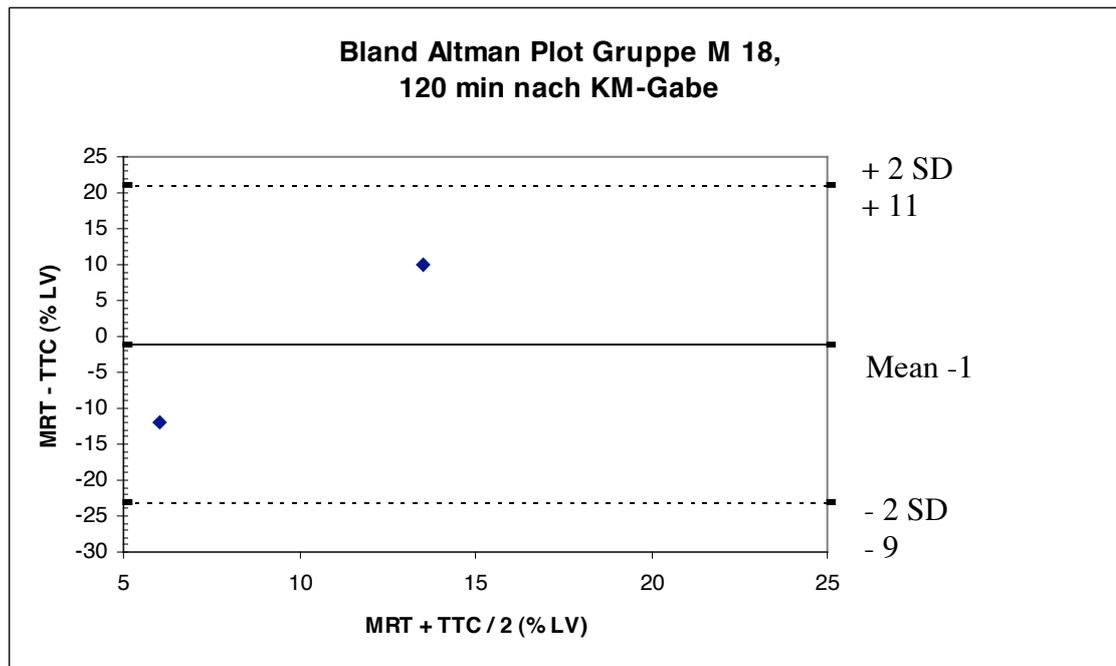


Abbildung 24: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, 120 min nach MS 325-Gabe, 18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC

### 3.4 GEWEBEKONTRASTE (STATISTISCHE AUSWERTUNG)

#### 3.4.1 T2-Ergebnisse

Der paarweise Vergleich der Okklusionszeiten ergibt folgende Resultate:

#### Kontrast Blut/Myokard

Sowohl bei MS 325 als auch bei Gadolinium und im Vergleich beider Kontrastmittel zeigt sich zu allen Verschlusszeiten kein signifikanter Unterschied.

#### Kontrast ischämisch geschädigtes Areal/Myokard

MS 325:	12 vs. 18 min Okklusion ist signifikant unterschiedlich
Gadolinium:	Es ist keine Berechnung möglich, da bei den Gruppen mit 12 und 18 min Okklusion kein ischämisch geschädigtes Areal nachweisbar ist.
Vergleich MS 325 vs. Gadolinium:	Es besteht ein signifikanter Unterschied bei 30 min Okklusion.

**Kontrast ischämisch geschädigtes Areal/Blut**

MS 325:	Zu keiner der Verschlusszeiten ist ein signifikanter Unterschied vorhanden.
Gadolinium:	Es ist keine Berechnung möglich, da bei den Gruppen mit 12 und 18 min kein ischämisch geschädigtes Areal nachweisbar ist
Vergleich MS 325 vs. Gadolinium:	Es besteht kein signifikanter Unterschied bei 30 min Okklusion.

Kontrast:	Blut / Myokard	ischämisches Areal / Myokard	ischämisches Areal / Blut
Gruppe M 30 MW u. SD	0,19 ± 0,09	0,10 ± 0,07	0,28 ± 0,11
Gruppe G 30 MW u. SD	0,16 / ± 0,34	0,27 ± 0,11	0,34 ± 0,13
Gruppe M 18 MW u. SD	0,18 ± 0,13	0,18 ± 0,08	0,27 ± 0,13
Gruppe G 18 MW u. SD	0,29 ± 0,20	-	-
Gruppe M 12 MW u. SD	0,29 ± 0,16	0,15 ± 0,06	0,30 ± 0,20
Gruppe G 12 MW u. SD	0,19 ± 0,17	-	-

*Tabelle 5: Gewebekontraste (T2-gewichtet) vor Kontrastmittelgabe (Mittelwert und Standardabweichung)*

**3.4.2 Kontrastmittel-Spätanreicherung**

*Der paarweise Vergleich der Okklusionszeiten ergibt folgende Resultate:*

**Kontrast Blut/Myokard**

MS 325:	Bei Gruppe M 12 vs. Gruppe M 18 ist der Kontrast signifikant unterschiedlich (Zeitpunkt 3, 45, 60 und 120 min).
	Gruppe M 12 vs. Gruppe M 30 zeigt zu den Zeitpunkten 30, 60 und 120 min einen signifikanten Unterschied während

Gruppe M 18 vs. Gruppe M 30 min Okklusion zum Zeitpunkt 3 min signifikant unterschiedlich ist.

Gadolinium: Zu keiner der Verschlusszeiten ist ein signifikanter Unterschied vorhanden.

Vergleich MS 325 vs. Gadolinium: Zu allen drei Verschlusszeiten ist der Kontrast im Vergleich der beiden Kontrastmittel zu allen Zeitpunkten signifikant unterschiedlich.

### **Kontrast ischämisch geschädigtes Areal/Myokard**

MS 325: Bei Gruppe M 12 vs. Gruppe M 18 ist der Kontrast signifikant unterschiedlich (Zeitpunkt 3 min bis inklusive 60 min).

Gruppe M 12 vs. Gruppe M 30 zeigt zu allen Zeitpunkten einen signifikanten Unterschied während Gruppe M 18 vs. Gruppe M 30 zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich ist.

Gadolinium: Es ist keine Berechnung möglich, da bei den Gruppen G 12 und G 18 kein ischämisch geschädigtes Areal nachweisbar ist.

Vergleich MS 325 vs. Gadolinium: Bei 30min Okklusion ist der Kontrast 3 min nach KM-Gabe signifikant unterschiedlich, ansonsten besteht kein signifikanter Unterschied.

### **Kontrast ischämisch geschädigtes Areal/Blut**

MS 325: Gruppe M 12 vs. Gruppe M 18 und Gruppe M 12 vs. Gruppe M 30 sind zu jedem der Zeitpunkte signifikant unterschiedlich.

Bei Gruppe M 18 vs. Gruppe M 30 ergibt sich ein signifikanter Unterschied für die Zeitpunkte 3 und 15 min nach KM-Gabe.

Gadolinium:

Es ist keine Berechnung möglich, da bei den Gruppen G 12 und G 18 kein ischämisch geschädigtes Areal nachweisbar ist.

Vergleich MS 325 vs. Gadolinium:

Bei 30 min Okklusion ist der Kontrast 3 und 45 min nach KM-Gabe signifikant unterschiedlich, ansonsten besteht kein signifikanter Unterschied.

Gruppen	Kontrast	3 min nach KM-Gabe	15 min nach KM-Gabe	30 min nach KM-Gabe	45 min nach KM-Gabe	60 min nach KM-Gabe	90 min nach KM-Gabe	120 min nach KM-Gabe
M 30	Blut/Myo	0,57/0,08	0,67/0,07	0,71/0,08	0,61/0,11	0,67/0,10	0,57/0,13	0,57/0,05
	isch. Areal/ Myo	0,24/0,11	0,33/0,12	0,41/0,11	0,29/0,14	0,37/0,15	0,30/0,17	0,35/0,08
	isch. Areal/Blut	0,38/0,06	0,43/0,12	0,42/0,09	0,39/0,10	0,41/0,14	0,33/0,09	0,27/0,02
G 30	Blut/Myo	0,51/0,14	0,39/0,14	0,29/0,10	0,24/0,10	0,18/0,09	0,08/0,06	0,10/0,07
	isch. Areal/ Myo	0,51/0,23	0,51/0,27	0,38/0,24	0,34/0,17	0,30/0,17	0,25/0,11	0,25/0,14
	isch. Areal/Blut	0,21/0,12	0,33/0,14	0,29/0,13	0,24/0,14	0,24/0,14	0,24/0,11	0,25/0,12
M 18	Blut/Myo	0,73/0,10	0,66/0,09	0,66/0,12	0,71/0,13	0,66/0,10	0,56/0,11	0,58/0,08
	isch. Areal/ Myo	0,38/0,13	0,31/0,13	0,29/0,17	0,35/0,19	0,34/0,16	0,22/0,14	0,23/0,12
	isch. Areal/Blut	0,49/0,10	0,59/0,13	0,53/0,08	0,50/0,07	0,43/0,04	0,39/0,08	0,41/0,06
G 18	Blut/Myo	0,39/0,23	0,32/0,20	0,20/0,19	0,29/0,21	0,20/0,19	0,31/0,27	0,01/0,01
	isch. Areal/ Myo	-	-	-	-	-	-	-
	isch. Areal/Blut	-	-	-	-	-	-	-
M 12	Blut/Myo	0,57/0,11	0,58/0,09	0,59/0,10	0,49/0,13	0,49/0,13	0,45/0,11	0,48/0,09
	isch. Areal/ Myo	0,17/0,02	0,22/0,04	0,32/0,03	0,19/0,10	0,23/0,03	0,20/0,07	0,21/0,05
	isch. Areal/Blut	0,33/0,04	0,35/0,08	0,42/0,01	0,42/0,06	0,18/0,13	0,26/0,19	0,35/0,10
G 12	Blut/Myo	0,44/0,19	0,33/0,17	0,26/0,11	0,11/0,05	0,15/0,05	0,13/0,06	0,12/0,14
	isch. Areal/ Myo	-	-	-	-	-	-	-
	isch. Areal/Blut	-	-	-	-	-	-	-

*Tabelle 6: Kontraste in der Kontrastmittel-Spätanreicherung (Mittelwert/Standardabweichung)*

### 3.4.3 T1-ERGEBNISSE

#### 3.4.3.1 4-WAY-REPEATED MEASURES ANOVA (ALLE GEWEBE)

*Resultate (Unterschiedliche T1-Zeit der Gewebe bei bestimmter Verschlusszeit (12, 18, 30 min) zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MRT-Monitoring nativ; 3'-120')):*

Bei MS 325, 30 min Okklusionszeit, ist die T1-Zeit von Myokard/Blut sowie die T1-

Zeit ischämisch geschädigtes Areal/Blut für alle acht Zeitpunkte und die T1-Zeit ischämisch geschädigtes Areal/ Myokard für den Zeitraum 3-120min nach Kontrastmittelgabe signifikant unterschiedlich.

Bei Gadolinium, 30 min Okklusionszeit, ist die T1-Zeit von Myokard/Blut nicht signifikant unterschiedlich. Für die T1-Zeit ischämisch geschädigtes Areal/Blut zeigt sich ein signifikanter Unterschied für die Zeitpunkte nativ und 60 bis 120 min und für die T1-Zeit ischämisch geschädigtes Areal/Myokard eine Signifikanz für alle acht Zeitpunkte.

Bei MS 325, 18 min Okklusionszeit, ist die T1-Zeit von Myokard/Blut sowie die T1-Zeit ischämisch geschädigtes Areal/Blut für alle acht Zeitpunkte und die T1-Zeit ischämisch geschädigtes Areal/ Myokard für den Zeitraum 15-120min nach Kontrastmittelgabe signifikant unterschiedlich.

Bei Gadolinium, 18 min Okklusionszeit, zeigt sich für die T1-Zeit Myokard/Blut kein signifikanter Unterschied. Für die T1-Zeiten ischämisch geschädigtes Areal/Blut sowie ischämisch geschädigtes Areal/Myokard ist keine Berechnung möglich, da bei den Gruppen mit 12 und 18 min Okklusion kein ischämisch geschädigtes Areal nachweisbar ist.

Bei MS 325, 12 min Okklusionszeit, ist die T1-Zeit Myokard/Blut sowie die T1-Zeit ischämisch geschädigtes Areal/Blut für alle acht Zeitpunkte signifikant unterschiedlich. Bei der T1-Zeit ischämisch geschädigtes Areal/Myokard zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Bei Gadolinium, 12 min Okklusionszeit, ist die T1-Zeit Myokard/Blut nicht signifikant unterschiedlich. Für die T1-Zeiten ischämisch geschädigtes Areal/Blut sowie ischämisch geschädigtes Areal/Myokard ist keine Berechnung möglich, da bei den Gruppen mit 12 und 18 min Okklusion kein ischämisch geschädigtes Areal nachweisbar ist.

Gruppen	Gewebe	nativ	3 min nach KM-Gabe	15 min nach KM-Gabe	30 min nach KM-Gabe	45 min nach KM-Gabe	60 min nach KM-Gabe	90 min nach KM-Gabe	120 min nach KM-Gabe
Gruppe 1	Blut	1157/102	81/15	147/60	168/58	182/57	198/58	210/63	219/72
	Myokard	777/37	187/31	260/46	289/48	308/46	321/44	337/53	345/64
	isch. Areal	790/19	144/14	217/57	240/54	261/53	276/48	290/58	299/72
Gruppe 2	Blut	1317/59	160/62	327/52	439/52	503/52	529/64	570/80	596/95
	Myokard	717/27	264/41	423/38	477/27	509/33	524/30	539/26	556/34
	isch. Areal	749/29	194/54	274/99	337/104	380/104	398/95	427/90	454/91
Gruppe 3	Blut	1192/73	84/16	140/22	163/27	182/30	203/36	232/46	250/58
	Myokard	733/11	194/32	315/28	338/28	355/33	377/38	400/42	418/46
	isch. Areal	728/9	172/15	275/31	298/41	318/45	343/59	360/62	377/70
Gruppe 4	Blut	1323/110	176/36	416/85	489/110	549/147	584/154	615/181	640/193
	Myokard	724/51	327/103	467/32	488/32	508/38	529/32	534/37	546/52
	isch. Areal	-	-	-	-	-	-	-	-
Gruppe 5	Blut	1293/86	71/12	141/26	179/37	206/41	230/34	263/38	275/45
	Myokard	720/19	197/25	294/25	331/42	361/36	371/34	403/40	388/8
	isch. Areal	720/9	173/21	260/8	280/16	297/29	323/17	327/21	343/40
Gruppe 6	Blut	1329/80	241/94	441/72	517/59	566/68	593/62	634/50	647/52
	Myokard	711/68	341/76	494/39	516/31	537/26	553/20	574/26	590/31
	isch. Areal	-	-	-	-	-	-	-	-

*Tabelle 7: T1-Zeiten(ms) vor und bis 120 Minuten nach Kontrastmittelgabe (Mittelwert/Standardabweichung)*

### 3.4.3.2 3-WAY-REPEATED MEASURES ANOVA (NUR INFARKTGEWEBE)

*Der paarweise Vergleich der Verschlusszeiten ergibt folgende Ergebnisse:*

MS 325: Bei 12 vs. 18 min Okklusion ist die T1-Zeit zu allen acht Zeitpunkten signifikant unterschiedlich.

Gadolinium: Es ist keine Berechnung möglich, da bei den Gruppen mit 12 und 18 min Okklusion kein ischämisch geschädigtes Areal nachweisbar ist.

Vergleich MS 325 vs. Gadolinium: Ein signifikanter Unterschied besteht bei 30 min Okklusion im Zeitraum 45-120 min.

Gruppe	Tier-Nr.	nativ	3 min nach KM-Gabe	15 min nach KM-Gabe	30 min nach KM-Gabe	45 min nach KM-Gabe	60 min nach KM-Gabe	90 min nach KM-Gabe	120 min nach KM-Gabe
Gruppe 1	1	800	140	210	220	230	250	270	290
	2	790	130	160	210	221	250	260	260
	3	750	140	250	260	280	300	310	299
	4	800	140	170	200	230	240	250	255
	5	800	170	180	190	200	220	240	250
	6	810	130	210	240	300	305	290	299
	7	780	160	340	360	365	370	410	440
Gruppe 2	1	800	150	190	220	280	310	320	330
	2	740	210	290	400	470	480	500	560
	3	750	170	210	280	330	360	380	430
	4	770	170	190	220	240	270	360	390
	5	750	300	450	460	480	485	510	520
	6	730	125	195	290	330	340	350	370
	7	700	230	390	490	530	540	570	580
Gruppe 3	1	720	200	310	350	360	420	430	470
	2	740	170	310	350	360	390	420	440
	3	720	160	270	280	330	340	360	370
	4	720	172	230	240	230	230	240	250
	5	740	160	290	300	330	350	360	380
	6	730	170	240	270	300	330	350	350
Gruppe 5	2	720	200	270	300	330	340	330	400
	3	730	150	250	260	260	300	300	310
	4	710	170	260	280	300	330	350	320

*Tabelle 8: T1-Zeit (ms) des ischämisch geschädigten Gewebes nativ-120 min nach Kontrastmittelgabe*

Kontrastmittel	3 min nach KM-Gabe	15 min nach KM-Gabe	30 min nach KM-Gabe	45 min nach KM-Gabe	60 min nach KM-Gabe	90 min nach KM-Gabe	120 min nach KM-Gabe
MS 325	144/14	217/57	240/54	<b>261/53</b>	<b>276/48</b>	<b>290/58</b>	<b>299/72</b>
Gadolinium	194/54	274/99	337/104	<b>380/104</b>	<b>398/95</b>	<b>427/90</b>	<b>454/91</b>

*Tabelle 9: T1-Zeit (ms) 30 min Okklusion MS 325 versus Gadolinium (Mittelwert/Standardabweichung), statistisch signifikant unterschiedliche Ergebnisse fett gedruckt*

## **4. DISKUSSION**

### **4.1 WAHL DER VERSUCHSTIERSPEZIES**

In den vorliegenden Experimenten wurde die Ratte (Sprague-Dawley-Ratte, weiblich) als Versuchstier ausgewählt. Auf das Tiermodell Ratte wurde bereits eingangs in Kap. 2.5 eingegangen.

Bei der Auswahl eines Tiermodelles hinsichtlich der Spezies und der Methode sind neben dem wissenschaftlichen Hintergrund auch ethische und ökonomische Aspekte sowie Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit der Resultate von Bedeutung (HASENFUSS 1998).

Unter pharmakologischen Gesichtspunkten ist die Übertragbarkeit der Daten vom Tier auf den Menschen das wichtigste Kriterium. Nur ein valides Tiermodell erlaubt die qualitative Beurteilung, sowohl experimentell erzeugter pathologischer Zustände als auch therapeutischer Effekte von Substanzen.

Es existiert kein ideales Modell, welches alle pathophysiologischen Faktoren und klinischen Symptome beim Menschen exakt simuliert.

Nachteile fast aller Tiermodelle, gerade im kardiologischen Bereich, sind das meist geringe Alter der Tiere, der plötzliche Beginn der Herzinsuffizienz durch chirurgische oder pharmakologische Intervention, z.B. die Erzeugung einer Ischämie durch Okklusion wie in den vorliegenden Versuchen, und die monofaktorielle Genese der Erkrankung (MULDERS und ELSNER 2000).

Die genannten Faktoren entsprechen nicht den physiologischen Umständen am Menschen, wo die Patienten erheblich älter sind, die Krankheit schleichend beginnt und oft mit Krankheitsbildern wie Arteriosklerose, Diabetes mellitus oder Übergewicht einhergeht.

Des Weiteren ist das Rattenherz wesentlich kleiner als das menschliche, doch bedingt durch das hohe bildliche Auflösungsvermögen des MRT sind genaue Messungen auch in vivo möglich (SEITZ et al. 2005), (BÖNNER et al. 2006).

Die meisten tierexperimentellen Studien der Herzinsuffizienz werden an der Ratte praktiziert. Insbesondere bei Langzeitüberlebensstudien und pharmakologischen Langzeitstudien werden Ratten benutzt (PFEFFER et al. 1979; SAKAI et al. 1996). Verwendet werden dabei auch spezielle, genotypisch modifizierte Tierstämme, wie z.B. die Spontan Hypertensive Ratte (BING et al. 1991, LI et al. 1997). Bei diesen Tieren

entwickelt sich aufgrund des Genotyps eine chronische Hypertonie, aus welcher eine Herzinsuffizienz resultiert.

Zum anderen werden verschiedene Methoden zur Erzeugung der Herzinsuffizienz angewandt wie z.B. die Koronarligatur (LIU et al.1997), die toxische Kardiomyopathie (CAPASSO et al. 1992, TEERLINK et al.1994) und das Aortic Banding (WEINBERG et al. 1994).

Der Vorteil der Ratte als Versuchstier besteht besonders in den niedrigen Kosten. Allerdings wird der Einsatz der Ratte bei Studien der Herzinsuffizienz durch verschiedene speziebedingte Besonderheiten eingeschränkt. So dominiert bei der Ratte, im Gegensatz zum Menschen, die  $\alpha$ -Myosin-heavy-chain-Isoform im Myokard (SWYNGHEDAUW et al.1986). Die Herzfrequenz in Ruhe ist fünfmal höher als beim Menschen und die Kraft-Frequenz-Beziehung ist umgekehrt (BERS et al. 1991).

## **4.2 ANÄSTHESIEVERFAHREN**

Bei der Narkose der Versuchstiere kam eine Kombinationsmedikation zur Anwendung. Dabei sollte eine am Tier experimentell erzeugte, jedoch beim Menschen (Patienten) real vorhandene Situation des Myokardinfarkts unter Berücksichtigung des Tiermodells physiologisch möglichst unter Vermeidung von Einflüssen der Narkotika auf das Infarktausmaß hergestellt werden, um Falschinterpretationen der erhaltenen Ergebnisse auszuschließen. Die Pharmakologie der eingesetzten Narkosemittel soll daher nachfolgend dargestellt und ihr Einsatz begründet werden:

Die Narkose wurde mit dem Inhalationsnarkotikum Isofluran (Forene®) eingeleitet. Isofluran besitzt wie andere halogenierte Ether (z.B. Halothan) bei schneller An- und Abflutung einen atemdepressiven sowie Katecholamin-sensibilisierenden negativ inotropen Effekt (MUTSCHLER 1997). Isofluran senkt den peripheren Gefäßwiderstand. Die Atemdepression ist im durchgeführten Tierexperiment nach Tracheotomie und künstlicher Beatmung zu vernachlässigen.

### **Medetomidinhydrochlorid (Domitor®)**

Medetomidin bindet an  $\alpha$ 2-Adrenorezeptoren im ZNS und im peripheren Gewebe (CULLEN 1999). Dabei erfolgt im ZNS eine reduzierte Freisetzung und ein verminderter Turnover von Noradrenalin (VIRTANEN 1989). Es resultieren Sedation, Analgesie, Muskelrelaxation und Anxiolyse (TRANQUILLI und BENSON 1992,

GREENE 1999). Unerwünschte Wirkungen von Medetomidin auf das kardiovaskuläre System sind Bradykardie, Arrhythmien, Hyper- und Hypotension und erniedrigte Herzleistung (SINCLAIR 2003).

Opioide und  $\alpha 2$ -Agonisten zeigen Gemeinsamkeiten im Wirkmechanismus. Die Wechselwirkung mit  $\mu$ -Rezeptoren und  $\alpha 2$ -Rezeptoren führt bei beiden zu einer Aktivierung gleicher Transduktionssysteme (HALL et al. 2001). Klinisch zeigt sich eine Analgesie. Da die Analgesiedauer wesentlich kürzer ist als die Dauer der Sedation (CULLEN 1999), muss bei chirurgischen Eingriffen Medetomidin mit einem Lokalanästhetikum oder einem anderen Anästhetikum kombiniert werden (SINCLAIR 2003).

In den vorliegenden Experimenten war dies Ketamin.

### **Ketamin**

Ketamin (*(RS)*-2-(2-Chlorphenyl)-2-(methylamino)cyclohexanon) ist sowohl ein Hypnotikum als auch ein potentes Analgetikum. Neben der starken analgetischen ist auch die neuroleptische Wirkung hervorzuheben (MUTSCHLER 1997, JANSEN 2001).

Durch die Auslösung einer so genannten „dissoziativen Analgesie“ bzw. „dissoziativen Anästhesie“ nimmt Ketamin eine Ausnahmestellung gegenüber anderen Analgetika und Narkotika ein (ADAMS und HEMPELMAN 1990).

Die Applikation von Ketamin hat eine ausgeprägte Stimulation des Herz-Kreislauf-Systems zur Folge, gekennzeichnet durch erhöhtes Herzvolumen, gesteigerte Herzfrequenz, tachykarde Zustände, erhöhten Puls und erhöhten Venen- bzw. Arteriendruck. Durch Überstimulation des ZNS oder Induktion eines kataleptischen Stadiums wird eine Amnesie ausgelöst.

In den vorliegenden Untersuchungen handelt es sich um Experimente am Tiermodell, welche natürlich zur Vergleichbarkeit mit dem Menschen möglichst reproduzierbar sein sollten. Man wählte daher einen Versuchs-kontrollierten, EKG-getriggerten, Dosis-Zeit-abhängigen Anästhesie-Modus mit der Kombination von Medetomidin mit Ketamin. Ziel war der Ausgleich der Medetomidin-bedingten Bradykardie durch die Ketamin-bedingte Tachykardie bei Unterdrückung von Arrhythmien sowie der Aufrechterhaltung von Sedation und Analgesie.

### **4.3 VORTEILE DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT)**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. Kernspintomographie ermöglicht es, nahezu alle Körperregionen ohne potenziell belastende Röntgenstrahlen mit einer bislang unerreichten Deutlichkeit darzustellen. Kaum eine andere diagnostische Methode ist so sicher, schonend und risikoarm wie die MRT.

Obwohl die wichtigsten Voraussetzungen für die diagnostische Nutzung der MRT bereits in den 1970er Jahren geschaffen wurden, entwickelte man die für die medizinische Bildgebung notwendigen Schritte erst später, so dass die Verleihung des Nobelpreises für Medizin erst 2003 an LAUTERBUR und MANSFIELD erfolgte (LAUTERBUR 2004; 2005, MANSFIELD 2004).

Die MRT gilt mittlerweile als ein Verfahren, das anderen Abbildungstechniken wie dem Röntgenbild oder der Computertomographie in vielen Fällen überlegen ist und die frühzeitige Diagnostik zahlreicher Krankheiten stark verbessert, infolgedessen sich auch die Therapieaussichten erhöhen.

Die MRT ersetzt seit ihrem ersten klinischen Einsatz 1981 zahlreiche beschwerliche und risikoreiche Untersuchungsmethoden. Sie liefert als bildgebendes Verfahren differenzierte Schichtaufnahmen von nahezu allen Körperregionen (MORNEBURG 1995, DÖSSEL 2000, McROBBIE et al. 2002, SCHICK 2006).

Die MRT basiert auf den Prinzipien der kernmagnetischen Resonanz. Im Gegensatz zur Computertomographie werden zur Bilderzeugung keine Röntgenstrahlen eingesetzt sondern starke Magnetfelder und Radiowellen. Daher ist der Patient während der kernspintomographischen Untersuchung keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Es werden diejenigen Signale gemessen und zu einem Bild zusammengesetzt, die Atomkerne (Wasserstoffatome) im Körper aussenden, wenn sie sich in einem starken Magnetfeld befinden und zusätzlich durch einen hochfrequenten Impuls angeregt wurden.

Computergestützt sind radiologisch aus den Bildsequenzen dreidimensionale Aufnahmen erstellbar, sodass Gewebe und Organe differenziert beurteilt werden können. Ebenso lassen sich mithilfe der MRT unterschiedliche Weichteilgewebe, beispielsweise Binde-, Muskel- oder Nervengewebe voneinander abgrenzen. Flüssigkeitsgefüllte Hohlräume wie Herz, Blutgefäße, Gallen- und Bauchspeicheldrüsengang, können auch ohne Kontrastmittel abgebildet und begutachtet werden, wobei der Einsatz von Kontrastmitteln in spezifizierten Fällen, gerade auch bei der Untersuchung des Herzens, indiziert

ist.

Der Einsatz eines Kontrastmittels zur Signalverstärkung ist notwendig, wenn sehr ähnliche Körpergewebe, z. B. Herz und Blutgefäße, voneinander abgegrenzt werden müssen. Die in der MRT verwendeten intra- und extrazellulären sowie intravaskulären Kontrastmittel sind nicht radioaktiv, im Allgemeinen gut verträglich und nahezu nebenwirkungsfrei. Innerhalb weniger Stunden werden sie renal eliminiert.

Als schonendes Verfahren hat die MRT das Spektrum bei der Diagnostik von Herzerkrankungen erheblich erweitert. Unter Ausschluss von Strahlenbelastung und Schmerz werden mithilfe von Hochleistungs-Kernspintomographen Aufnahmen von jeder Ebene des Herzens erzeugt, dreidimensionale Bilder erstellt und ausgewertet. Auf diese Weise ist eine detaillierte Auskunft über die Größe des Herzens, alle Herzzinnräume, die Dicke der Herzwände, die Struktur und Funktion der Herzklappen, die Durchblutung des Herzmuskels und die Leistungsfähigkeit des Herzens erhältlich.

## **4.4 KONTRASTMITTEL**

### **4.4.1 MS 325 (VASOVIST®)**

M 325 (Vasovist®, Schering) ist das erste weltweit zugelassene Blood-Pool-Kontrastmittel zur Anwendung in der humanen Gefäßdiagnostik. Der Wirkstoff von Vasovist® ist Gadofosveset Trinatrium, ein stabiler Gadolinium-Diethylentriamin-pentaessigsäure-Chelatkomplex (GdDPA), welcher mit einer Diphenylcyclohexylphosphat-Gruppe substituiert ist. Vasovist® bindet nach i.v. Injektion reversibel an Serumalbumin. Die selektive Proteinbindung an Albumin ist auf die hydrophoben Eigenschaften der Diphenylcyclohexylphosphat-Liganden zurückzuführen. Eine Bindung an weitere Serumproteine wie Globuline (Makroglobuline, Immunglobuline) muss dennoch daneben in Betracht gezogen werden. Die Plasmaproteinbindung liegt im Bereich von 80 bis 87 %. Es resultieren in jedem Fall Makromoleküle, die bei einer Verweildauer von bis zu einer Stunde eine sehr detaillierte und ausführliche Diagnostik der Gefäße sowie eine Differenzierung von umgebendem Gewebe ermöglichen (SCHERING CH 2001). Die Proteinbindung verbessert die MRT-Bildgebungseigenschaften durch Verstärkung der T1-Relaxivität um das 10fache gegenüber nicht proteingebundenen (extravaskulären) Gadolinium-Chelaten.

In Studien am Menschen verkürzt Gadofosveset die T1-Signalwerte im Blut erheblich bis zu maximal 4 h nach i.v. Bolusinjektion. Gadofosveset wird nicht metabolisiert.

Vasovist® ist zur Kontrastmittel-verstärkten MRT bei Patienten mit vermuteten oder bekannten Gefäßerkrankungen indiziert.

Der Einsatz von hochmolekularen intravaskulären Kontrastmitteln zur exakten differenzierten Diagnostik ist allerdings an die Integrität der zu untersuchenden Gefäße, v.a. im mikrovaskulären Bereich, gebunden.

Bloodpool-Kontrastmittel kommen bevorzugt bei peripheren Gefäßangiographien zur Anwendung, da dort der Intravaskulärraum kontrastreich und separat dargestellt werden kann.

Das Problem beim Myokardinfarkt nach Ischämie (am Tiermodell durch Okklusion erzeugt) besteht in der verminderten Gefäßintegrität sowie in resultierenden mikrovaskulären Schädigungen (SCHWITTER et al. 1997, BREMERICH et al. 1998, KROMBACH et al. 2002a). Daher gelangen auch makromolekulare (intravaskuläre Kontrastmittel) in das Interstitium (auch durch Stenose-bedingte erhöhte Druckbedingungen; „Rückstau“ im Gefäß“) und reichern sich dort an. Untersuchungen von BREMERICH et al. (1998) mit GdDTPA-Albumin bzw. <sup>123</sup>I- GdDTPA-Albumin als intravaskulärem Kontrastmittel belegen, dass bereits nach milden Ischämien Schädigungen des mikrovaskulären Systems nachweisbar sind, die sich mit andauernder Reperfusion verstärken. Durch den Übertritt des intravaskulären Kontrastmittels in den intervaskulären/extrazellulären Raum nimmt dessen Anreicherung in den Blutgefäßen ab.

Das Signal wird verlängert (late enhancement) und das Infarktausmaß gegenüber der TTC-Gewebefärbung (tatsächliche Infarktgröße) überschätzt. Die Gefäßschädigung korreliert mit der Ischämiedauer (SCHWITTER et al. 1997).

#### **4.4.2 GADOLINIUM (MAGNEVIST®)**

Magnevist® ist ein paramagnetisches extravaskuläres/extrazelluläres Kontrastmittel für die Kernspintomographie. Der Kontrast-verstärkende Effekt wird durch das N,N-Dimethylglukaminsalz von Gadopentetat (GdDTPA), dem Gadolinium-Chelatkomplex der Diethylentriaminpentaessigsäure, vermittelt. Die durch das Gadoliniumion verkürzte Spin-Gitter-Relaxationszeit angeregter Atomkerne führt in der MRT bei geeigneter Aufnahmesequenz (z.B. T1-gewichtetes Spin-Echo-Verfahren) zur Erhöhung der

Signalintensität und damit gegebenenfalls zu einer Bildkontrasterhöhung (SCHERING CH 2001).

Der GdDTPA-Komplex weist eine hohe In-vivo- und In-vitro-Stabilität auf.

Im Gegensatz zum intravaskulären Kontrastmittel Vasovist weist Magnevist® keine nennenswerte Proteinbindung bzw. inhibitorische Wechselwirkung mit Enzymen auf.

Extrazelluläre Kontrastmittel auf Gadolinium-Basis belegen bei ihrem Einsatz in der kardialen MRT neben der Signalverstärkung eine gute Übereinstimmung bezüglich der Abschätzung der Infarktgröße mit den histomorphologischen Befunden am Gewebeschnitt (TTC-Färbung) (ARHEDEN et al. 1999, WENDLAND et al. 1999).

#### **4.5 TTC-GEWEBESCHNITTFÄRBUNG**

Die TTC-Gewebefärbung dient der postmortalen Verifizierung von Myokardnekrosen bzw. der Infarktvolumenquantifizierung. Die Farbstoffentwicklung („Formazan“-Test) basiert auf der reduktiven enzymatischen Aktivität von Dehydrogenasen und mitochondrialen Enzymen in vitalen Zellen. Nekrotisches Gewebe wird nicht angefärbt.

Die Vorteile der TTC-Färbung bestehen in der schnellen und technisch einfachen Durchführung.

Nachteile sind die hohe Standardabweichung bei nur 5 bis 6 Gewebeschnitten sowie die fehlende Zellspezifität. So werden einwandernde Leukozyten durch TTC ebenfalls angefärbt. Sehr frühe Veränderungen der Zellmorphologie werden nicht dargestellt und somit auch teilvitalen Gewebe erfasst. Zu Untersuchungszeitpunkten > 3d gilt der TTC-Test als nicht mehr auswertbar.

#### **4.6 DISKUSSION DER ERGEBNISSE**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die diagnostische Eignung des neuartigen, seit 2006 in der Angiographie zugelassenen intravaskulären Kontrastmittels MS-325 (Vasovist®) in der kardialen Kernspintomographie zu prüfen. Hier liegen bislang wenig Erfahrungen vor.

Im Vordergrund standen dabei Untersuchungen zur Detektierbarkeit von Kontrastmittelanreicherungen nach kurzen Ischämiezeiten im Bereich von 12 bis 30 Minuten. Des Weiteren war von Interesse, ab welcher Okklusionszeit eine Anreicherung als Ausdruck einer mikrovaskulären Schädigung mit einem intravaskulären Kontrastmittel

wie MS-325 darstellbar ist, wie groß der Detektionszeitraum ist und inwieweit vitales von nekrotischem Gewebe eindeutig unterschieden werden kann.

Als Goldstandard wurde das bisher in der kardialen MRT etablierte extrazelluläre Kontrastmittel Gadolinium (Magnevist®) eingesetzt.

#### **4.6.1 MRT-MESSUNGEN IM VERGLEICH ZUR HISTOCHEMISCHEN VITALFÄRBUNG (TTC)**

Die eigenen Untersuchungen zeigen, dass nach Applikation von MS-325 Anreicherungen des Kontrastmittels bei Ischämiezeiten von 30 und 18 min und bei vier Tieren auch nach 12 Minuten nachweisbar sind.

Hingegen ist in der Kontrollgruppe mit Gadolinium nur nach 30 min Okklusion eine erhöhte Signalintensität festzustellen.

Die histomorphometrische Überprüfung der MRT-Ergebnisse am Gewebeschnitt (TTC-Vitalfärbung) ergab den Nachweis eines Infarkts bei insgesamt 16 von 42 untersuchten Tieren in Test- und Kontrollgruppen. Nach einer Ischämiedauer von 30 min waren alle Tiere beider Gruppen infarziert. Außerdem 2 Tiere aus der MS 325-Testgruppe nach 18 min Okklusion.

Dabei war im Fall der mit MS 325 untersuchten Tiere im MRT-Monitoring der Kontrastmittelanreicherungskinetik zwischen 3 und 120 min ab 60 min ein Signalabfall zu verzeichnen, wobei bei fünf Tieren nach 120 min kein im Vergleich zu nicht infarziertem Myokard erhöhtes MRT-Signal mehr detektierbar war.

Die Gadolinium-behandelte Kontrollgruppe zeigte nach einer Ischämiedauer von 30 min gegenüber der MS 325-Testgruppe insgesamt deutlich höhere Signalwerte. Allerdings wies die gesamte Kontrollgruppe ein höheres Infarktausmaß (TTC) auf, welches die erhöhten Werte sowohl der T2-Sequenzen als auch der Signalwerte des KM-Monitorings begründet. Demnach kann eine Signifikanz bezüglich der Bewertung der Ödemgröße im Vergleich der Kontrastmittel nicht postuliert werden.

Insgesamt zeigte sich, dass bei Verwendung von MS 325 im Gegensatz zum Gadolinium ischämisch geschädigtes, aber nicht infarziertes Gewebe darstellbar ist. Eine Ischämiedauer < 30 min reicht aus, um eine ischämische Schädigung am Rattenmodell zu induzieren, ohne dass bereits ein Infarkt auftritt.

Die Bland-Altman-Analyse der Versuchsgruppe M 30 (MS 325, 30 min Okklusion, T2) ergab eine Überschätzung der realen Infarktgröße von  $8,7\% \pm 16,2\%$  ( $MW \pm 2 SD$ ). Für

die Gadolinium-Kontrollgruppe (Gruppe G 30) wurden unter analogen Versuchsbedingungen  $8,6\% \pm 23\%$  (MW  $\pm$  2 SD) ermittelt.

Nach Kontrastmittelgabe ergibt die Bland-Altman-Analyse der Gruppe M 30 (30 min Okklusion) bis 45 min nach Injektion des MS 325 eine Überschätzung der realen Infarktgröße und von da an eine leichte Unterschätzung.

Die Höhe der Abweichung lässt sich bei der Versuchsgruppe M 30 durch eine Anreicherung des intravaskulären Kontrastmittels im Interstitium erklären, die auf die mikrovaskuläre Schädigung zurückzuführen ist.

Untersuchungen von KROMBACH et al. (2002b) zeigten bei Einsatz des Blood-Pool-Kontrastmittels NC 100150 (Clariscan<sup>TM</sup>) Überschätzungen der Infarktgröße von  $15 \pm 7\%$  bzw.  $7 \pm 9\%$  (n = 11). Das letztere Resultat wurde nach Behandlung der Versuchstiere (Ratte) mit Nicorandil mit dem Ziel der Verminderung mikrovaskulärer Schädigungen nach Ischämie und Reperfusion erhalten.

#### **4.6.2 GEWEBEKONTRASTE**

Die Kontrastmittel-Spätanreicherung zeigt einen signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Kontrastmittel für den Kontrast Blut/Myokard. Für die Kontraste ischämisch geschädigtes Areal/Myokard und ischämisch geschädigtes Areal/Blut ergibt sich im Vergleich von MS 325 und Gadolinium kein signifikanter Unterschied.

Die statistischen Auswertungen der T1-gewichteten Sequenzen zeigen, dass die Gewebekontraste durch MS 325 im Vergleich zu Gadolinium besser darstellbar sind, wobei die Kontrastdarstellung mit zunehmender Ischämiedauer zunimmt. Dabei werden die mit Gadolinium untersuchten Tiere der Gruppe G 30 (TTC-positiv) in die Berechnungen einbezogen und direkt mit MS 325 verglichen

Der Vergleich der T1-Zeiten des ischämisch geschädigten Areals (nach 30 min Okklusion) beider Kontrastmittel ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen MS 325 und Gadolinium ab 45 bis 90 min nach Kontrastmittelgabe.

In der unabgeschlossenen Arbeit von ZIMMERMANN zeigt sich, dass bei länger andauernder Ischämiezeit ein größerer Infarktbereich sowohl mit MS 325 als auch mit Gadolinium darstellbar ist.

Aus klinischer Sicht sind nach den eigenen Untersuchungen weitere vergleichende Betrachtungen bezüglich intra- und extravaskulärer Kontrastmittel relevant. Verwiesen

sei in diesem Zusammenhang auf vorangegangene Arbeiten von SCHWITTER (1997), BREMERICH (1998) und KROMBACH (2002b).

Breitgefächerte klinische Erfahrungen bezüglich des Einsatzes von Vasovist® (MS 325) liegen für die Untersuchung des Herzens noch nicht vor.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

### **Kernspintomographische Untersuchungen des ischämisch geschädigten Myokards mit dem intravaskulären Kontrastmittel MS-325 an der Ratte**

Die Eignung des neuartigen intravaskulären Kontrastmittels MS-325 (Vasovist®) zur Darstellung kurzzeitig ischämisch geschädigten Myokards mit der Magnetresonanztomographie (MRT) werden experimentell an der Ratte untersucht.

Es sollte geprüft werden, ob bzw. inwieweit bei Verwendung von MS-325 kurze Ischämiezeiten im Bereich von 12 bis 30 Minuten (12, 18, 30 min) im Vergleich zum bisher in der klinischen Kardiologie genutzten extrazellulären gadoliniumhaltigen Kontrastmittel Magnevist® detektierbar sind, ab welcher Okklusionszeit ein Myokardinfarkt mit einem Kontrastmittel darstellbar ist und ob ein intravaskuläres Kontrastmittel wie MS-325 ischämisch geschädigtes jedoch nicht infarziertes Gewebe detektieren kann.

Die Untersuchungen wurden an 40 weiblichen Ratten durchgeführt. Je drei Gruppen für MS 325 bzw. Gadolinium zu drei Ischämiezeiten: 12, 18 und 30 min.

Es wurden T2- und T1-gewichtete Sequenzen innerhalb eines 120-Minuten Monitorings (nativ bzw. T2, 3, 15, 30, 45, 60, 90 und 120 min) erfasst und die MRT-Messungen histomorphometrisch (TTC-Gewebefärbung) überprüft. Dabei konnte bei insgesamt 16 Tieren ein Infarkt nachgewiesen werden. Dies betraf von den mit MS 325 behandelten Tieren 2 nach 18 min und 7 nach 30 min Ischämiedauer (n = 7 pro Versuchsgruppe). Von den Tieren, denen Magnevist® appliziert wurde, war nur die 30 min-Gruppe TTC-positiv.

Die Untersuchungen ergaben, dass MS-325-Anreicherungen nach allen drei Okklusionszeiträumen zu erkennen waren. Es wurde sowohl infarziertes als auch nicht infarziertes, nur ischämisch geschädigtes Myokard dargestellt. Bei der 12-Minuten-Gruppe zeigten 3 Tiere eine erhöhte Signalintensität. In der Testgruppe MS 325; 30 min Okklusionszeit waren nur teilweise MRT-detektierbare Kontrastmittelanreicherungen nachweisbar. Nach 120 min des Monitorings konnten innerhalb dieser Gruppe bei 5 Tieren keine erhöhten T2-Signale im Ischämiegebiet erfasst werden.

Hinsichtlich der Einschätzung der Infarktgröße (MRT versus TTC) zeigte sich bei der Bland-Altman-Analyse nach Kontrastmittelgabe für beide Kontrastmitteln zuerst eine Überschätzung der Infarktgröße. 60 bis 120 min nach Kontrastmittelgabe ist für MS 325

bereits eine leichte Unterschätzung der Infarktgröße festzustellen, für Gadolinium erst 120 min nach Kontrastmittelgabe.

Die statistischen Auswertungen (4-Way-ANOVA, t-Tests) der Kontrastmittel-Spätanreicherung (Kontrast Blut/Myokard, ischämisch geschädigtes Areal/Myokard, ischämisch geschädigtes Areal/Blut) ergaben einen signifikanten Unterschied im Vergleich der beiden Kontrastmittel für den Kontrast Blut/Myokard.

Die T1-gewichteten Sequenzen (4-Way-ANOVA, 3-Way-ANOVA, t-Tests) zeigten, dass Gewebekontraste auch bei kurzen Ischämiezeiten (12 bis 30 min) durch MS 325 im Vergleich zu Magnevist® teilweise besser darstellbar waren. Dabei nahm die Kontrastdarstellung mit zunehmender Ischämiedauer zu.

## 6 SUMMARY

### **Magnet Resonance Imaging of ischemic injured myocardium with the intravascular contrast medium MS-325 in rat**

This study sought in proving the suitability of the intravascular magnetic resonance contrast medium MS-325 (Vasovist®) for the detection of short-time ischemic injured myocardium by Magnet Resonance Imaging (MRI) in rat.

It was examined, whether and/or to what extent using MS-325 short ischaemia within the range of 12 to 30 minutes (12, 18, 30 min) comparing to so far used extracellular gadolinium-complex contrast-enhancing medium Magnevist® is detectable, from which occlusion time myocardial ischemic damage is representable by means of contrast media and if an intravascular contrast medium such as MS-325 can detect ischemic injured but not infarcted myocardium.

The tests were performed on a total of 40 female rats in three different groups for each of both, MS 325 as well as Gadolinium, with three different ischemic times of 12, 18 and 30 minutes.

T2 and T1-weighted sequences were seized within a 120-min monitoring and the MRI measurements were verified by histomorphometric TTC-staining. Infarction could be proven with altogether 16 animals. This concerned 2 from the animals maged with MS 325 after 18 min and 7 after 30 min ischaemia (n = 7 per experimental group). From animals maged with Magnevist®, only the 30-min group was TTC positive.

The investigations resulted in that MS-325 accumulation were to be recognized after all three occlusion times. Infarcted as well as not infarcted, also only ischemic injured myocard became detectable. In the case of the 12-Minuten-group showed 3 animals a higher signal intensity. In the test groups of MS 325; 30 min occlusion time was provable only partial MRI detectable contrast media accumulation. After 120 min of the monitoring no increased T2-signals could be seized from the ischemically injured myocardium within this group with 5 animals.

Regarding the determination of the infarct size (MRT versus TTC) showed the Bland Altman analysis after injection of contrast agent first an overestimation of infarct size at both contrast media. 60 until 120 min after injection of MS 325 there is a underestimation of infarct size, at Gadolinium only 120 min after injection.

Statistical evaluations (4-way-ANOVA, t-test) of Late enhancement (contrast blood/myocardium, ischaemic injured tissue/myocardium, ischaemic injured tissue/

blood) showed significant differences in contrast blood/myocardium in the comparison of the two contrast media.

The T1-weighted sequences (4-way-ANOVA, 3-way-ANOVA, t-test) showed that tissue contrasts were partly better detectable also with short occlusion times (12 to 30 min) by MS 325 compared with Magnevist. Contrast increased with duration of ischaemia. 7 animals treated with Magnevist® (30 min occlusion time, TTC positive) could be included into the statistical calculations and directly with MS 325 be compared.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

ADAMS HA, HEMPELMAN G (1990)

20 Jahre Ketamin - ein Rückblick

Anaesthesist 39, 71-76

AL-SAAD N, GROSS M, BORNSTEDT A, SCHNACKENBURG B, KLEIN C, FLECK E, NAGEL E (2001)

Vergleich verschiedener Parameter zur Bestimmung eines Index der myokardialen Perfusionsreserve zur Erkennung von Koronarstenosen mit kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie

Z Kardiol 90, 824-834

ALTMAN FP (1976)

Tetrazolium salts and formazans

Prog Histochem Cytochem 9, 1-56

ANVERSA P, BEGHI C, KIKKAWA Y, OLIVETTI G (1985)

Myocardial response to infarction in the rat. Morphometric measurement of infarct size and myocyte cellular hypertrophy

Am J Pathol 118, 484-492

ARHEDEN H, SAEED M, HIGGINS CB, GAO DW, BREMERICH J, WYTTEBACH R, DAE MW, WENDLAND MF (1999)

Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR-imaging to quantify myocardial infarction:  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA autoradiography in rats

Radiology 211, 698-708

ARHEDEN H, SAEED M, HIGGINS CB, GAO DW, URSELL PC, BREMERICH J, WYTTEBACH R, DAE MW, WENDLAND MF (2000)

Reperfused rat myocardium subjected to various durations of ischemia: estimation of the distribution volume of contrast material with echo-planar MR imaging

Radiology 215, 520-528

BENGEL F, SCHWAIGER M(1998)

Nuclear medicine studies of the heart

Eur Radiol 8, 1698-1706

BERS DM (1991)

Control of cardiac contraction by SR-Ca release and sarcolemmal-Ca fluxes

Develop Cardiovasc Med 122, 149-170

BING OH, BROOKS WW, CONRAD CH (1991)

Intracellular calcium transients in myocardium from spontaneously hypertensive rats during the transition to heart failure

Circ Res 68, 1390-1400

BLUEMKE DA; STILLMAN AE; BIS KG; GRIST TM; BAUM RA; D'AGOSTINO R, MALDEN ES, PIERRO JA, YUCEL EK A(2001)

Carotid MR angiography: phase II study of safety and efficacy for MS-325

Radiology 219,114-122

BÖHMEKE TH (2001)

Checkliste Echokardiographie

In: Lagiader F, Sturm A, Wicki O: Checklisten der aktuellen Medizin.

3. Auflage, THIEME, Stuttgart, VIII

BÖNNER FA, WEBER S, KARG A, SCHREIBER WG, MUNZEL T, HORSTICK T, BECKER DB (2006)

Delayed enhancement korreliert mit Narbenbildung in der Histologie vier Wochen nach Myokardinfarkt (MI): Messung am infarzierten Rattenherz in vivo mit einem 1,5 Tesla-Ganzkörper-Tomographen

Clin Res Cardiol 95: Suppl 5

BOLLI R (1992)

Mechanism of myocardial "stunning"

Circulation 82,723-738

BOLLI R, MARBAN E (1999)

Molecular and cellular mechanism of myocardial stunning

Physiol Rev 79,609-663

BONOW RO (1995)

The hibernating myocardium: Implications for management of congestive heart failure

Am J Cardiol 75,17A-25A

BORNSTEDT A (2002)

Einführung in die Bewegungsunterdrückung bzw. -korrektur

In: Nagel E, van Rossum AC, Fleck E: Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Steinkopf Verlag, Darmstadt, 31-35

BRAUNWALD E, KLONER RA (1982)

The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction

Circulation 66, 1146-1149

BREMERICH J, SAEED M, ARHEDEN H, HIGGINS CB, WENDLAND MF (2000)

Normal and infarcted myocardium: differentiation with cellular uptake of manganese at MR imaging in a rat model

Radiology, 216, 524-530

BREMERICH J, WENDLAND MF, ARHEDEN H, WYTENBACH R, GAO DW, HUBERTY JP, DAE MW HIGGINS CB, SAEED M (1998)

Microvascular injury in reperfused infarcted myocardium: noninvasive assessment with contrast-enhanced echoplanar magnetic resonance imaging

JACC 32, 787-793

BRILLA CG, MAISCH B (1994)

Regulation of the structural remodeling of the myocardium: from hypertrophy to heart failure

Eur Heart J, 15(Suppl.D), 45-52

CAPASSO JM, LI P, GUIDERI G (1992)

Myocardial mechanical, biochemical and structural alterations induced by chronic ethanol ingestion in rats

Circ Res 71, 346-356

CARDOZA JD, HERFKENS RJ (1999)

Bildaufbau und Bildanalyse

In: Cardoza JD, Herfkens RJ (Hrsg): MRT-Basiskurs

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1-16

CULLEN LK (1999)

Xylazine and medetomidine in small animals: these drugs should be used carefully

Aust Vet J 77, 722-723

CASTRO PF, BOURGE RC, FOSTER RE (1998)

Evaluation of hibernating myocardium in patients with ischemic heart disease

Am J Med, 104, 69-77

DELBEKE D, COLEMAN RE, GUIBERTEAU MJ, BROWN ML, ROYAL HD, SIEGEL BA, TOWNSEND DW, BERLAND LL, PARKER JA, ZUBAL G, CRONIN V, SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE (SNM) (2006)

Procedure Guideline for SPECT/CT Imaging 1.0

J Nucl Med 47, 1227-1234

DHALLA NS, DIXON IM, RUPP H, BARWINSKY J (1991)

Experimental congestive heart failure due to myocardial infarction: sarcolemmal receptors and cation transporters

Basic Res Cardiol 86(Suppl.3), 13-23

DÖSSEL O (2000)

Bildgebende Verfahren in der Medizin. Von der Technik zur medizinischen Anwendung.

Springer, Berlin, Heidelberg, S. 18-21

DRESSLER HT, GÖTTMANN KP (1993)

Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit

In: Dieterich HA, Mörl H (Hrsg): Koronare Herzkrankheit

WVG mbH Stuttgart, 29-42

ELSNER D (1994)

Universität Regensburg - 6.Forschungsbericht - Berichtszeitraum 1.10.1991-30.9.1994

FIENO DS, KIM RJ, CHEN EL, LOMASNEY JW, KLOCKE FJ, JUDD RM (2000)

Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing

J Am Coll Cardiol 36,1985-1991

GEIL D (1998)

Charakterisierung der  $Ca^{2+}$ -Transportaktivität des sarkoplasmatischen Retikulums nach experimentellem Myokardinfarkt

Med Diss, Humboldt-Universität Berlin 1998

GREBE O (2005)

Myokardiale Ischämiediagnostik

In: Hombach V, Grebe O, Botnar RM (Hrsg): Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie Schattauer

Verlag, Stuttgart, 354-377

GREENE SA (1999)

Pros and Cons of using alpha-2 agonists in small animal anesthesia practice

Clin Tech Small Anim Pract 14, 10-14

GUNTER C, BINDER T, JENNI R (1998)

Echodardiographie: Indikationen

Schweiz Rundsch Med Prax 87, 1491-1496

HALL LW, CLARKE KW, TRIM CM (2001)

Principles of sedation, analgesia and premedication

In: LW Hall, KW Clarke & CM Trim (eds), Veterinary Anaesthesia

WB Saunders, London (UK) 10, 75-112

HOMBACH V, GREBE O, BOTNAR RM, JEROSCH-HEROLD M (2005)

Die wichtigsten Begriffe der MRT

In: Hombach V, Grebe O, Botnar RM (Hrsg): Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie Schattauer

Verlag, Stuttgart, 425-438

HASENFUSS G (1998)

Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy

Cardiovasc Res 39, 60-76

JANSEN K (2001)

Ketamine: Dreams and Realities

MAPS, Sarasota (USA)

JUDMAIER W, GASSNER I, KREMSER CH (2003)

MR-Angiographie der thorakalen Gefäße

J Kardiol 10, 36-42

KÖCHLI VD, MARINCEK B (1984)

Relaxation

In: Köchli VD, Marincek B (Hrsg): Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in die Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie

Springer Verlag, Berlin, 19-23

KÖHLER E, TATARU MC (2001)

Klinische Echokardiographie

5. Auflage, THIEME, Stuttgart, 42-59

KRAITCHMAN DL, CHIN BB, HELDMAN AW, SLAIYAPPAN M, BLUEMKE DA (2002)

MRI detection of myocardial perfusion defects due to coronary artery stenosis with MS-325

J MRI 15, 149-158

KROMBACH GA, HIGGINS CB, GÜNTHER RW, KÜHNE T, SAEED M (2002a)

Anwendung von Kontrastmitteln für die kardiale Magnetresonanztomographie

Röfo 174, 819-829

KROMBACH GA, HIGGINS CB, CHUJO M, SAEED M (2002b)

Blood pool contrast-enhanced MRI detects suppression of microvascular permeability in early postinfarction reperfusion after nicorandil therapy  
MRI Med 47, 896-902

KRZYWINSKI M, WALLIS J, GOSELE C, BOSDET I, CHIU R, GRAVES T, HUMMEL O, LAYMAN D, MATHEWSON C, WYE N, ZHU B, ALBRACHT D, ASANO J, BARBER S, BROWN-JOHN M, CHAN S, CHAND S, CLOUTIER A, DAVITO J, FJELL C, GAIGE T, GANTEN D, GIRN N, GUGGENHEIMER K, HIMMELBAUER H, KREITLER T, LEACH S, LEE D, LEHRACH H, MAYO M, MEAD K, OLSON T, PANDOH P, PRABHU AL, SHIN H, TANZER S, THOMPSON J, TSAI M, WALKER J, YANG G, SEKHON M, HILLIER L, ZIMDAHL H, MARZIALI A, OSOEGAWA K, ZHAO S, SIDDIQUI A, DE JONG PJ, WARREN W, MARDIS E, MC PHERSON JD, WILSON R, HUBNER N, JONES S, MARRA M, SCHEIN J (2004)

Integrated and sequence-ordered BAC- and YAC-based physical maps for the rat genome.  
Genome Res. 14, 766-779.

LAMMERTSMA AA (2001)

PET/SPECT: functional imaging beyond flow  
Vis Res 41,1277-1281

LAUTERBUR PC (2004; 2005)

Nobel lecture. All science is interdisciplinary - from magnetic moments to molecules to men.  
Biosci Rep 2004 24, 165-178  
Angew Chem Int Ed Engl 2005 44, 1004-1011

LI Z, BING OH, LONG X, ROBINSON KG, LAKATTA EG (1997)

Increased cardiomyocyte apoptosis during the transition to heart failure in the spontaneously hypertensive rat  
Am J Physiol 272, H2313-2319

LITWIN SE, RAYA TE, ANDERSON PG, LITWIN CM, BRESSLER R, GOLDMAN S (1991)

Induction of myocardial hypertrophy after coronary ligation in rats decreases ventricular dilatation and improves systolic function  
Circulation 84, 1819-1827

LIU YH, YANG XP, NASS O (1997)

Chronic heart failure induced by coronary artery ligation in Lewis inbred rats  
Am J Physiol 272, H722-727

MAHNKEN AH, GÜNTHER RW, KROMBACH GA (2004)

Grundlagen der linksventrikulären Funktionsanalyse mittels MRT und MSCT  
Fortschr Röntgenstr 176,1365-1379

MANSFIELD P (2004)

Snapshot magnetic resonance imaging (nobel lecture)  
Angew Chem Int Edit 43, 5456-5464

MARK B, MEINERTZ TH, FLECK E, GOTTWIK MG, BECKER HJ, JÜNGER C, GITT AK, SENGES J (2006)

Stetige Zunahme der Prähospitalzeit beim akuten Herzinfarkt  
Dtsch Ärztebl 103, A 1378-A 1383

GRAVES MJ (2002)

In: Mc Robbie DW, Moore EA, Graves MJ (Hrsg): MRI from picture to proton  
Cambridge University Press, 50-52

MÖRL H, MENGES HW (1996)

Koronare Herzkrankheit  
In: Mörl H, Menges HW (Hrsg): Gefäßkrankheiten in der Praxis  
Thieme, Stuttgart, New York, 78-81

MORNEBURG H (1995)

Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik.  
3. Auflage. Publicis MCD Verlag, Erlangen, 305-317

MÜLLER-SCHAUENBURG W, KAISER W, MEINKE J (1985)

Checkliste zum Verständnis von Magnetresonanz-Imaging und Magnetresonanz-Spektroskopie  
Nuklearmedizin 24,29-34

MULDERS F, ELSNER D (2000)

Animal models of chronic heart failure  
Pharmacol Res 41, 606-612

MUTSCHLER E (1997)

Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1997, 397-419

OKUHATA Y (1999)

Delivery of diagnostic agents for magnetic resonance imaging  
Adv Drug Delivery Rev 37,121-137

OSHINSKI JN, YANG Z, JONES JR, MATA JF, FRENCH BA (2001)

Imaging time after Gd-DTPA injection is critical in using delayed enhancement to determine infarct size accurately with magnetic resonance imaging

Circulation 104, 2838-2842

PATZ S (1986)

Basic physics of nuclear magnetic resonance

Cardiovasc Intervent Radiol 8,225-237

PELOUCH V, DIXON IM, SETHI R, DHALLA NS (1993)

Alteration of collagenous protein profile in congestive heart failure secondary to myocardial infarction

Mol Cell Biochem 129, 121-131

PFEFFER MA, PFEFFER JM, FISHBEIN MC (1979)

Myocardial infarct size and ventricular function in rats

Circ Res 83, 503-512

PFEFFER MA, BRAUNWALD, E (1990)

Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications.

Circulation 81, 1161-1172

PFLEGER S, METZGER F, HAASE KK (Hrsg.) (2003)

Kompodium Echokardiographie. Leitfaden zur Aus-, Fort- und Weiterbildung.

XVI, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 11-17

PLEIN S, SIVANANTHAN M (2001)

The role of positron emission tomography in cardiology

Radiography 7,11-20

RAHIMTOOLA SH (1989)

The hibernating myocardium

Am Heart J 117, 211-221

REIMER KA LOWE JE RASMUSSEN MM JENNINGS RB (1977)

The wavefront phenomenon of ischemic cell death I. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs

Circulation 56, 789-794

RIED W (1952)

Formazane und Tetrazoliumsalsze, ihre Synthesen und ihre Bedeutung als Reduktionsindikatoren und Vitalfarbstoffe

Angew Chem 64, 391-396

RUBIN SA, FISHBEIN MC, SWAN HJ (1983)

Compensatory hypertrophy in the heart after myocardial infarction in the rat

J Am Coll Cardiol 1, 1435-1441

SAEED M, WATZINGER N, KROMBACH GA, HIGGINS CB (2002)

Contrast media

In: Cardiovascular MRI and MRA

Lippincott, Williams, Wilkins, Philadelphia, 82-100

SAEED M, WENDLAND MF, WATZINGER N, AKBARI H, HIGGINS CB (2000a)

MR contrast media for myocardial viability, microvascular integrity and perfusion

Eur J Radiol 34, 179-195

SAEED M, HIGGINS CB, GESCHWIND JF, WENDLAND MF (2000b)

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 10,310-318

SAEED M, WENDLAND MF, HIGGINS CB (2000c)

Blood pool MR contrast agents for cardiovascular imaging

Jour o Mag ResI 12, 890-898

SAEED M, WAGNER S, WENDLAND MF, DERUGIN N, FINKBEINER WE, HIGGINS CB (1989)

Occlusive and reperfused myocardial infarcts: differentiation with Mn-DPDP-enhanced MR imaging

Radiology 172,59-64

SAKAI S, MIYAUCHI T, KOBAYASHI M (1996)

Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure

Nature 384, 353-355

SANDSTEDE JJW (2003)

Assessment of myocardial viability by MR imaging

Eur Radiol 13,52-61

SCHERING Fachinformation des Arzneimittelkompendium der Schweiz®, AMZV 9.11.2001

SCHERING Vasovist (2006)

<http://www.schering-deutschland.de/html/de/therapeutika/vasovist.html>

SCHICK F (2006)

„MRT-Sequenzen“

Radiologe, 46, 615-630

SCHNACKENBURG B (2002)

Grundlagen der MR-Bildgebung

In: Nagel E, van Rossum AC, Fleck E (Hrsg): Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Steinkopf Verlag, Darmstadt, 3-10

SCHNACKENBURG B (2005)

Physikalische Grundlagen der MR-Bildgebung

In: Hombach V, Grebe O, Botnar RM: Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie Schattauer Verlag,

Stuttgart, 1-28

SCHWITTER J, SAEED M, WENDLAND MF, DERUGIN N, CANET E, BRASCH RC HIGGINS CB (1997)

Influence of severity of myocardial injury on distribution of macromolecules: extravascular versus intravascular gadolinium-based magnetic Resonance contrast agents

J Am Coll Cardiol 30, 1086-94

SEITZ R, KARG A, BECKER D, KIMURA R, HEIMANN A, HORSTICK G, KEMPSKI O, SCHREIBER WG (2005)

First-Pass MRT-Perfusionsmessung am Rattenherz in vivo mit einem 1,5 Tesla-Ganzkörper-Tomographen

Fortschr Röntgenstr, 177- 181

SIMONETTI OP, KIM RJ, FIENO DS, HILLENBRAND HB, WU E, BUNDY JM, FINN JP, JUDD RM (2001)

An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction

Radiology 218, 215-223

SINCLAIR MD (2003)

A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice

Can Vet J 44, 885-897

SMITH NA (1985)

The technology of magnetic resonance imaging  
Clin Radiol 36, 553-559

STATISTISCHES BUNDESAMT (2004)

Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht  
(<http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm2005/p4600092.htm>)

STENBERG D (1989)

Physiological role of alpha 2-adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain: effect of medetomidine  
Acta Vet Scand Suppl 85, 21-28

SWYNGHEDAUW B (1999)

Molecular mechanisms of myocardial remodeling  
Physiol Rev 79, 215-262

TEERLINK JR, PFEFFER JM, PFEFFER MA (1994)

Progressive ventricular remodeling in response to diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats  
Circ Res 75, 105-113

TRANQUILLI WJ, BENSON GJ (1992)

Advantages and guidelines for using alpha-2 agonists as anesthetic adjuvants  
Vet Clin North Am Small Anim Pract 22(2), 289-293

VAN DE WERF F, ARDISSINO D, BETRIU A, COKKINOS DV, FALK E, FOX KA, JULIAN D, LENGYEL M, NEUMANN FJ, RUZYLLO W, THYGESEN C, UNDERWOOD SR, VAHANIAN A, VERHEUGT FW, WIJNS W (2003)

Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The task force on the management of acute myocardial infarction of the european society of cardiology  
Eur Heart J 24, 28-66

VAN GEUNS RJM, WIELOPOLSKI P, DE BRUIN H, RENSING B, VAN OOIJEN P, HULSHOFF M, OUDKERK M, DE FEYTER P (1999)

Basic principles of magnetic resonance imaging  
Prog Cardiovasc Dis 42,149-156

VIRTANEN R (1989)

Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole  
Acta Vet Scand (Suppl) 85, 29-37

VOGLER H (2005)

MRT-Kontrastmittel

In: Hombach V, Grebe O, Botnar RM (Hrsg): Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie Schattauer Verlag, Stuttgart, 59-76

WEINBERG EO, SCHOEN FJ, GEORGE D, KAGAYA Y, DOUGLAS PS, LITWIN SE, SCHUNKERT H, BENEDICT CR, LORELL BH (1994)

Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis

Circulation 90, 1410-1422

WENDLAND MF, SAEED M, LUND G, HIGGINS CB (1999)

Contrast-enhanced MRI for quantification of myocardial viability

J Magnet Reson Imag 10, 694-702

ZIMMER HG; GERDES AM, LORTET S, MALL G (1990)

Changes in heart function and cardiac cell size in rats with chronic myocardial infarction

J Mol Cell Cardiol 22, 1231-1243

ZIMMERMANN S

Kernspintomographische Untersuchung des Myokardinfarkts mit MS-325 bei der Ratte (in Vorb.)

Vet Med Diss München

## 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, T2, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	30
Abbildung 2: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, T2, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	31
Abbildung 3: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, T2, 18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	31
Abbildung 4: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, 3 min nach MS 325-Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	34
Abbildung 5: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, 3 min nach Gadolinium- Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC .....	34
Abbildung 6: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, 3 min nach MS 325-Gabe, 18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	35
Abbildung 7: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, 15 min nach MS 325-Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	35
Abbildung 8: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, 15 min nach Gadolinium- Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC .....	36
Abbildung 9: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, 15 min nach MS 325-Gabe, 18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	36
Abbildung 10: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, 30 min nach MS 325-Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	37
Abbildung 11: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, 30 min nach Gadolinium- Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC .....	37
Abbildung 12: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, 30 min nach MS 325-Gabe, 18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	38
Abbildung 13: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, 45 min nach MS 325-Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	38
Abbildung 14: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, 45 min nach Gadolinium- Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC .....	39

Abbildung 15: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, 45 min nach MS 325-Gabe, 18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	39
Abbildung 16: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, 60 min nach MS 325-Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	40
Abbildung 17: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, 60 min nach Gadolinium- Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC .....	40
Abbildung 18: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, 60 min nach MS 325-Gabe, 18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	41
Abbildung 19: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, 90 min nach MS 325-Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	41
Abbildung 20: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, 90 min nach Gadolinium- Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC .....	42
Abbildung 21: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, 90 min nach MS 325-Gabe, 18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC.....	42
Abbildung 22: Bland-Altman Analyse Gruppe M 30, 120 min nach MS 325- Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC .....	43
Abbildung 23: Bland-Altman Analyse Gruppe G 30, 120 min nach Gadolinium- Gabe, 30 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC .....	43
Abbildung 24: Bland-Altman Analyse Gruppe M 18, 120 min nach MS 325- Gabe, 18 min Okklusion: Vergleich MRT/TTC .....	44

## 9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Versuchsgruppeneinteilung .....	22
Tabelle 2: Gruppe M 30 (30 min Okklusion, MS 325): Vergleich MRT vs. Gewebeschnittfärbung (TTC) in % des linken Ventrikels, T2-gewichtet und nach Gabe von MS 325 (Late enhancement).....	32
Tabelle 3: Gruppe G 30 (30 min Okklusion, Gadolinium): Vergleich MRT vs. Gewebeschnittfärbung (TTC) in % des linken Ventrikels, T2-gewichtet und nach Gabe von Gadolinium (Late enhancement) .....	33
Tabelle 4: Gruppe M 18 (18 min Okklusion, MS 325): Vergleich MRT vs. Gewebeschnittfärbung (TTC) in % des linken Ventrikels, T2-gewichtet und nach Gabe von MS 325 (Late enhancement).....	33
Tabelle 5: Gewebekontraste (T2-gewichtet) vor Kontrastmittelgabe (Mittelwert und Standardabweichung).....	45
Tabelle 6: Kontraste in der Kontrastmittelspätanreicherung (Mittelwert/Standardabweichung) .....	47
Tabelle 7: T1-Zeiten (ms) vor und bis 120 Minuten nach Kontrastmittelgabe (Mittelwert/Standardabweichung).....	49
Tabelle 8: T1-Zeiten (ms) des ischämisch geschädigten Gewebes nativ - 120 Minuten nach Kontrastmittelgabe .....	50
Tabelle 9: T1-Zeit (ms) 30 min Okklusion MS 325 versus Gadolinium (Mittelwert/Standardabweichung), statistisch signifikant unterschiedliche Ergebnisse in fett gedruckt .....	50

## 10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecantetraessigsäure (Gadotersäure)
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FDG	F-18-Desoxyglucose
FID	Free Induction Decay
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Gad	Gadolinium
Gd-DTPA	Gadopentate dimeglumine, Magnevist® (Gadolinium-Diethylen-triaminpentaessigsäure)
Gd-DTPA-BMA	Gadolinium-Diethylen-triaminpentaessigsäure-bis-methylamid
Gr.	Gruppe
HF	Hochfrequenz (High Frequency)
HWZ	Halbwertszeit
i.v.	Intravenös
KM	Kontrastmittel
Lit.	Literatur
LV	linker Ventrikel
MBF	Myokardialer Blutfluss
Mn-DPDP	Mangafodipir Trisodium
MR	Magnetresonanz
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PET	Positronenemissionstomographie

ROI	Region of Interest
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SD	Standardabweichung
TE	Time of Echo (Echozeit)
TI	Time of Inversion (Vorpuls-Delay)
TTC	Triphenyltetrazoliumchlorid
ZNS	Zentralnervensystem

## **Danksagung**

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. habil. R. Köstlin danke ich für die Übernahme der Dissertation an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität München.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. R. Günther gilt mein Dank für die Möglichkeit der Durchführung der Untersuchungen im Institut für Radiologie des Universitätsklinikums Aachen.

Frau PD Dr. med. G. Krombach und Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt danke ich für die Unterstützung, Durchsicht und Korrektur meiner Arbeit.

Frau PD Dr. med. vet. S. Kinzel, Herrn Dr. med. Yavuz Temur, Frau Sandra Zimmermann und Herrn U. Buhl danke ich für die ständige Unterstützung und gute Zusammenarbeit.

Herrn Dipl.-Stat. S. Stanzel, Herrn G. Schmitz und Herrn G. Auzinger gilt mein Dank für die freundliche Unterstützung bei den Auswertungen.

Meinen Eltern und meinen Kindern für ihre Geduld.