

Aus der
Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Direktor Prof. Dr. med. M. Schwaiger
und dem
Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung
der Technischen Universität München
Direktor Prof. Dr. med. B. Gänsbacher

Angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. med. Dr. phil. R. Senekowitsch-Schmidtke
und
Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

Vorgelegt über
Prof. Dr. med. vet. J. Hirschberger
I. Medizinische Tierklinik
Tierärztliche Fakultät
Direktor Prof. Dr. med. vet. K. Hartmann

**MR-Perfusionsmessungen am Myokard mit dem intravaskulären Kontrastmittel
NC100150 – experimentelle Untersuchung am Schwein**

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

von
Kai Horst Rössler
aus
Wertingen

München, 2004

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle
Referent: Univ.-Prof. Dr. J. Hirschberger
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. K. Heinritzi

Tag der Promotion: 23. Juli 2004

Für meine Eltern und Stéphanie

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	SCHRIFTTUM	3
2.1	KORONARE HERZKRANKHEIT (KHK).....	3
2.1.1	GESCHICHTE DER KORONAREN HERZKRANKHEIT (KHK).....	3
2.1.2	HÄMODYNAMISCHE BESONDERHEITEN DES KORONARKREISLAUFS.....	4
2.1.3	KORONARE DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN UND KOLLATERALBILDUNG.....	6
2.1.4	KORONARE ATHEROSKLEROSE.....	7
2.1.4.1	ATHEROGENESE, PLAQUEBRÜCHE UND THROMBOSE.....	8
2.1.4.2	RISIKOFAKTOREN.....	10
2.2	NICHTINVASIVE METHODEN ZUR MYOKARDIALEN PERFUSIONSMESSUNG.....	11
2.2.1	MYOKARDIALE KONTRAST ECHOGRAPHIE (MCE).....	11
2.2.2	NUKLEARMEDIZINISCHE METHODEN DER PERFUSIONSMESSUNG.....	12
2.2.2.1	GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK.....	12
2.2.2.2	POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET).....	13
2.2.2.3	SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY (SPECT).....	15
2.2.3	MIKROSPHÄREN.....	16
2.3	GRUNDPRINZIPIEN DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT).....	19
2.3.1	SPINS UND DAS MR-PHÄNOMEN.....	19
2.3.2	T1-, T2- und T2*-RELAXATION.....	21
2.3.3	PULSSEQUENZEN.....	22
2.3.4	RÄUMLICHE KODIERUNG, KONTRAST UND AUFLÖSUNG.....	24
2.3.5	SCHNELLE SEQUENZEN DER MR-PERFUSIONSMESSUNG.....	26
2.4	PRINZIPIEN DER MR-PERFUSIONSMESSUNG.....	28
2.5	ANALYSE DER MR-PERFUSIONSBILDGEBUNG.....	29
2.6	KLINISCHE ANWENDUNGEN.....	33
2.7	KONTRASTMITTEL DER KARDIALEN MRT.....	34
2.7.1	EXTRAZELLULÄRE KONTRASTMITTEL.....	38
2.7.2	INTRAVASKULÄRE KONTRASTMITTEL.....	39
2.7.2.1	PARAMAGNETISCHE INTRAVASKULÄRE KM.....	39
2.7.2.2	SUPERPARAMAGNETISCHE EISENOXIDE (SPIO).....	41
2.7.2.2.1	NC 100150 INJECTION.....	42
2.8	VERGLEICHENDE ANATOMIE DES HERZENS UND DER KORONARGEFÄSSE VON MENSCH UND SCHWEIN.....	44
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	45
3.1	ZIELVORSTELLUNGEN.....	45
3.2	MATERIAL UND METHODEN.....	46
3.2.1	VERSUCHSTIERE.....	46
3.2.2	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG.....	46
3.2.3	PRÄMEDIKATION, NARKOSE UND EUTHANASIE.....	46
3.2.4	OPERATIVE VORBEREITUNG.....	48
3.2.5	UNTERSUCHUNG IM MAGNETRESONANZTOMOGRAPHEN.....	49
3.2.6	COMPUTERGESTÜTZTE ANALYSE DER MR-BILDER.....	51

3.2.7	STATISTISCHE ANALYSE.....	54
3.3	ERGEBNISSE.....	55
3.3.1	MIKROSPHÄRENMESSUNG	55
3.3.2	MRT-MESSUNG.....	56
3.3.2.1	LV-WERTE	56
3.3.2.2	MYOKARDIALE WERTE.....	57
3.3.2.3	MYOKARDIALE PERFUSIONS RESERVE INDICES (MPRI).....	59
3.3.3	VERGLEICH VON MIKROSPHÄREN UND MRT-DATEN	62
4	DISKUSSION.....	68
4.1	VERSUCHSTIERE.....	68
4.2	NARKOSE DER VERSUCHSTIERE	69
4.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	71
4.3.1	KARDIALE MRI: GEGENWÄRTIGE FORSCHUNG UND PERSPEKTIVEN	71
4.3.2	MR-PROTOKOLL	73
4.3.3	MIKROSPHÄREN UND VERGLEICH MIT MRT	74
4.3.4	MYOKARDIALE PERFUSIONSRESERVEINDICES (MPRI).....	75
4.3.5	KONTRASTMITTEL.....	79
4.4	SCHLUSSFOLGERUNG	82
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	83
6	SUMMARY	84
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	85
8	TABELLENVERZEICHNIS.....	97
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	98
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	99
11	DANKSAGUNG	103
12	LEBENS LAUF.....	104

1 EINLEITUNG

Die koronare Herzerkrankung (KHK) des Menschen bleibt ein Hauptfaktor für Morbidität und Mortalität in Deutschland. Herzkatheteruntersuchungen sind jedoch mit einem, wenn auch geringem Risiko für den Patienten, mit einer nicht unerheblichen Strahlenexposition und mit erheblichen Kosten verbunden. Deshalb besteht der Bedarf einer nichtinvasiven Methode zur Diagnose von Ischämien, Vitalität des Myokards und der Beurteilung der Herzkranzgefäße. Die derzeit verfügbaren Methoden sind Ergometrie, Stress-Echokardiographie, Single Photonen Emission Computertomographie (SPECT) und Photonen Emissionstomographie (PET). Um die Früherkennung der KHK zu verbessern, bedarf es eines nicht invasiven diagnostischen Tests, der die Gefäßwanddarstellung und die funktionelle Erfassung der Endothelfunktion zulässt. Die Magnetresonanztomographie hat das Potenzial diese Testmodalität zu werden. Ihre Bildqualität und räumliche Auflösung erlaubt die detaillierte anatomische und funktionelle Beschreibung des Herzens. Somit sollte es möglich sein globale und regionale Wandbewegung, Perfusion und koronare Flussmessungen schnell zu bestimmen (KLEIN et al. 2001).

Zahlreiche Arbeiten haben demonstriert, dass die myokardiale Perfusion, die als das Plasmavolumen definiert wird, welches durch eine bestimmte Masse an Myokard pro Zeiteinheit fließt, und gewöhnlich in ml/g/min angegeben wird, einen Meilenstein für die Untersuchungen der Myokardphysiologie repräsentiert (CANET et al. 1999). Die Reduzierung der myokardialen Perfusion ist ein sensibler Indikator für eine myokardiale Ischämie, da der myokardiale Blutfluss direkt mit der myokardialen Sauerstoffversorgung korreliert. Nach dem Beginn einer Ischämie, werden Perfusionsdefekte viel früher als Abnormitäten der Herzwandbewegung erwartet. Zusätzlich sind Perfusionsmessungen der Koronarangiographie für die Feststellung von myokardialen Ischämien überlegen, da hier eher die funktionelle Relevanz, als die morphologische Erscheinung einer Stenose beurteilt wird. (NAGEL et al. 2000).

Die Evaluierung der myokardialen Perfusion mit magnetresonanztomographischer Bildgebung wird hauptsächlich anhand von Untersuchungen der ersten Passage (first pass) extrazellulärer Gadolinium (Gd)-Chelate durchgeführt (BJERNER et al. 2000). Diese kontrastverstärkte Bildtechnik kann mit einer ähnlichen Genauigkeit wie konventionelle nukleare Methoden, die myokardiale Perfusion widerspiegeln. Dabei verfügt sie aber über eine höhere räumliche Auflösung und ist frei von Attenuierungsartefakten (PLEIN et al. 2002). Das Prinzip dieser Technik basiert dabei auf Veränderungen der Signalintensität

innerhalb des Myokards, während der ersten Einwaschungsphase des Kontrastmittels. Gd-Chelate verteilen sich nun aber im extrazellulären Raum, was somit eine Quantifizierung der Perfusion, aufgrund deren rapider Passage durch die Kapillarwand, schwierig gestaltet. Von den neuen intravaskulär verbleibenden Kontrastmitteln, besitzen die ultrakleinen superparamagnetischen Eisenoxide (USPIO) mehrere neue Eigenschaften, welche sie für First-Pass-Untersuchungen geeignet und vorteilhaft erscheinen lassen (PANTING et al. 1999). Ein Beispiel hierfür ist NC100150 Injection (Clariscan, Nycomed Imaging, Oslo, Norwegen). In der kardialen MR-Bildgebung wurde es bereits neben anderen USPIO zur Darstellung der Koronararterien, sowie zur Verbesserung des Kontrasts zwischen Blut und der Ventrikelwand, im Rahmen von Wandbewegungsuntersuchungen verwendet (BJERNER et al. 2000).

Die Zielvorstellung der vorliegenden Studie ist es nun zu prüfen, ob sich der intravaskuläre Tracer, für T1-gewichtete MR-Perfusionsaufnahmen eignet. Es wird dabei angenommen, dass die Diffusionskomponente, wie sie bei extrazellulären Gd-Agenzien vorliegt, außer Acht gelassen werden kann. Anhand einfach zu bestimmender semiquantitativer Parameter, sogenannter myokardialer Perfusionsreserveindices (MPRI), sollen Aussagen über die Perfusionsreserve am normalen Schweineherz unter Ruhe- und Stressbedingungen mit diesem Kontrastmittel getroffen werden. Eine komplexe Modellierung, wie sie bei Gadolinium schon evaluiert wurde (siehe Kap. 2.5), soll mit dieser Technik umgangen werden. Zum Vergleich dient die Mikrosphärentechnik.

2 SCHRIFTTUM

2.1 KORONARE HERZKRANKHEIT (KHK)

2.1.1 GESCHICHTE DER KORONAREN HERZKRANKHEIT (KHK)

Koronare Herzkrankheit ist ein Sammelbegriff für Krankheiten, die durch eine Einengung der Koronararterien verursacht werden. Es kann nicht genau datiert werden, wann die ersten Forschungsarbeiten darüber begannen. Einer der Ersten war Leonardo da Vinci (1452-1519), für den der Verlauf der Koronararterien viele Fragen offen ließ. Am meisten fragte er sich allerdings warum, „die Koronarien in schmierigem Material eingebettet sind“. Mehr als 100 Jahre später, im Jahre 1628, gelang dem Wissenschaftler William Harvey ein epochaler Fortschritt in der Aufklärung des geschlossenen Blutkreislaufs. Er veröffentlichte dies in seiner „Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus“. Die Kapillaren waren für ihn noch nicht sichtbar. Sie wurden erst 1674 von dem Anatomen Malpighi unter Zuhilfenahme starker Linsen und verbesserter Mikroskopiertechnik beschrieben. Der damalige Chefarzt für Kardiologie der neu gegründeten Universität von Halle, Friedrich Hoffmann (1660-1742), erkannte, „dass die Ursprünge der koronaren Herzkrankheit, in einer reduzierten Blutpassage durch die Koronararterien liegen“. Mit der Erfindung des Stethoskops durch R.T.H. Laennec (1781-1826), wurde ein wichtiger Grundstein für die weitere technische Entwicklung des 17. und 18. Jahrhunderts in der Kardiologie gelegt. Die Behandlung und Diagnose der Angina pectoris beschäftigten nun die Gedanken zahlreicher Ärzte der darauffolgenden Zeit. Der Kardiologe William Heberden (1710-1801) war der Erste, der die Krankheit genau erkannte und in seiner Publikation „Some account of a disorder in the breast“ veröffentlichte. Sowohl die zweite Hälfte des 19. als auch der Beginn des 20. Jahrhunderts, wurden merklich vom Leben und Arbeiten des Kardiologen William Osler (1849-1919) geprägt. Er beschäftigte sich intensiv mit der KHK und betrachtete die Angina pectoris eher als Symptom, denn als Krankheit. Er veranschaulichte die Koronargefäße in ganzer Länge, inklusive Koronarsklerose, Embolien und Thromben. Sein berühmtester Satz ist wohl: „Sie beginnt dort wo andere Krankheiten enden: im Tod!“. Einen wichtigen Beitrag zur Analyse der Koronarsklerose lieferte der amerikanische Kardiologe James B. Herrick (1861-1954) in seiner Veröffentlichung „Clinical features of certain obstructions of the coronary arteries“. Er hat den Begriff der „heart attack“ publik gemacht. Die erste koronare

Herzkatheterisierung wurde 1929 von Werner Forssman in seinem berühmten „Selbstversuch“ durchgeführt. Wegen mangelndem öffentlichen Interesse verwarf er diese Idee jedoch wieder. Fasziniert von diesem Prozedere, gelang es aber 1941 erneut dem Lungenspezialisten André Cournand und dem Kinderkardiologen Dickinson Richards, eine erfolgreiche Katheterisierung bis in den rechten Vorhof durchzuführen. Mit dem schnellen Fortschritt der Angiographie in den frühen 50er Jahren, wurde der Ruf nach einer interventionellen Methode zur Darstellung der Koronararterien lauter. Zuerst wurde Kontrastmittel in die Aorta mit mäßigem Erfolg appliziert, bis es Mason Sones (1918-1985) gelang, bei einem 26-jährigen Mann, den Katheter über die Aorta, in die rechte Koronararterie zu schieben. Dies war der Durchbruch für die Koronarangiographie. Nach vielen Jahren der Forschung und Weiterentwicklung von Kathetern, war es der Kardiologe Andreas Grützig, der es in Zürich im Jahre 1977 schaffte, den stenotischen Ramus interventricularis anterior, eines 38-jährigen Mannes, mit einem Ballonkatheters wieder zu dilatieren. Dieser Eingriff wurde nun zum Mittel der Wahl, um koronare Bypassoperationen zu vermeiden (LICHTLEN 2002).

2.1.2 HÄMODYNAMISCHE BESONDERHEITEN DES KORONARKREISLAUFS

Durch den Koronarkreislauf werden dem Herzen in angemessener Weise Sauerstoff und Nährsubstrate zugeführt und Stoffwechselprodukte ausgeschwemmt. Dies geschieht durch die beiden großen Koronararterien, welche an der Aortenwurzel über den Semilunarklappen entspringen. Querverbindungen zwischen diesen sind spärlich (SPÖRRI 1987). Lediglich zwischen den Arteriolen gibt es Anastomosen mit 20 bis 350 μm Durchmesser (BADEER 1984). 5 bis 10 % der gesamten vom Herzen ausgestoßenen Blutmenge nehmen den Koronarkreislauf (SPÖRRI 1987).

Deshalb ist es nötig, bei der Betrachtung der myokardialen Perfusion, auf die zentrale Beziehung zwischen koronarem Blutfluss und den Sauerstoffanforderungen des Herzens hinzuweisen. Unter normalen Bedingungen herrscht ein Gleichgewicht zwischen Sauerstoffverbrauch und –Angebot. Ersterer wird hauptsächlich von der Wandspannung, der Herzfrequenz und Kontraktilität beeinflusst, während das Sauerstoffangebot durch den koronaren Blutfluss und die Sauerstoffextraktion bestimmt wird (BOGAERT et al. 1999).

Der Sauerstoffbedarf des Herzens ist enorm und hat mit einer Sauerstoffextraktion von ca. 70% unter allen Organen den höchsten Ruhewert. Dies liegt daran, dass die

Energiegewinnung des Myokards, unter physiologischen Bedingungen aerob erfolgt, was sich auch in der hohen Mitochondriendichte und der geringen Glykogenspeicherung der Myozyten zeigt. Einer Steigerung des O₂-Bedarfs, was bei Arbeit das 3-fache des Ruhebedarfs betragen kann und als Leistungsreserve bezeichnet wird, kann somit nicht durch erhöhte Extraktion, sondern nur durch eine Steigerung der Herzdurchblutung gedeckt werden. Dies geschieht wiederum durch eine Vasodilatation der Koronarien, welche den Blutfluss auf das 4 bis 6-fache steigern kann (SCHÜTZ 2001).

An Mischlingshunden konnte ein normaler Blutfluss von 0.5 bis 1.1 ml/min/g im Gegensatz zum hyperämisierten Myokard von 3.7 bis 6.7 ml/min/g gemessen werden (WILKE et al. 1993). Die Fähigkeit zur Erhöhung des koronaren Flusses, wird als Verhältnis des Flusses unter maximaler Vasodilatation zum Fluss unter Ruhebedingungen definiert, und als Koronarreserve bezeichnet (BOGAERT et al. 1999).

Der Koronarfluss ist umgekehrt proportional dem Widerstand in der Koronarstrombahn. Dieser Koronarwiderstand wird sowohl von einer vasalen Komponente, nämlich dem arteriellen Gefäßtonus, als auch von einer extravasalen Komponente, sprich dem intramuralen Druck in der Ventrikelwand, beeinflusst. Ein Spezifikum dieses Kreislaufs ist die Tatsache, dass in der linken Koronararterie während der isometrischen Anspannungsphase, der Wanddruck und damit der Koronarwiderstand, bis zu einem Maximum ansteigt. Als Folge wird der koronare Perfusionsdruck überschritten, und es kommt sogar zur Stromumkehr. Deshalb werden auch 75 bis 85% des Stromvolumens in der Diastole befördert (SCHÜTZ 2001).

Der Sauerstoffverbrauch ist in den subendokardnahen Schichten größer als in den subepikardnahen. Ebenso nimmt der intramyokardiale Druck bzw. die Wandspannung von epi- nach endokardial zu, und ein immer größerer Teil der Koronarreserve, wird in dieser Richtung bereits zur Aufrechterhaltung der normalen Durchblutung verbraucht. Daraus wird ersichtlich, dass die subendokardialen Schichten, sehr viel empfindlicher gegenüber Ischämie sind. Eine resultierende Nekrose des Myokards geht deswegen auch meistens aus dem linksventrikulären Subendokard hervor und wird sobald sie sich auf den gesamten Herzmuskelquerschnitt erstreckt, als transmurale Ischämie bezeichnet (REIMER und JENNINGS 1979).

2.1.3 KORONARE DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN UND KOLLATERALBILDUNG

Myokardiale Ischämie ist die Folge eines Ungleichgewichts zwischen Zufuhr und Bedarf der Myozyten an Sauerstoff. Häufigste Ursache ist die inadäquate Zufuhr an O₂ durch Atherosklerose eines oder mehrerer Koronargefäße. Seltener Ursachen sind Aortenklappenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie, schwere Anämie, Anomalien der Koronarien und Koronarspasmen. Die Ischämie löst nun eine pathophysiologische Kaskade aus: der Herzmuskel wechselt in den anaeroben Stoffwechsel, was zu einer eingeschränkten Relaxation und kontraktile Dysfunktion führt. Das linksventrikuläre Volumen steigt an, und damit auch der Füllungsdruck und die Wandspannung (Vorlast). Als Folge entstehen für den Patienten, v.a. bei körperlicher Arbeit, Schmerzen hinter dem Brustbein, die meistens in die linke Armregion ausstrahlen, und als Angina pectoris bezeichnet werden (SCHÜTZ 2001).

Unter pharmakologischem Stress ist nun das stenotische Koronargefäß, aufgrund seines höheren vaskulären Widerstandes, nicht mehr in der Lage wie ein gesundes Gefäß zu reagieren. Dies führt zu einem „vascular steal“-Phänomen, was mit einem höheren Blutfluss zu den Territorien einhergeht, welche von einem gesunden Gefäß versorgt werden. Deswegen tritt ein Perfusionsdefizit in den von dem stenotischen Gefäß versorgten myokardialen Arealen auf (EARLS et al. 2002). Das Flussprofil durch eine Stenose steht in enger Relation zu ihrem Schweregrad. Erst ab einem Grad von über 70% steigt der Widerstand steil an und führt zu einem signifikanten Druckverlust nach der Verengung. Der Effekt auf die myokardiale Perfusion steht nun in engem Zusammenhang mit der Flusshämodynamik in den Koronararterien (BOGAERT et al. 1999). Fortgeschrittene arterioläre Vasodilatation, erlaubt eine Aufrechterhaltung des Flusses bis zu einer Lumeneinengung von über 90% (KLOCKE 1990).

Da dies allerdings nur unter Ruhebedingungen gilt, kann die Koronarreserve nicht mehr unter Stressbedingungen durch einen vasodilatatorischen Stimulus zum Einsatz kommen. Das Myokard wird also distal auch bei weniger schweren Stenosen (z.B. zwischen 50 und 85%) eventuell ischämisch, und die Stenose wird somit hämodynamisch auffällig. Es wird damit offensichtlich, dass Testverfahren unter Stressbedingungen, eine Grundvoraussetzung für die Einschätzung hämodynamisch signifikanter Stenosen sind (BOGAERT et al. 1999).

Eine sich langsam entwickelnde Okklusion der großen Koronargefäße, führt als Schutzmechanismus zur Ausbildung einer kollateralen Zirkulation. Es wird von vielen Fällen berichtet, bei denen schwere Stenosen und Okklusionen, von Kollateralgefäßen umgangen

wurden, so dass sich der Patient seiner deutlichen Atherosklerose nicht bewusst war. Oft wird bei bereits vorhandener Symptomatik, eine transmurale Ischämie und schließlich der Tod durch die allmähliche Vergrößerung der Kollateralen vermieden. Dennoch versagt in den meisten Fällen die kollaterale Adaption, was zu einem Infarkt führt und eine Bypass-Operation durchgeführt werden muss. Ein häufiger Grund dafür ist, dass die Arterie, von der die Kollaterale abstammt, selbst verengt oder verschlossen wird und sich ein sekundäres Kollateralnetzwerk entwickelt. Der Blutfluss, der jetzt in einer in Serie miteinander verbundenen Kanälen stattfindet, verliert Energie und das betroffene Myokard ist in ständiger Gefahr der Infarzierung. Der Stimulus der Ischämie, liegt also in „einiger Entfernung“ des Gebietes aus dem sich die Kollateralgefäße entwickeln. Die Wachstumsanpassung bleibt damit unvollständig. Umgewandelte Kollateralen wurden bereits intensiv in Menschen-, Hunde- und Schweineherzen studiert. Die vorwiegende Lokalisation beim Menschen und beim Schwein ist das Subendokard, wo sich ein regelrechter „subendokardialer Plexus“, als Antwort auf eine Okklusion ausbildet. Dennoch verfügen Schweine nicht über anatomisch demonstrierbare Kollateralen, so dass bei einem akuten koronaren Verschluss, bereits nach 45 min ein fast vollständiger transmuraler Infarkt eintritt. In postmortalen Angiogrammen wurde bereits demonstriert, dass Kollateralen in der Lage sind, die myokardiale Struktur in Anwesenheit eines totalen koronaren Verschlusses aufrechtzuerhalten und dadurch auch die regionale kontraktile Funktion erhalten bleibt (SCHAPER et al. 1988).

2.1.4 KORONARE ATHEROSKLEROSE

Koronare Atherosklerose ist eine Krankheit ohne feste Umgrenzung. Wenn irgendwo im Koronargeflecht eine 50%ige Einengung besteht, ist anzunehmen, dass im gesamten Koronargebiet Atherosklerose vorherrscht. (CASTELLI 1998)

Ebenso ist klar, dass der fortschreitende atherosklerotische Prozess sowohl eine Zunahme des externen Arterienradius, als auch eine Reduzierung des Lumendurchmessers mit einschließt (KLOCKE 1990). Das Geschehen ist ohne Thrombose, eine im Allgemeinen gutartige Krankheit. Plaquebrüche oder -risse mit darauf zu liegender Thrombose verkomplizieren jedoch den Verlauf. Kleinere Rupturen bleiben oft klinisch inapparent, wohingegen extensive Plaquerupturen zur Entwicklung instabiler Angina pectoris, myokardialer Infarzierung und plötzlichem Herztod führen können. Die Bildung der Atherosklerose beginnt schon früh im Leben, braucht aber mehrere Jahrzehnte, um den reifen

Plaque heranzubilden. Ein solcher Plaque ist für die chronisch-ischämischen Episoden verantwortlich, die bei Patienten mit stabiler Angina pectoris auftreten. Unglücklicherweise kann sich die langsam entwickelnde, benigne Krankheit plötzlich ins Lebensbedrohliche verändern, was sich klinisch in instabiler Angina, Myokardinfarkt und plötzlichem Tod darstellt. Studien, welche auf Autopsie, Angiographie und Angioskopie basieren, haben gezeigt, dass die Bildung eines Koronarthrombus das Schlüsselereignis darstellt, welches die entscheidende Veränderung in Symptomatik und Prognose darstellt. Das Risiko einer Plaquezerreißung hängt mehr vom Plaquetypus, als von seiner Größe und dem Schweregrad der Stenose ab. Hauptdeterminanten für die Gefahr einer Plaqueruptur sind die Größe und Konsistenz des lipidreichen atheromatösen Kerns, die Dicke seiner fibrösen Kapsel und die dort stattfindenden Entzündungs- und Reparaturvorgänge. Die aus einem Riss resultierende thrombotische Antwort, wird von der Reaktionsfreudigkeit der zirkulierenden Blutplättchen und dem Gleichgewicht zwischen dem koagulativen und fibrinolytischen System bestimmt (KRISTENSEN et al. 1997).

2.1.4.1 ATHEROGENESE, PLAQUEBRÜCHE UND THROMBOSE

Die Bildung und das Wachstum atherosklerotischer Plaques, sind das Resultat dynamischer Wechselwirkungen zwischen der Gefäßwand und dem fließenden Blut. In läsionsanfälligen Arealen, führen erhöhte endotheliale Permeabilität und Dysfunktion zu einem Erhöhten Influx von Makromolekülen in die Intima und verstärkter Anwesenheit von Monozyten. Gleichzeitig proliferieren glatte Muskelzellen, migrieren aus der Media in die Intima und synthetisieren neue Matrix, welche die initiale Läsion noch vergrößern. Wie der Name „Atherosklerose“ schon impliziert, bestehen reife Plaques aus zwei Hauptkomponenten:

1. weiches, lipidreiches , atheromatöses Material im Kern, welches von Schaumzellen gebildet wird, die eine nekrotische Form der von den Monozyten abstammenden Makrophagen darstellt;
2. hartes, sklerotisches Kapselgewebe, welches das voluminösere Element bildet und aus dem Phänotypus veränderter glatter Muskelzellen hervorgeht (GRECH 2003).

Dafür ist die atheromatöse Untereinheit auch die gefährlichere, da sie den Plaque destabilisiert und ihn verwundbar und anfällig für Ruptur und Thrombose macht. Autopsiedaten zu Folge, haben 9% aller „normal-“ gesunder Menschen eingerissene Plaques (ohne Thrombose) in ihren Herzkranzgefäßen. Generell gilt, dass ein Plaque umso anfälliger für eine Ruptur ist, je größer sein Kern ist. Koronare Plaques sind ständigen mechanischen und hämodynamischen

Stressfaktoren ausgesetzt, welche eventuell eine Ruptur auslösen können. Körperliche Arbeit und emotionaler Stress können über eine Woge sympathischer Aktivität, verbunden mit einer Erhöhung des Blutdrucks, des Pulsdrucks, des Blutflusses (Scherkräfte), der Herzfrequenz und des koronaren Tonus, eine Plaqueruptur auslösen. Ungefähr 75% der Thromben, welche für akute koronare Symptome verantwortlich sind, werden von einer Plaqueruptur herbeigeführt. Die meisten eingerissenen Plaques werden von einem kleinen Wandthrombus wieder versiegelt. Nur manchmal entwickelt sich ein großer, luminaler Thrombus (KRISTENSEN et al. 1997). Eine thrombotische Okklusion einer epikardialen Koronararterie für mehr als 40 min, verursacht einen Myokardinfarkt (SAEED et al. 2000 b).

Plaque-Verletzbarkeit, Zerreißung und Thrombose

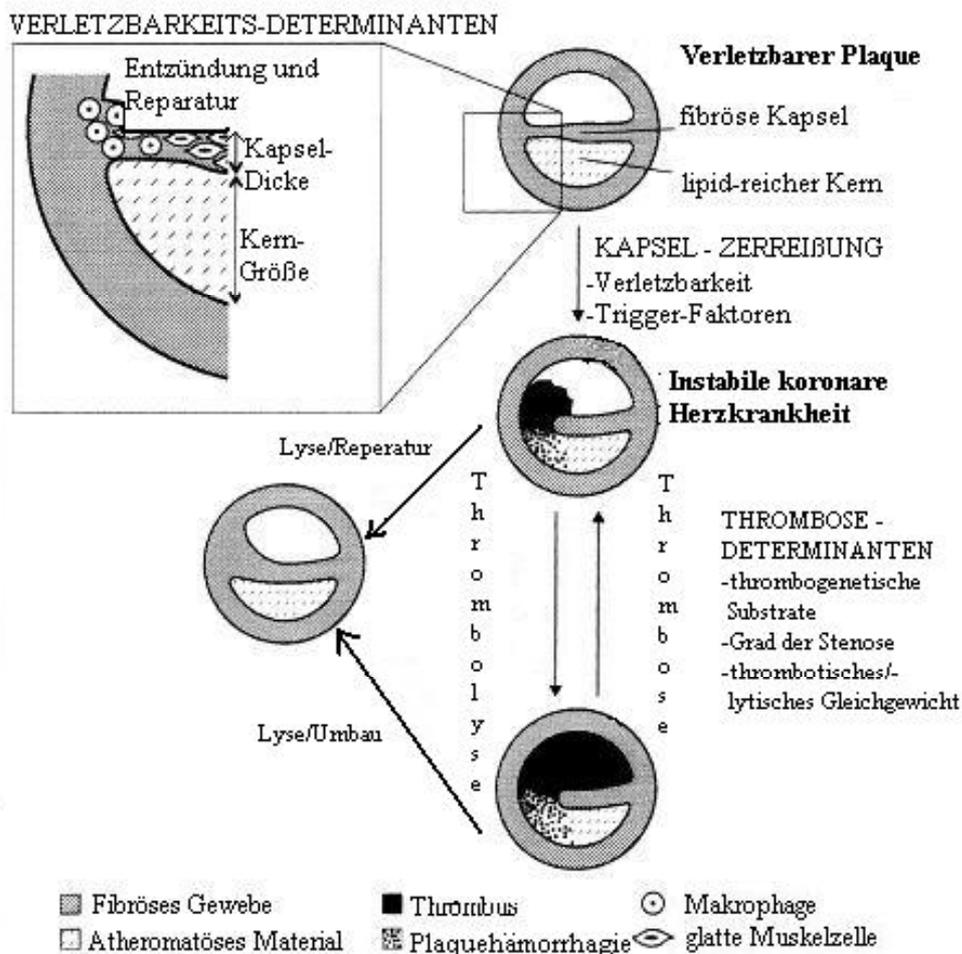


Abbildung 1: Schematisches Diagramm der pathophysiologischen Mechanismen von Plaquerüchen (modifiziert nach KRISTENSEN et al. 1997)

Verschiedene Faktoren für die Weiterentwicklung sind nun von Bedeutung. Das atheromatöse Gewebe ist nicht nur die verletzlichste, sondern scheinbar auch die am stärksten wirksamste thrombogenetische Komponente, was an einem von Makrophagen abstammenden Gewebefaktor liegen könnte. Daneben sind noch lokale Flusstörungen und systemische Thrombose-Neigung zu erwähnen (KRISTENSEN et al. 1997).

2.1.4.2 RISIKOFAKTOREN

Es ist bekannt, dass angiographisch darstellbarer Plaque, nicht der Hauptgrund für myokardiale Infarzierung ist. Cholesterolspiegel allein enthüllen deshalb nur wenig über das Risiko einer KHK. Die meisten Herzinfarkte treten bei Patienten mit normal-totalen Cholesterolspiegeln auf. Risiko-Patienten können anhand des Verhältnisses von totalem zu High-Density-Lipoprotein-Cholesterol (HDL) identifiziert werden. Das Verhältnis von Triglyzeriden zu HDL ist ebenso wichtig (CASTELLI 1998).

Die KHK ist ein multifaktorgeltes Geschehen, und setzt sich aus genetischen und umweltbedingten Determinanten zusammen. Die größten beeinflussbaren Risikofaktoren sind Hypertension, Dyslipidämie, Fettleibigkeit, Plasma-Gerinnungs-Faktor-Konzentrationen, Rauchen, exzessiver Alkoholgenuss, linksventrikuläre Hypertrophie und Diabetes mellitus. Die Vererblichkeit der KHK wird auf 15 bis 20% geschätzt. Nicht beeinflussbar sind neben der positiven Familiengeschichte, auch Alter und Geschlecht. Eine Reihe epidemiologischer Studien haben mehrere neue Risikofaktoren identifiziert: Plasma Homozystein, Lipoprotein a, lösliche Adhäsionsmoleküle, kardiale Troponine, das C-reaktive Protein, Fibrinogen, Renin und Mikroalbuminurie (FERNS und LAMB 2001, GRECH 2003).

2.2 NICHTINVASIVE METHODEN ZUR MYOKARDIALEN PERFUSIONSMESSUNG

2.2.1 MYOKARDIALE KONTRAST ECHOGRAPHIE (MCE)

Die Idee, die myokardiale Perfusion mit Ultraschallwellen zu messen, die von Luftbläschen ausgehen, die in den Kreislauf injiziert werden, wurde erstmals 1968 von GRAMIAK und SHAH veröffentlicht. Diese Technik wurde anfangs verwendet um intrakardiale Shunts aufzuspüren. Seit man in der Lage ist, stabile Luftblasen zu produzieren, welche durch den Lungenkreislauf wandern können, verwendete man sie zur Messung der myokardialen Perfusion. Für diesen Zweck wurden während der letzten Jahre neue Techniken entwickelt, um das Signal/Rausch-Verhältnis zu verbessern. Ein Beispiel dazu ist der „harmonic power-Doppler (HPDI)“, der seine Signalverstärkung durch eine Induzierung von Resonanz-Vibrationen erhält, die durch eine äußere Stimulation mit der entsprechenden Frequenz verursacht werden (HEINTZEN und ADAM 2002).

Intravenöse myokardiale Kontrast-Echokardiographie mit kontinuierlicher Infusion von Kontrastmitteln wie z.B. Optison ® (Amersham Health, Princeton, USA) und Levovist ® (Schering, Berlin), ermöglichen die Einschätzung physiologischer Indizes der myokardialen Perfusion, wie koronarem Blutfluss und myokardialem Blutvolumen. Die Genauigkeit des HPDI ist im Vergleich zur Positronen Emissions Tomographie (PET), welche einen der verlässlichsten klinischen Goldstandards der Perfusionsmessung darstellt, noch zu bestimmen. Von 226 analysierten Herzsegmenten konnte eine Übereinstimmung der beiden Methoden von 82% erzielt werden. Zur Zeit wird der HPDI aber noch von der schlechten Bildqualität in den basalen Segmenten und der überschätzten Perfusion des apikalen Segments eingeschränkt. Ein möglicher Grund liegt wahrscheinlich in seiner limitierten dynamischen Reichweite (MURO et al. 2003).

Mit der Single Photon Emission Computed Tomographie (SPECT) zeigt die MCE eine 84%ige Übereinstimmung im Bezug auf die Aufspürung ischämischer Areale. Zur Identifikation stenotischer Koronararterien, nachgewiesen durch Angiographie, hat die MCE eine geringere Sensitivität als SPECT (89 gegen 100 %), dafür aber eine höhere Spezifität (100 zu 88%) (ROCCHI et al. 2003).

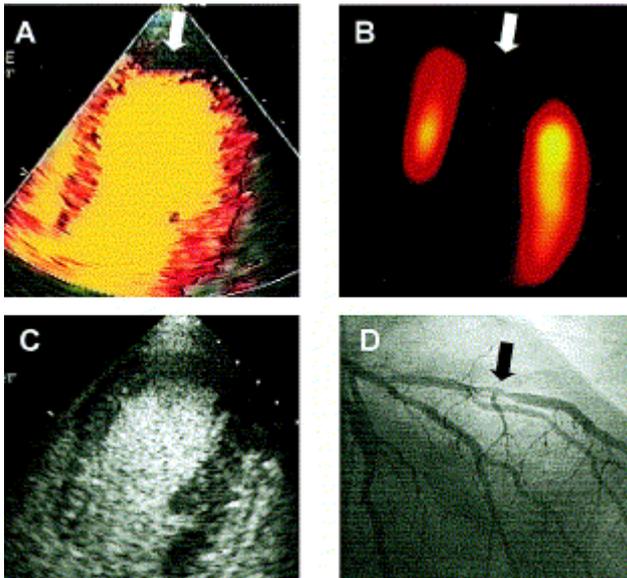


Abbildung 2: Apikaler myokardialer Perfusionsdefekt (Pfeile) sichtbar mit Power Doppler MCE (A) und SPECT (B). Grauskala Kontrastechokardiographie zum Vergleich (C). Angiographie zeigt die Läsion der LAD entsprechend der Infarzierung (D) (ROCCHI et al. 2001)

Zur Bestimmung der Reperfusion auf mikrovaskulärer Ebene nach einem akuten Herzinfarkt ist die MCE eine hoch akkurate und überlegene Methode. Sie kann einfach, v.a. auch am Krankenbett kritisch erkrankter Patienten durchgeführt werden. Sie ist zudem kostengünstig, während gegenwärtige Methoden wie PET und nukleare Szintigraphie, teuer und beschwerlich sind und spezielle Lizenzierung benötigen (GREAVES et al. 2003).

Weitere Vorteile sind der Echtzeit-Modus, die Abwesenheit radioaktiver Tracer und die gute räumliche Auflösung (BOGAERT et al. 1999).

2.2.2 NUKLEARMEDIZINISCHE METHODEN DER PERFUSIONSMESSUNG

2.2.2.1 GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

Die Methodik der Nuklearmedizin kann bis in das Jahr 1927 zurückverfolgt werden. Damals führte man die erste intravenöse Injektion von Radium C in den Unterarm eines Menschen durch. Anschließend maß man die Transitzeit bis zum Erscheinen des Tracers in dem contralateralen Arm. Quantitativ-szintigraphisch funktionelle Studien wurden 1968 unter Verwendung einer Szintillationskamera angewandt, welche mit einem digitalen Computer verbunden war. Die Routineapplikation radioaktiver Tracer begann in den frühen 70er Jahren, wobei es aber Kontroversen zwischen den anwendenden Gruppen, über die Bevorzugung der

„minimal transit times“ respektive der „mean transit times“ gab. Der Durchbruch für die Nuklearkardiologie folgte kurz auf die Einführung des Thalliums, angewandt für die bildliche Darstellung der myokardialen Perfusion. Am Anfang wurden diese Methoden jedoch von deutschen Kardiologen mit großer Reserviertheit betrachtet, und deren Gebrauch und Nützlichkeit angezweifelt (HEINTZEN und ADAM 2002).

Heute sind nuklearmedizinische Methoden zur Untersuchung der Myokardperfusion und – Vitalität etabliert. In einer Zeit aggressiver interventioneller Therapieverfahren (Bypassoperation, Herztransplantation) wird die Bestimmung der regionalen myokardialen Perfusion immer wichtiger. Dies ist die Domäne der Nuklearmedizin, wie der ^{99m}Tc-Sestamibi und Thallium-Myokardszintigraphie sowie der PET (KNEZ et al. 2000).

2.2.2.2 POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET)

PET ist eine tomographische Bildgebungstechnik, welche eine große Bandbreite von nichtinvasiven In-vivo-Messungen von regionalen 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 Desoxyglukose (FDG) markiert werden können (LAMMERTSMA 2001).

Positronen sind positiv geladene Partikel mit der gleichen Masse wie Elektronen. Sie interagieren im Gewebe mit umliegenden Elektronen, was zu einer Auslöschung (Annihilation) beider Partikel führt. Bei diesem Prozess werden zwei Gammastrahlen von 511 keV produziert und in diametrisch entgegengesetzte Richtungen emittiert. Diese vom PET-Scanner erfassten Gammastrahlen, interagieren mit aus Wismuthgermanat zusammengesetzten Szintillationskristallen der PET-Detektoren. In diesen Kristallen werden die Gammastrahlen zuerst 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 deshalb nicht durch den PET-Scanner erfasst – ein Phänomen, welches als Attenuierung bezeichnet wird (PLEIN und SIVANANTHAN 2001).

Insbesondere bei Frauen und adipösen Patienten sind Abschwächungsartefakte häufig und führen zu einer eingeschränkten Spezifität (AL-SAADI et al. 2001).

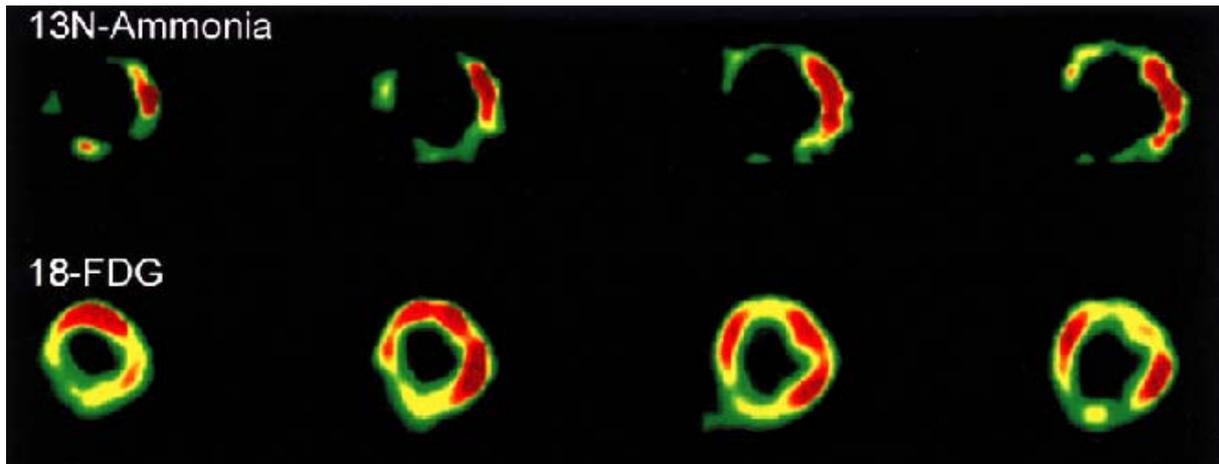


Abbildung 3: PET Perfusionenbilder mit ^{13}N -Ammonium und metabolische Bilder mit FDG. Die Bilder zeigen eine mittventrikuläre Kurzachsenansicht von der Apex (links) zur Basis (rechts) (PLEIN und SIVANANTHAN 2001)

War die PET initial der Forschung vorbehalten, kommt sie inzwischen vermehrt auch bei klinischen Fragestellungen zum Einsatz. Sie ist der Goldstandard in der Beurteilung der regionalen absoluten Myokardperfusion in ml/min und g. Durch Markierung von Fettsäuren und Glukose mit radioaktiven Tracern lässt sich deren Metabolismus nichtinvasiv untersuchen. So ist die FDG ein etablierter Tracer des Glukosemetabolismus und gestattet den Nachweis von vitalem Myokard. Die Kombination eines Perfusionen-Tracers mit FDG ist ein allgemein anerkannter Standard in der Vitalitätsdiagnostik zum Nachweis eines Perfusionen-Metabolismus-Missverhältnisses („mismatch“) (KNEZ et al. 2000).

Substrate, welche für die myokardiale Perfusionenbildung benutzt werden sind ^{13}N -Ammonium, ^{82}Rb und weniger häufig ^{15}O -markiertes Wasser. Für die Produktion dieser Tracer wird jedoch ein vor Ort benutzbares Zyklotron benötigt und der klinische Gebrauch der PET – Bildgebung, bleibt weiterhin durch die hohen Kosten und die geringe Verfügbarkeit von PET-Scannern limitiert (PLEIN und SIVANTHANAN 2001).

Problematisch ist bei diesem Verfahren die geringe räumliche Auflösung und die Strahlenexposition, welche Verlaufskontrollen erschweren (AL-SAADY et al. 2001).

2.2.2.3 SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY (SPECT)

SPECT unterscheidet sich dadurch von PET, dass hier Gebrauch von Gammastrahlern mit einzelnen Photonen gemacht wird. Die ausgesendeten Signale werden nun unter zu Hilfenahme von Kollimatoren gemessen, welche auch garantieren, dass nur Photonen aus einer vordefinierten Richtung akzeptiert werden. Da es aber kein einziges Photonenemittierendes Isotop der natürlichen biologischen Elemente gibt, werden Radionuklide als Tracer verwendet, die für den menschlichen Körper ungewöhnlich sind (LAMMERTSMA 2001).

Für Perfusionsmessungen dienen hierbei v.a. Thallium-201-Chlorid und Technetium-markierte Moleküle wie Tc-99m Sestamibi, Tc-99m Tetrofosmin und Tc-99m Q12. Nach intravenöser Applikation, wird deren relative myokardiale Anreicherung gemessen, und mit gesundem Myokard verglichen. Perfusionsdefekte zeigen sich somit in einer niedrigeren Aktivitätsmenge (BENGEL und SCHWAIGER 1998).

Kalium-43 war der erste vorgeschlagene Tracer für die Beurteilung von Myokardinfarkten und Stress induzierter Ischämie. Dessen hohe Photonenenergie verursachte jedoch eine Verschlechterung der Bildqualität und Beta-Emissions-Komponenten führten zu einer hochgradigen Strahlungsexposition des Patienten. Nicht viel später wurde das Thallium-201 als ein Agens mit besseren physikalischen Eigenschaften eingeführt. ²⁰¹Tl wird während Stress injiziert, wobei die Wiederanreicherung des Tracers, nach einer gewissen zeitlichen Verzögerung, in Ruhe gemessen wird. Als monovalentes Kation verhält es sich ähnlich wie Kalium und wird aktiv in das Myokard durch die Na/K-ATPase aufgenommen. Nach der initialen Extraktionsphase, wird es nicht in den Myozyten fixiert (BENGEL und SCHWAIGER 1998).

Tc-99m ist ein Generatorprodukt und gut verfügbar. Wegen seiner kürzeren Halbwertszeit können höhere Aktivitäten injiziert werden, welche im Vergleich mit Tl-201 zu einer erhöhten Bildqualität führen. Unter den Tc-99m markierten Tracern ist das Tc-99m Sestamibi das etablierteste. Dieser kationische Komplex durchdringt passiv die Zellmembran und ist anschließend an die Mitochondrien gebunden. Aufgrund intrazellulärer Retention, wird eine relevante Redistribution nicht beobachtet, was separate Injektionen für Stress- und Ruhe-Perfusionsstudien notwendig macht (BENGEL und SCHWAIGER 1998).

Die Auswertung des Ruhe- und Stressprotokolls erfolgt entweder visuell qualitativ oder semiquantitativ. Als Stressprotokolle werden entweder die Fahrradergometrie oder medikamentöser Stress mit Dipyridamol oder Adenosin angewandt. In der klinischen Routine

kommt überwiegend die SPECT zum Einsatz. Im Vergleich zur PET zeigt sie eine geringere Sensitivität (87% vs. 92%) und Spezifität (76% vs. 89%) (KNEZ et al. 2000).

Ein methodologisches Problem der myokardialen SPECT stammt von der inhomogenen Abschwächung der Photonen im Thorax. Attenuierungsartefakte reduzieren die Spezifität der Bildanalyse v.a. bei fettleibigen Patienten und bei Frauen mit großen Brüsten (BENGEL und SCHWAIGER 1998).

2.2.3 MIKROSPHÄREN

Mikrosphären sind Radionuklid-markierte Partikel, und werden in vielen tierexperimentellen MR-Perfusionsstudien als Goldstandard verwendet. Als Radionuklide dienen hierbei v.a. ^{125}I , ^{141}Ce , ^{51}Cr , ^{85}Sr und ^{95}Nb (DIESBOURG et al. 1992, WILKE et al. 1993, MACHNIG et al. 1994, KRAITCHMANN et al. 1996, JEROSCH-HEROLD und WILKE 1997, LOMBARDI et al. 1997, WILKE et al. 1997, LOMBARDI et al. 1999, PONCELET et al. 1999, TARLO et al. 1999, KLOCKE et al. 2001, MÜHLING et al. 2003 a).

Die am häufigsten verwendeten Mikrosphären, bestehen aus inertem Plastik und weisen ein spezifisches Gewicht von $1.3 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$, im Vergleich zu Blut von $\text{ca.}1.05 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ auf. Sie sind erhältlich in einer Größe von 2 bis 50 μm im Durchmesser und sind mit bis zu 7 verschiedenen Gamma- und 2 Beta-Emittern versehen. Es ist wichtig sich daran zu erinnern, dass Flussmessungen durch die Anreicherung der Mikrosphären gemacht werden. Der Radionuklid-Marker stellt nur ein relativ simples Mittel dar, durch welches die Anzahl der Mikrosphären genau berechnet werden kann (HEYMANN et al. 1977)

Mikrosphären werden in sterilen Gefäßen, entweder als Pulver oder als Suspension in 10- oder 20%iger Dextran- oder isotonischer Kochsalzlösung geliefert, einschließlich 0.19 Vol. % an Polyoxyethylen-80-sorbitan-monooleat (Tween 80). Bei Letzterem handelt es sich um ein Detergens, welches die Aggregation der Mikrosphären verhindern soll. Diese Aggregationen, gehen auf die Ausbildung von Plastikbrücken zurück, welche offensichtlich immer vorhanden sind, und bei gehäuften Auftreten die Mikrosphären unbrauchbar machen (HEYMANN et al. 1977).

Die Mikrosphären verfangen sich in dem arteriolären oder kapillaren Gefäßsystem bei ihrer Zirkulation nach der Injektion. Sofort nach der Injektion, müssen sie gut vermischt und gleichmäßig innerhalb des Blutstromes verteilt werden. Sie dürfen dabei aber weder Einfluss auf den allgemeinen Kreislauf, noch auf die Hämodynamik des zu messenden Organs haben.

Die Verteilung der Mikrosphären sollte annähernd die der Erythrozyten erreichen. Dies ist essentiell, um den Blutfluss eines speziellen Organs zu messen. Um eine adäquate Vermischung zu erhalten, sollten die Mikrosphären soweit wie möglich vor der ersten großen arteriellen Aufzweigung appliziert werden. DOMENECH et al. (1969) konnten mit ihren Untersuchungen zur Bestimmung des relativen myokardialen Flusses zeigen, dass für diesen Zweck Mikrosphären mit einem annähernd gleichen Durchmesser wie Erythrozyten verwendet werden sollten (HEYMANN et al. 1977).

Eine Grundvoraussetzung für den Gebrauch von Mikrosphären zur Blutfluss-Messung eines Organs ist, dass sich nahezu alle Partikel in der peripheren Mikrozirkulation verfangen und kein bedeutenderer Anteil das Organ verfehlt. Die Sphärengröße muss sorgfältig ausgesucht werden, um sicher zu gehen, dass nur ein geringer Anteil durch das Organ hindurch in das venöse System geleitet wird. Meist werden nur geringe Mengen nicht eingefangen und rezirkulieren. Um die Flussverteilung innerhalb solcher Organe wie dem Herzen zu studieren, müssen die kleinen nicht eingefangenen Mikrosphären sorgfältig abgeschätzt werden. Es liegen allerdings keine Berichte zum myokardialen Fluss vor, bei denen signifikant hohe Mengen an nicht eingefangenen Mikrosphären auftraten (HEYMANN et al. 1977).

Wenn die Mikrosphären direkt in eine Herzkammer, v.a. in den linken Ventrikel injiziert werden, ist es wichtig, die Injektionslösung vorher zu erwärmen, da ein plötzlicher kalter Bolus zu ektopischen ventrikulären Herzschlägen führen könnte. Diese könnten wiederum deutlich das Verteilungsmuster verändern, besonders wenn mit dieser Technik der koronare Blutfluss gemessen wird (HEYMANN et al. 1977).

Die Positionierung eines Katheters sowohl für die Injektion der Mikrosphären als auch für die Gewinnung von arteriellen Blutproben, könnte die Zirkulation aufgrund lokaler Obstruktionen des arteriellen Flusses oder durch folgende Thrombusbildung beeinflussen. Ebenso könnten Aggregationen der Mikrosphären deutliche Kreislaufveränderungen hervorrufen, sobald größere Zusammenballungen, sogar von kleinen Mikrosphären auftreten. Es wird dabei von Veränderungen der Hämodynamik wie Hypo- und Hypertension, Bradykardie, geringer Abfall der kardialen Auswurffraktion und ventrikulären Extrasystolen berichtet. Im Allgemeinen können den meisten Spezies eine Menge von 3 bis 5 Millionen 15µm großer Mikrosphären in den arteriellen Kreislauf injiziert werden, ohne dass signifikante akute oder chronische Veränderungen der Hämodynamik auftreten (HEYMANN et al. 1977).

Alle Proben eines speziellen Gewebes sollten nun das gleiche Gewebsvolumen aufweisen, und auf eine einheitliche vorselektierte Höhe auf den Boden der Glasröhrchen gebracht werden. Einfacher geschieht dies mit den Blutproben. Das Blut wird immer vor der Zählung

hämolyseiert, um sicher zu gehen, dass sich die Mikrosphären auf dem Grund des Probengefäßes absetzen. Ohne Hämolyse könnten sich die Plastikkügelchen überall in den Blutkoageln festsetzen (HEYMANN et al. 1977).

Zur Messung der Aktivität der Nuklide kann nun jede Gamma-Strahlen zählende Ausrüstung mit einem Multikanal-Puls-Höhen-Analysator verwendet werden. Die totale Menge der Zerfälle jedes einzelnen Nuklids in jeder Probe wird berechnet und von dieser Menge, lässt sich anhand des spezifischen Aktivitäts-/Halbwertszeit-Diagramms die Anzahl der Mikrosphären jedes einzelnen Nuklid-Markers kalkulieren (HEYMANN et al. 1977).

Die Berechnung des Blutflusses kann nun auf zwei Arten durchgeführt werden:

1. das Herzminutenvolumen (HZV, cardiac output) kann anhand unabhängiger Parameter und einem individuellen Organfluss, welcher durch das Verhältnis der in diesem Organ gefundenen Mikrosphären zu der totalen Anzahl an injizierten Mikrosphären bestimmt wird, gemessen werden:

$$\text{Organfluss (ml/min)} = \frac{\text{cardiac output (ml/min) mal Anzahl Mikrosphären im Organ}}{\text{Totale Anzahl der injizierten Mikrosphären}}$$

2. es wird die Messung des Flusses hin zu einem Organ mit einem unabhängigen Hilfsmittel benötigt. Wenn nun die Menge der Mikrosphären in diesem Organ bekannt ist, lässt sich der Fluss zu jedem einem Organ folgend berechnen:

$$\text{Unbekannter Organfluss (ml/min)} = \frac{\text{bekannter Organfluss (ml/min) mal Anzahl Mikrosphären in Organ mit unbekanntem Fluss}}{\text{Anzahl der Mikrosphären in Organ mit bekanntem Fluss}}$$

Das HZV oder der systemische Blutfluss kann jetzt entweder durch die Addierung aller Organflüsse oder mit der Gesamtmenge an injizierten Mikrosphären berechnet werden. Mehrere Techniken wurden bereits verwendet um das HZV unabhängig zu messen. Gegenwärtig ist dabei die Referenzprobentechnik die gebräuchlichste, bei der man vor, während und nach der Injektion der Mikrosphären, arterielles Blut mit konstanter Geschwindigkeit sammelt und anschließend in Zählröhrchen zur Aktivitätsmessung verbringt (HEYMANN et al. 1977).

2.3 GRUNDPRINZIPIEN DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT)

2.3.1 SPINS UND DAS MR-PHÄNOMEN

Glücklicherweise kann die Theorie, welche für die MR-Bildgebung wichtig ist, anhand eines einfachen klassischen Modells erklärt werden. Bestimmte Atomkerne drehen sich um ihre eigene Achse, und verhalten sich dabei wie kleine Magnete (VAN GEUNS et al. 1999).

Die Ursache dieses Verhaltens liegt darin, dass die Rotation eines geladenen Kerns in einem magnetischen Moment resultiert. Wasserstoff bzw. Protonen, sind aufgrund ihres zahlreichen Vorkommens in biologischem Gewebe und ihrer MR-Sensitivität, die dafür am häufigsten verwendete Kerne (HARMS und KRAMER 1985).

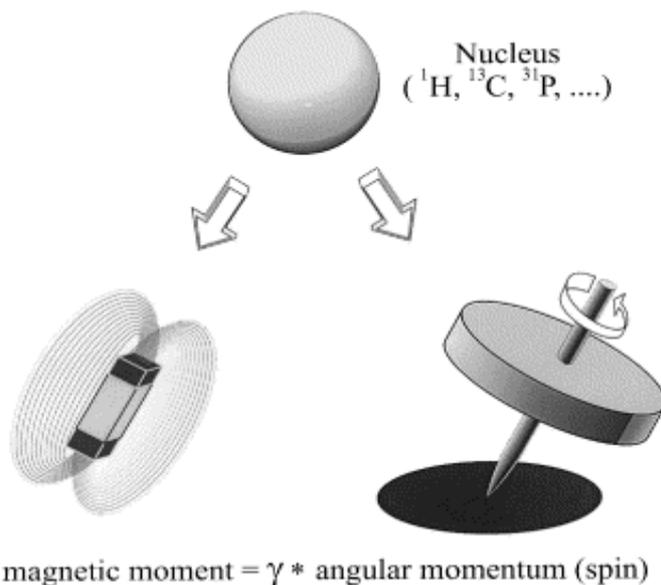


Abbildung 4: Illustration der zwei Eigenschaften eines Nukleus, die für die MR relevant sind: magnetisches Moment und Winkelmoment („spin“); das magnetische Moment kann vereinfacht als Stabmagnet dargestellt werden, während das Winkelmoment einem Kreisel entspricht (BOESCH 1999)

Trotz der Tatsache, dass das Signal, welches von der MR-Bildgebung erfasst wird, von den Protonen des zu untersuchenden Körpers ausgeht, sind nicht alle dieser 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. Da der größte Anteil des Signals von Wasser innerhalb der Gewebe ausgeht, ist es hauptsächlich das Wasser, das die Werte von T1 und T2 bestimmt (SMITH 1985).

Unter normalen Umständen sind diese winzigen Magnete zufällig im Raum verteilt, ihre magnetischen Momente heben sich gegenseitig auf und folglich beträgt die Nettomagnetisierung gleich Null. Wird das System einem starken, äußeren Magnetfeld B_0 ausgesetzt, passen sich die Kerne diesem, in einer von zwei möglichen Orientierungen an: parallel oder antiparallel. Die parallele Ausrichtung entspricht dem niedrigeren Energiestatus und wird deswegen auch bevorzugt, wohingegen die antiparallele Ausrichtung mit dem höheren Energielevel verbunden ist (VAN GEUNS et al. 1999).

Bei Körpertemperatur gibt es nur minimale Unterschiede in der Gesamtzahl der beiden Energiezustände, mit einem kleinen Überschuss der parallelen Spins. Diese Zahlen lassen sich anhand der Boltzmannschen Verteilung berechnen:

$$N_{\text{höher}}/N_{\text{niedriger}} = \exp - (h\nu/kT)$$

wobei $N_{\text{höher}}$ und $N_{\text{niedriger}}$ die Anzahl der Kerne in den höheren und niedrigeren Energiezuständen repräsentieren, respektive h die Plancksche Konstante, ν die Frequenz, k die Boltzmannsche Konstante und T die absolute Temperatur in Grad Kelvin ist. Nur ein Überschuss von 1.4 in einer Million Wasserstoffkerne, befinden sich im parallelen Zustand. Diese Überschusskerne sind die einzigen, welche dazu fähig sind, ein MR-Signal zu produzieren, da sich die anderen Kerne gegenseitig aufheben. Eine Erhöhung des Verhältnisses zu Gunsten der parallelen Spins, kann mit einer Erhöhung der Frequenz von B_0 erreicht werden (HARMS und KRAMER 1985).

Innerhalb B_0 addieren sich nun die einzelnen Magnete zu einem Gesamtvektor (M_z), welcher eine Nettomagnetisierung in Z-Richtung produziert. Tatsächlich organisieren sich die einzelnen Kerne nicht entlang des äußeren Magnetfeldes, sondern präzedieren um seine Feldlinien herum. Die Frequenz dieser Präzession wird mit der Larmor-Gleichung beschrieben: $F = \gamma * B_0 / 2\pi$, wobei F für die Frequenz steht, B_0 die Stärke des äußeren Magnetfeldes in Tesla darstellt und γ das sog. gyromagnetische Verhältnis des Kernes ist. Diese Frequenz wird deswegen auch Larmor-Frequenz genannt. Die Präzessionsphase jedes einzelnen Nukleus um die Achse des Magnetfeldes ist unterschiedlich (VAN GEUNS et al. 1999).

Das gyromagnetische Verhältnis ist eine Konstante für jede einzelne Atomart. Sie beträgt für Wasserstoff 42.57 MHz/T. Daraus ergibt sich bei einer Magnetfeldstärke von 1.5 T, welche häufig für kommerzielle Systeme verwendet wird, eine Larmor-Frequenz von 63.75 MHz. Tesla (T) ist dabei die Einheit der Magnetfeldstärke und eine herkömmliche Einheit für große Feldstärken wie B_0 . Sehr kleine Felder, wie z.B. das der Erde, werden in Gauß (G)

ausgedrückt. Das Magnetfeld der Erde beträgt ungefähr 0.5 G. Um Gauß in Tesla umzurechnen ist zu beachten, dass 10000 G einem T entspricht (PATZ 1986).

Der Nettomagnetisierungs-Vektor ist in seinem Gleichgewichtszustand statisch und produziert kein messbares Signal. Nun wird dem System in Form eines Hochfrequenz-/Radiowellenimpulses (RF-Impuls) Energie zugeführt und zwar mit der gleichen Frequenz der Larmor-Frequenz (Resonanz-Frequenz). Jetzt wird zum einen von den Protonen so viel Energie absorbiert, um von dem parallelen Niveau in das energiereichere antiparallele Niveau zu springen. Zum anderen werden die Spins dazu „angetrieben“ in Phase zu präzessieren (Phasenkohärenz). Der entscheidende Effekt ist, dass dabei die Nettomagnetisierung M_z um 90° von der positiven Z-Achse in die transverse XY-Ebene klappt. Diese rotierende transversale Magnetisierung kann gemessen werden, da sie einen Gleichstrom in einer Empfängerspule induziert, welche das zu untersuchende Objekt umgibt (VAN GEUNS et al. 1999).

2.3.2 T1-, T2- und T2*-RELAXATION

Wird der eingestrahlte HF-Impuls abgestellt, wird wiederum der Gleichgewichtsstatus angestrebt, was zu einer abnehmenden Magnetisierung von M_z in der Transversalebene führt. Folglich nimmt auch das induzierte Signal in der Empfängerspule ab. 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).

Zwei verschiedene Prozesse treten jetzt auf. Einerseits nimmt die Nettotransversalmagnetisierung ab (T2-Relaxation, Transversalrelaxation). Die Ursache liegt in einer leicht unterschiedlichen Larmor-Frequenz der Protonen aufgrund von lokalen Magnetfeldeinhomogenitäten (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, so dass das Signal nicht mit T2, sondern rascher mit einer Zeitkonstanten $T2^*$ zerfällt (KÖCHLI und MARINCEK 1984).

Die T2-Relaxationszeit, ist die Zeit welche aufgrund der Dephasierung benötigt wird, um das Signal auf 37% seines Ausgangswertes zu vermindern (VAN GEUNS et al. 1999).

Andererseits kehren die Protonen, die durch den HF-Impuls auf ein höheres Energieniveau gehoben wurden, auf ihr niedriges Ausgangsniveau zurück, indem sie sich wieder parallel

zum äußeren Magnetfeld ausrichten. Dieses Zurückkehren in den Ausgangszustand mit Wiederaufbau eines zum äußeren Magnetfeldes parallel ausgerichteten Magnetvektors nennt man T1-Relaxation, Longitudinalrelaxation oder Spin-Gitter-Relaxation (spin-lattice relaxation) (CARDOZA und HERFKENS 1999). Die T1-Relaxationszeit ist dabei definiert als die Zeit die benötigt wird, um das System auf 63% seines Gleichgewichtszustandes zu bringen, nach dem es einem 90° HF-Impuls ausgesetzt wurde (VAN GEUNS et al. 1999). Zwischen beiden Zeiten gibt es keine direkte Beziehung und sie laufen unabhängig voneinander ab. Sie werden in Millisekunden gemessen und es gilt immer, dass T2 kürzer als T1 ist (SMITH 1985).

Gewebe	T1 (ms)	T2 (ms)
Skelettmuskel	870	47
Myokard	600	40
Leber	490	43
Fett	260	84
Blut	1.210	35

Tabelle 1: T1- und T2-Werte verschiedener Gewebe bei 1.5 T in ms (VAN GEUNS et al. 1999)

2.3.3 PULSSEQUENZEN

Es gibt mehrere Gründe, warum das FID-Signal nicht für die klinische Bildgebung verwendet wird. Erstens wird eine bestimmte Zeit benötigt, um die räumliche Codierung durchzuführen. Sogar mit modernen ultraschnellen Scannern ist dies vor dem Zerfall des FID-Signals nicht durchführbar. Zweitens schafft die Erzeugung eines zweiten Gleichstromsignals die Möglichkeit den Bildkontrast zu modifizieren, welcher von den T1- und T2-Werten der Gewebe abhängt (VAN GEUNS et al. 1999).

Mit der Absicht, die Abhängigkeit von bestimmten Relaxationsparametern oder die Effizienz der Signalakquisition zu erhöhen, wurde eine Serie von Pulsen, sog. Pulssequenzen, entwickelt (HARMS und KRAMER 1985).

Die Spin-Echo (SE)-Sequenz ist eine der flexibelsten klinisch einsetzbaren Sequenzen. Spin-Echo verwendet einen 90°-Puls, dem ein 180°-Puls folgt. Der 90°-Puls rotiert die Magnetisierung in die XY-Ebene. Nach einer gewissen Zeitspanne beginnen die Kernspins ihre Phasenkohärenz zu verlieren. Der zweite HF-Puls lässt die Spins um 180° umklappen

und kehrt den Dephasierungsprozess um. Wenn sich die Spins rephasieren, erhöht sich die Amplitude des Gleichstromsignals und dieses sog. Echo-Signal wird nun an seinem Maximum gemessen (VAN GEUNS et al. 1999).

Multiple 180° -Pulse können in einem Zug verwendet werden („echo trains“), um multiple Echos von fortschreitend niedrigeren Signalintensitäten zu erhalten. Diese Sequenzen nennt man „multiple echo“ oder „Carr-Purcell“ (CP)-Sequenzen (HARMS und KRAMER 1985).

Zwei Zeiten werden verwendet um SE-Sequenzen zu charakterisieren: Die Echozeit (TE) ist herkömmlicherweise, die Zeit zwischen der Mitte des 90° -Pulses und der Mitte des Echos. Die Repetitionszeit (TR) ist die Zeit zwischen dem Beginn einer Pulssequenz und dem Beginn der nachfolgenden Pulssequenz (HARMS und KRAMER 1985).

Wenn die elementare SE-Sequenz konventionell am Herzen angewandt wird, kann ein MR-Signal erzeugt werden, das typischerweise bei 20 bis 30 ms nach dem Anregungspuls auftritt (PETTIGREW et al. 1999).

Die Spin-Echo-Pulssequenz produziert ein Signal, bei dem sowohl T1 als auch T2 zur Signalamplitude beitragen. TR determiniert hierbei den Beitrag von T1 und je größer TE ist, umso größer ist die T2-Beteiligung am Signal (SMITH 1985).

Ein besonderer Vorteil von Spin-Echo-Sequenzen ist das Potential, einen Zug von Echos, mit verschiedenen TEs innerhalb der gleichen Sequenz zu erhalten. Wird eine multiple-echo-Sequenz mit kurzem TR verwendet, lassen sich T1- und T2-abhängige Bilder innerhalb des gleichen Scans, anhand unterschiedlicher TE-Echos produzieren (HARMS und KRAMER 1985).

Saturation-recovery (SR, auch als „partial saturation“ oder „repeated FID“ bezeichnet), ist die einfachste Pulssequenz (SMITH 1985). Hierbei werden nur 90° -Pulse verwendet, die durch ein bestimmtes Zeitintervall getrennt werden. Nachdem sich die Spins durch den ersten Puls in der XY-Ebene befinden, richten sie sich wieder aufgrund der Spin-Gitter-Relaxation entlang B_0 aus. Noch bevor die Relaxation vollständig ist, kippt ein zweiter 90° -Puls die Magnetisierung wieder zurück in die XY-Ebene, um ein T1-abhängiges Signal zu bekommen. Hat das Gewebe eine kurze T1, richtet sich folglich mehr Magnetisierung aus, und das Signal ist größer als in Gewebe mit langen T1. Wird das Zeitintervall zwischen zwei Pulsen (TR) zu stark reduziert, findet nur sehr wenig Spin-Gitter-Relaxation statt, was zu einem deutlich reduzierten Signal und einer verschlechterten Qualität der letzten Bilder führt. Dieses Phänomen wird Sättigung („saturation“) genannt (HARMS und KRAMER 1985).

TR ist in dieser Sequenz die einzige Variable und sie kann so verändert werden, dass mehr oder weniger T1-Information im Signal enthalten ist. Je schneller die Repetitionszeit ist, umso geringer wird das MR-Signal und umso mehr T1-Information beinhaltet es (SMITH 1985).

Inversion-recovery (IR), ist wie die Saturation-recovery-Sequenz eine Methode, um eine T1-Abhängigkeit zu produzieren. Man verwendet zuerst einen 180°-Puls anstatt eines 90°-Pulses, wie er zu Beginn bei der Spin-Echo- und der Saturation-recovery-Sequenz angewandt wird. Der 180°-Puls invertiert die Nettomagnetisierung im Bezug auf das externe Magnetfeld. Nach einer bestimmten Zeit, richtet sie sich aufgrund der longitudinalen Relaxation wieder entlang des angelegten Feldes aus. Die kurzen T1-Gewebespezies werden sich jetzt wieder schneller, als die Gewebe mit langem T1 erholen. Ein 90°-Puls wird nun hinzugefügt und ein Signal wird erhalten (HARMS und KRAMER 1985). Die Zeitspanne zwischen den 180°- und den 90°-Pulsen bestimmt den Gehalt an T1-Information, welcher in der Amplitude des MR-Signals enthalten ist, und wird als Inversionszeit (TI) oder manchmal auch als τ (tau) bezeichnet. Obwohl TI als auch TR den T1-Beitrag am finalen Signal beeinflussen, wird generell nur TI verändert (SMITH 1985). Mit einer kurzen TI, verfügen die kurzen T1-Spezies über eine niedrigere Signalintensität, als die langen T1-Spezies. Die größte Beschränkung der Inversion-recovery ist die sehr lange Scan-Zeit, welche ca. das Dreifache derjenigen, der Saturation-recovery beträgt (HARMS und KRAMER 1985). Dafür wird der T1-Kontrast auf klinischen Bildern viel besser als mit der Saturation-recovery-Sequenz dargestellt (SMITH 1985).

2.3.4 RÄUMLICHE KODIERUNG, KONTRAST UND AUFLÖSUNG

Um ein Bild zu erzeugen, lässt sich anhand des von den Protonen erzeugten MR-Signals ermitteln, wo sich diese Protonen im Patienten befinden. Dies geschieht anhand von drei Schritten: der Schichtselektion, der Frequenzkodierung und der Phasenkodierung (VAN GEUNS et al. 1999). Um einen Bildschnitt durch den Körper zu wählen, wird ein magnetischer Gradient (z.B. 25 mT/m) entlang des Hauptmagnetfeldes in kaudo-kranialer Richtung gelegt. Da die Präzessionsfrequenz, und damit die Frequenz bei welcher die Spins angeregt werden können, von der lokalen Magnetfeldstärke abhängt, wird ein enges Band an Frequenzen nur eine dünne Schicht (3 bis 8 mm) von Spins durch den Körper anregen. Um Schichten anderer Richtungen zu erhalten, wie z.B. vertikaler Schnitte, bedient man sich eines antero-posterior-Gradienten für die Schichtkodierung. Durch die Verwendung von Gradienten aller drei Richtungen ist es möglich, einen Schnitt in willkürlicher Richtung durch

den Körper zu erhalten. Für die Phasenkodierung wird das Magnetfeld zwischen dem HF-Puls und der Signalausgabe für kurze Zeit verändert, was auch die Präzessionsfrequenz verändert, und eine Phasenverschiebung zur Folge hat. Durch Wiederholung dieses Prozesses mit unterschiedlicher Dauer des temporären Gradienten, erhält man Signale mit unterschiedlicher Phasenkodierung. Die Frequenzkodierung wird verwendet, um Bildpunkte (Pixel) mit der gleichen Phasenkodierung zu unterscheiden. 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).

Die Geräusche, welche in einem MR-Tomographen entstehen, sind die Gradientenspulen, die während der Bilderstellung an- und ausgeschaltet werden (SMITH 1985).

Durch Kombination der Phasen- und Frequenzinformation ist es möglich, ein Gitter zu erstellen, bei dem jeder Pixel über eine definierte Zusammenstellung von Phasen- und Frequenzcodes verfügt. Diese unausgewerteten Daten können als eine Matrix von räumlichen Frequenzen (k_x , k_y) dargestellt werden. Diese Matrix wird im allgemeinen als k -Raum bezeichnet. Die Bilder selbst werden durch die Verwendung der sog. Fourier-Transformation (FT) der k -Raum Daten erzeugt. Alle Bilder können in Form ihrer räumlichen Frequenzkarten innerhalb des k -Raumes beschrieben werden (CHEN et al. 1999).

MRI hat das Potential die Unterschiede von T1 und T2 unterschiedlicher Gewebe sichtbar zu machen. Ist die TR kürzer als die benötigte Zeit für die totale longitudinale Relaxation, wird der Bildkontrast hauptsächlich durch den Unterschied des T1-Wertes der Gewebe beeinflusst. Durch die Verwendung einer langen TR und TE, hängt der Kontrast von T2-Unterschieden ab. Eine Kombination einer langen TR mit einer kurzen TE ist von T1 und T2 unabhängig, dafür aber von der Protonendichte des Gewebes (VAN GEUNS et al. 1999).

In der digitalen Bildgebung wie der MRI, werden die Bilder aus einer Matrix von Elementen, den sog. Bildelementen oder Pixel zusammengestellt. In praxi wird dabei die Bildauflösung von der Pixelgröße bestimmt (je kleiner, umso höher die Auflösung). Das Signal-/Rausch (S/R oder S/N)-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).

2.3.5 SCHNELLE SEQUENZEN DER MR-PERFUSIONSMESSUNG

Die Anforderungen für die myokardiale Perfusions-MR beinhalten:

- eine Abdeckung des vollständigen linken Ventrikels,
- adäquate zeitliche Auflösung um Wash-in- und Wash-out-Kinetiken zu quantifizieren,
- ausreichende räumliche Auflösung für die Erfassung subendokardialer Ischämie,
- eine hohe T1-Sensitivität und
- ein hohes Kontrast-zu-Rausch (C/N)-Verhältnis mit reduzierten Artefakten oder Abweichungen (SAKUMA et al. 1999).

Die erfolgreichsten Anwendungen der MR-Perfusions-Bildgebung (MRPI) basieren auf schneller Gradienten-Echo-Technik oder auf Hybridtechniken, welche ein Gradienten-Echo und Echo-planar-imaging (EPI) kombinieren.(MÜHLING et al. 2003 b, SAKUMA et al. 1999).

EPI ist eine single-shot Technik, die nach einer einzigen HF-Anregung die Sammlung aller benötigter Daten, um ein Bild zu rekonstruieren ermöglicht (CHEN et al. 1999). Sämtliche Bilddaten können innerhalb 100 ms während einer einzelnen Echohülle akquiriert werden (SAKUMA et al. 1999). Mit dieser Technik wird ein Gradientenechozug durch eine schnelle Umkehrung des Gradienten in der Frequenzkodierungsrichtung erzeugt. Jedes dieser Gradientenechos ist, unter Verwendung verschiedener Phasenkodiersysteme, individuell phasenkodiert. EPI kann wie eine Spiralbildgebungstechnik durchgeführt werden. Zwei oszillierende Gradienten erzeugen eine Spiraltrajektorie innerhalb des k-Raumes, welche im Zentrum des k-Raumes beginnt. Echo-planar-imaging kann potentiell eine völlige Abdeckung des linken Ventrikels liefern, und dies mit idealer zeitlicher Auflösung jedes Herzschlages. Diese Technik verwendet einen relativ langen Echozug, welcher die Bildqualität auf mehrere Arten vermindert:

- Echo-Planar-Bilder sind anfällig gegenüber Suszeptibilitätsartefakten entlang der Begrenzung des Endokards während der ersten Passage eines Kontrastmittels durch die Herzkammer,
- Bewegungsverzerrung tritt auf wegen des langen Prozentsatzes an Herzzyklen zur Datenakquisition,
- die räumliche Auflösung wird durch den $T2^*$ -Zerfall des Signals limitiert.

Multi-shot- oder verschachtelte EPI verwendet kürzere Echozüge verglichen mit der Single-shot-EPI. Unter Verwendung dieser Strategie, können Bilder mit geringeren Suszeptibilitätsartefakten und Verzerrungen erhalten werden. Man erreicht eine verbesserte

zeitliche Auflösung des Herzzyklus und effektivere räumliche Auflösung, verglichen mit der Single-shot-Technik. Ebenso wird damit eine bessere Abdeckung des Herzens und eine bessere zeitliche Auflösung, als mit schnellen Gradienten-Echo-Techniken erzielt (SAKUMA et al. 1999).

Schnelle Gradienten-Echo-Techniken (fast gradient-recalled echo, FGRE) können die MR-Scanzeit drastisch reduzieren. Dies wird mit einer sehr kurzen TR erreicht, so dass die totale Akquisitionszeit (TA) reduziert wird. Aufgrund der kurzen TR, kann sich die ursprüngliche Nettomagnetisierung nicht vollständig ausbilden. Um dies zu kompensieren, wird generell ein kleinerer Anregungswinkel (Flip-Winkel) als der 90° -Winkel verwendet. Sowohl T1-Wichtung als auch Protonendichtewichtung kann durch die entsprechende Kombination von TR und Flip-Winkel erreicht werden. Damit kann z.B. ein Bild mit einer Matrix-Größe von 256×256 in 768 ms mit einer TR von 3 ms erzeugt werden (CHEN et al. 1999). Einer schnellen GRE-Sequenz werden eine Reihe von Akronymen zugewiesen, welche sich je nach Hersteller von MR-Systemen unterscheiden. Diese beinhalten turbo fast low angle shot (turbo FLASH), snapshot FLASH, snapshot gradient recalled acquisition in the steady state (snapshot GRASS), fast field echo (FFE) und turbo field echo (TFE) (PETTIGREW et al. 1999). Es handelt sich dabei um schnelle GRE-Sequenzen mit einer minimalen TR und TE und einem niedrigen Flip-Winkel. Für die T1- und T2-Wichtung, muss die Magnetisierung vor der Füllung des k-Raumes mit einem Vorpuls versehen werden. Für die T1-Wichtung wird hierfür zuerst ein 180° -Inversionspuls zugefügt. Im Vergleich zu herkömmlichen IR-Sequenzen, werden mit der turbo FLASH-Sequenz mehrere Linien des k-Raumes nach dem Inversionspuls gefüllt. Dieser Vorpuls kann als schichtselektiver oder nicht-selektiver Puls angewandt werden (CHEN et al. 1999).

Während nicht alle MR-Systeme über ausreichend schnelle Gradientenerhöhungszeiten oder Umschaltgeschwindigkeiten verfügen, um mehrere Schichten eines Bildes innerhalb einer typischen diastolischen Periode darzustellen, können viele neue Systeme solche Bilder in weniger als ca. 100 ms akquirieren. Dazu wird eine Hybrid-TGE-Sequenz (TR ca. 8 ms) mit EPI-Ausgaben verwendet, um ungefähr 9 Datenlinien für jede RF-Anregung zu akquirieren. Mit solch kurzen kompletten Bildakquisitionszeiten (ca. 100 ms) können mehrere Bilder nach der Vorbereitung durch den 180° -Inversionspuls erhalten werden. Kompromisse zwischen Signal und Kontrast zu Rausch mit der Anzahl an Schichten, liegen typischerweise zugunsten von drei Schichten pro Herzschlag bei den meisten konventionellen Systemen. Neuere Systeme mit Hochleistungsgradienten (40 mT/m) werden es gestatten, eine sogar noch größere Anzahl an Schichten pro R-R-Intervall abzubilden (PETTIGREW et al. 1999).

2.4 PRINZIPIEN DER MR-PERFUSIONSMESSUNG

Um die Perfusion bzw. die Perfusionsreserve durch MRT zu bestimmen, stehen zwei Ansätze die klinisch erfolgversprechend erscheinen, zur Verfügung. Bei der einen Methode wird der blood oxygenation level depending effect (BOLD-Effekt) ausgenutzt. Oxygeniertes Blut ist diamagnetisch, während desoxygeniertes Blut paramagnetisch ist (KLEIN et al.2001). Diamagnetische Stoffe zerstreuen sobald sie in ein magnetisches Feld eingebracht werden dessen Feldlinien, d.h. das in dem Stoff herrschende Magnetfeld ist schwächer als außerhalb. Paramagnetische Substanzen sammeln die Feldlinien, so dass diese Stoffe stärker vom Magnetfeld durchflutet werden als die Umgebung (HARMS 1992). Dies führt zu Änderungen des lokalen magnetischen Feldes, was mit einem Signalverlust in T_2^* -gewichteten Aufnahmen verbunden ist. Unter maximaler pharmakologischer Vasodilatation (Dipyridamol oder Adenosin) kommt es, ohne Steigerung des myokardialen Sauerstoffbedarfs, zu einem erhöhten Fluss, was einen Anstieg des Verhältnisses von oxygeniertem zu desoxygeniertem Blut zur Folge hat. Dies führt zu einer Verringerung der paramagnetischen Eigenschaften des Blutes und kann in T_2^* -gewichteten Aufnahmen erfasst werden (KLEIN et al. 2001). Bei einer Studie an 10 KHK-Patienten konnte, aufgrund einer LAD-Stenose, verändertes Myokard mit T_2^* -Messungen nachgewiesen werden. Areale mit signifikant niedrigeren T_2^* -Werten wurden sogar ohne den Gebrauch von Dipyridamol identifiziert (WACKER et al. 1999). Gegenwärtig ist eines der größten Hindernisse der BOLD-Technik, der relativ kleine Signalintensitätsunterschied zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Segmenten, was eine verlässliche Differenzierung schwierig gestaltet (NAGEL et al. 2000).

Bei der zweiten Methode wird ein Kontrastmittelbolus, meist Gadolinium-DTPA, durch schnelle Datenakquisition bei der ersten Passage (first pass) durch den linken Ventrikel und das Myokard verfolgt (KLEIN et al. 2001).

Um eine myokardiale Ischämie zu evaluieren, wird der frühe Passagenabschnitt kleiner Dosen von Gadolinium-DTPA (0.025-0.05 mmol/kg KGW) analysiert, um den Einfluss der Diffusion auf die Ergebnisse zu minimieren. Dies benötigt eine schnelle Serie von Bildern während der ersten Passage des Kontrastmittels, verbunden mit der Akquisition eines kompletten Datensatzes, jedes oder zumindest jedes zweiten Herzschlages. Außer bei hochgradigen Koronararterienstenosen, erscheinen Perfusionsabnormalitäten nur unter Stressbedingungen, welche durch körperliche Übungen oder durch standardisierte Stressprotokolle mit pharmakologischen Agenzien wie Dobutamin/Atropin, Dipyridamol oder Adenosin induziert werden können. Auf Magnetresonanzbildern die nicht in Echtzeit erstellt

werden, erzeugen Körperübungen Bewegungsartefakte. Diese Methode ist deshalb gegenwärtig nicht sonderlich gut für MR-Stresstestverfahren geeignet (NAGEL et al. 2000).

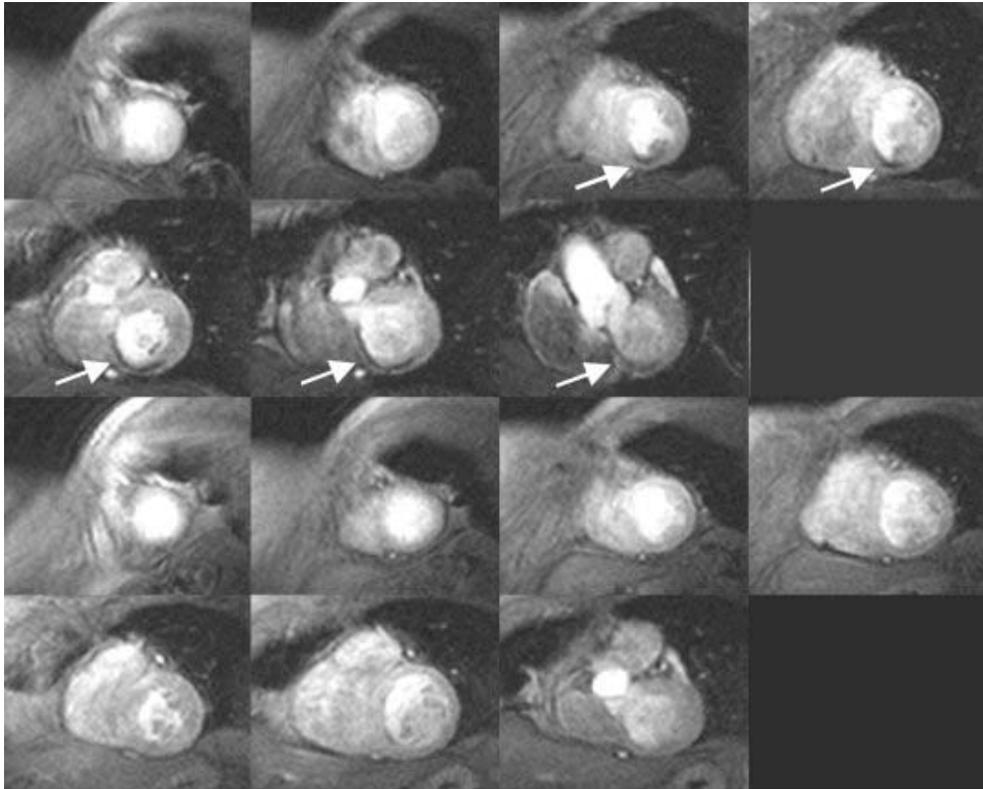


Abbildung 5: Beispiel für eine mit Gd-DTPA verstärkte MR-Perfusionsuntersuchung. Die beiden oberen Reihen zeigen Aufnahmen eines Patienten mit angiographisch bestätigter Stenose der RCA unter Stressbedingungen und unter Ruhebedingungen (untere beiden Reihen). Der Perfusionsdefekt zeigt sich deutlich in der posterioren septalen/inferioren Herzwand (Pfeile) unter Hyperämie, während die gleiche Region unter Ruhebedingungen normal perfundiert erscheint (EARLS et al. 2002).

Um das ganze Herz zu erfassen, werden mit den meisten Einrichtungen 3 bis 7 Kurzachsenansichten erhalten. Es wird nun entweder eine visuelle Analyse der unterschiedlichen Signalintensitäten innerhalb des Myokards durchgeführt oder der Verlauf der resultierenden Signalintensitätskurven analysiert, was quantitativ oder semi-quantitativ erfolgen kann. Für diesen Zweck wird die Signalintensität des Myokards in dynamischen Bildern während der Passage des Kontrastmittels durch das Myokard bestimmt (NAGEL et al. 2000).

2.5 ANALYSE DER MR-PERFUSIONSBILDGEBUNG

Eine qualitative Analyse, wie sie von der Nuklearbildgebung bekannt ist, wird durch visuellen Vergleich der Kontrastverstärkung in verschiedenen myokardialen Sektoren durchgeführt. Für diesen Zweck werden die Bilder im Cine-Mode beurteilt. Im Bezug auf einen verzögerten

oder reduzierten Höchstwert der Kontrastverstärkung, vergleicht man die verschiedenen Sektoren und kann so eine lokale reduzierte Perfusion interpretieren. Hierfür ist keine Bildnachbearbeitung notwendig (MÜHLING et al. 2003 b).

Qualitative Begutachtung gewährt eine hohe Sensitivität und angemessene Spezifität für die Feststellung angiographischer nachgewiesener Koronarstenosen. Zusätzliche Informationen sind von Perfusionsdefizitmustern erhältlich, verbunden mit dem angiographisch dokumentierten Schweregrad der Läsion. Folglich erscheint diese Technik für die De-novo-Diagnose der KHK geeignet (SENSKY et al. 2002).

Eine semiquantitative Analyse der myokardialen Perfusion beginnt mit der Beurteilung der Signalintensitätsveränderungen des First-Pass-Verlaufs des Kontrastmittels durch das Myokard. Für diesen Zweck werden Signalintensitäts-/Zeitkurven, von verschiedenen Anwender-definierten Myokardsektoren erzeugt (MÜHLING et al. 2003 b).

Merkmale dieser Kurven, wie die maximale Steigung (Up-slope) und die maximale Signalintensität (SI) können herangezogen werden, um die regionale Perfusion zu beurteilen (BURSTEIN et al. 1991, MANNING et al. 1991, SCHAEFER et al. 1992, WILKE et al. 1993, EICHENBERGER et al. 1994, LAUERMA et al. 1997, JEROSCH-HEROLD und WILKE 1997, KEIJER et al. 2000).

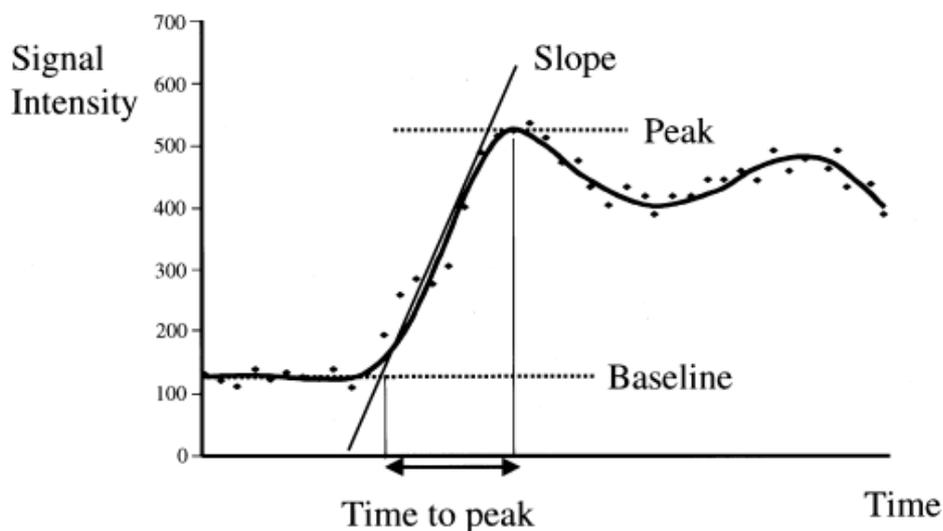


Abbildung 6: Typische Signalintensitäts-/Zeit-Kurve erzeugt mit der myokardialen MR-Perfusions First Pass Bildgebung (PANTING et al. 2001)

In hypoperfundierten Arealen ist der Up-slope weniger steil, die maximale Signalintensität ist niedriger und wird mit einer relativen Verzögerung zu normalem Myokard erreicht (CRNAC et al. 1997).

Eine lineare Anpassung (linear fit) des Up-slopes erwies sich als der verlässlichste Parameter für die Evaluierung der myokardialen Perfusion. Während der unter Stress gemessene Up-

Slope oder die gemessene maximale SI ausreichend sind, um auf MR-Bildern schwere Koronarstenosen nachweisen zu können, sind die Unterschiede zwischen normalen und ischämischen Segmenten eher klein und Überschneidungen werden gefunden (NAGEL et al. 2000).

Deshalb wurde in neueren Studien die myokardiale Perfusionsreserve determiniert (MATHEIJSEN et al. 1996, LAUERMA et al. 1997, CULLEN et al. 1999, AL-SAADY et al. 2000, AL-SAADY et al. 2001, SCHMITT et al. 2002). Sie ist definiert, in Analogie zur koronaren Flussreserve, als das Verhältnis des hyperämischen zum basalen myokardialen Blutfluss, und stellt einen brauchbaren Indikator für die funktionelle Signifikanz einer Koronararterienläsion dar (WILKE und JEROSCH-HEROLD 1998). Sie kann anhand eines Index der Slopes der SI-Gewebekurven unter Ruhe und hyperämischen Konditionen determiniert werden (LAUERMA et al. 1997, CULLEN et al. 1999, AL-SAADY et al. 2000). Um diesen Index zu erzeugen, wird wie oben erwähnt, eine First-Pass-Perfusionsstudie unter Stress- und Ruhebedingungen durchgeführt. Zusätzlich wird eine SI-Kurve für die Region im Zentrum des linken Ventrikels erzeugt, welche als arterielle Eingangsfunktion dient (MÜHLING et al 2003 b). Die Eingangsfunktion ist der Signal-/Zeit-Verlauf innerhalb des Blood-pools, bevor das kontrastierte Blut die myokardiale Mikrovaskulatur erreicht. Für die quantitative Analyse von Gewebe-Signalkurven ist ihre Verwendung obligatorisch, da die hämodynamischen Konditionen und die Eigenschaften der Kontrastmittel-Injektion variieren (JEROSCH-HEROLD und WILKE 1997).

Der Up-slope des arteriellen Inputs wird verwendet, um Up-slope-Werte der SI-Gewebekurven zu normalisieren. Der myokardiale Perfusionsreseveindex (MPRI) wird dann als Verhältnis der normalisierten hyperämischen Up-Slopes zu den Ruhe-Up-Slopes berechnet (MÜHLING et al. 2003 b). Diese Annäherung fokussiert sich nur auf den initialen Anteil des SI-Kurven-Anstiegs, bei dem der Kontrastmittelbolus (Gd) in erster Linie intravaskulär ist, und genauer den regionalen Blutfluss oder die Perfusion widerspiegelt (EARLS et al. 2002). Ein wichtiger Parameter, welcher auch von den SI/T-Kurven der ersten Passage abgeleitet werden kann, ist die mittlere Transitzeit (mean transit time, MTT). Sie repräsentiert die Zeit, welche das Kontrastmedium benötigt, um das Myokard zu „durchschreiten“. Offensichtlich braucht ein Bolus eines Kontrastmediums weniger Zeit um ein Organ zu durchfließen, wenn das Blut schneller durch das Organ fließt und umgekehrt. Das Zentralvolumentheorem setzt die MTT, das regionale myokardiale Blutvolumen und den regionalen myokardialen Blutfluss in Relation zueinander und kann mit folgender Gleichung dargestellt werden:

$$MTT = V/F.$$

F repräsentiert den myokardialen Blutfluss und V das Blutvolumen innerhalb des Organs. Obwohl das Blutvolumen normalerweise unbekannt ist, kann angenommen werden, dass es für normales und ischämisches Myokard konstant ist. Deshalb können Unterschiede zwischen regionalen MTT-Werten, zur semiquantitativen Beurteilung der myokardialen Perfusion eingesetzt werden (CRNAC et al. 1997, CULLEN et al. 1999).

Ansätze zur Quantifizierung der Myokardperfusion anhand der SI-Kurven beruhen weitgehend auf der Indikator-Verdünnungstheorie (AL-SAADI et al. 2001), welche auf den Anforderungen nicht-diffusabler Tracer, punktförmige Inputfunktion und lineare Korrelation zwischen dem Tracer und der Signalintensität basiert (NAGEL et al. 2000). Nach diesem Modell kann die Durchblutung des Herzmuskels in g/ml/min bestimmt werden. Unglücklicherweise werden diese Anforderungen für die Perfusionsmessung von Gadolinium-DTPA nicht erfüllt. Die Injektion des KMs über eine periphere Vene führt zu einer langsamen und ausgebreiteten Inputkurve, das Kontrastmittel diffundiert langsam aus dem intravaskulären in den interstitiellen Raum und verbleibt dort bis zur kompletten Clearance. Eine lineare Korrelation zwischen Tracer und Signalintensität ist nur bei sehr niedrigen Kontrastmittelkonzentrationen gegeben. Deswegen wird eine extensive Modellierung benötigt, welche hauptsächlich eine Ableitung des Kety-Modells ist, und zur quantitativen Analyse herangezogen wird. Dies schließt mehrere Annahmen mit ein, wobei mehrere Parameter wie der interkompartimentale Wasseraustausch oder die Verteilung des Kontrastmittels betrachtet werden (NAGEL et al. 2000).

Bei Modell-freien Annäherungen, wird der Blutfluss und das Blutvolumen z.B. über die MTTs der Rückstandskurven bestimmt. Dies ist aber oft problematisch, da die Rezirkulation des Tracers eine Extrapolation der Down-Slopes der Eingangs- und Rückstandskurven benötigt. Diese Kurven können mit einer γ -variate-function angepasst werden, um die MTT abzuschätzen. Stattdessen kann auch der mathematische Prozess der Dekonvolution angewandt werden. Jedoch ist die Modell-freie Dekonvolution empfindlich gegenüber dem Rauschen der gemessenen Daten (WILKE und JEROSCH-HEROLD 1998)

Die Zuverlässigkeit dieser verwendeten komplexen Auswertalgorithmen lässt jedoch noch zu wünschen übrig. Ein Einsatz in der täglichen klinischen Anwendung am Patienten ist derzeit nicht sinnvoll (WINTERSPERGER et al. 2000).

2.6 KLINISCHE ANWENDUNGEN

Zur Beurteilung der myokardialen Perfusion bei Patienten mit vermuteter KHK, werden routinemäßig nuklearmedizinische Bildgebungstechniken angewandt, deren Nachteile bereits beschrieben wurden. Im Vergleich zu anderen Techniken, benötigt die MR keine ionisierende Strahlung und hat eine höhere räumliche Auflösung, welche sie für das Aufspüren von subendokardialen Perfusionsdefiziten geeignet erscheinen lässt. MR-Perfusionsmessungen ermöglichen die Evaluierung von reversibler und irreversibler Ischämie, die Bestimmung von akuter myokardialer Infarzierung und die Feststellung von lebensfähigem Myokard (NAGEL et al. 2000).

Bypass-Operationen oder Angioplastie werden routinemäßig angewandt, um eine Blutversorgung von ischämischem Myokard wiederherzustellen. Trotzdem leiden viele Patienten mit Endstadium-KHK weiterhin an Angina. Die Möglichkeit einer therapeutischen Stimulierung des Kollateralwachstums führte zum Konzept einer therapeutischen Angiogenese, welche einen gewissen Ausgleich für myokardiale Ischämie bewirken kann. Um die Brauchbarkeit dieses Verfahrens in der klinischen Praxis oder anderer Verfahren wie der transmyokardialen Laser-Revaskularisierung zu testen, wurde die MR-Perfusionsbildgebung bereits an Tieren eingesetzt (MÜHLING et al. 2003 a).

Bis zu 20 % der Patienten mit typischem Brustschmerz haben normale Koronarangiogramme. Einer Untergruppe dieser Patienten, diagnostiziert man das kardiale Syndrom X. Nichtinvasive Techniken wie Echo- oder Nuklearscanning waren unfähig maßgebende Befunde für die Diagnose von Syndrom X zu geben. WILKE et al. (1997) demonstrierten, dass bei Patienten mit normalen Koronarangiogrammen, der Brustschmerz und eine abnormale koronare Flussreserve, mit Hilfe einer abnormalen Perfusionsreserve durch quantitative MR-Perfusions- Bildgebung identifiziert werden kann (MÜHLING et al. 2003 b). Kardiale Transplantat-Arteriopathie (Tx-CHD) ist die Hauptursache der Morbidität und Mortalität nach erfolgreicher Herztransplantation. Deshalb müssen sich Patienten häufiger Folgeuntersuchungen unterziehen, um Funktion und Perfusion ihres transplantierten Herzens zu überwachen. Da die Koronarangiographie allein wenig geeignet ist, um den Grad der Koronarerkrankung bei diesen Patienten zu bestimmen, wird eine Beurteilung der endothelialen Funktion oder Morphologie durchgeführt. Diese Techniken sind invasiv und benötigen einen arteriellen Zugang verbunden mit Immobilisation und verlängertem Krankenhausaufenthalt. Deshalb entsteht hier das Bedürfnis durch nichtinvasive Tests bei Transplantatempfängern, die häufigen invasiven Folgeuntersuchungen zu reduzieren. Neben

anderen nichtinvasiven Techniken, wäre die quantitative MR-Perfusionsbildgebung fähig, eine Tx-CHD aufzuspüren (MÜHLING et al. 2003 b).

2.7 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 (KROMBACH et al. 2002).

MR-Kontrastmittel können in zwei Kategorien eingeteilt werden:

zum einen anhand ihres **Wirkungsmechanismus**, sprich deren Effekt auf die Signalintensität (positive Verstärkung oder longitudinale Relaxation und negative Verstärkung oder transversale Relaxation). Dieser Effekt wird als T1- und T2-Relaxivität (R1 bzw. R2) in der Einheit $\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ausgedrückt. R1 und R2 sind als Anstiegssteilheit der Kurven von $1/T1$ bzw. $1/T2$ gegen die Konzentration des Kontrastmittels definiert und sind von der Hauptmagnetfeldstärke, Temperatur und Lösungszusammensetzung abhängig. Das Verhältnis $R2/R1$ bestimmt, ob ein Kontrastmittel einen überwiegend T1- (R1 signifikant höher als R2) oder T2-verkürzenden Effekt hat (KROMBACH et al. 2002).

Positive (auch sog. Relaxivitäts- oder T1-verstärkende) Kontrastmittel verstärken die Signalintensität von perfundierten Arealen bei T1-gewichteten Sequenzen. Die meisten der verfügbaren Kontrastmittel (KM) dieser Gruppe haben Molekulargewichte zwischen 1000 und 2500 Da (SAEED et al. 2000 b). Eine effiziente Verstärkung der T1-Relaxation erfordert einen molekularen Kontakt zwischen dem Kontrastmittel und Wassermolekülen. Agenzien, die schnell durch das Interstitium hindurch diffundieren, sind dabei potenter als solche, die auf den intravaskulären Raum beschränkt sind (SAEED et al. 1994).

Negative (auch sog. T2^{*}-verstärkende oder Suszeptibilitäts-) Kontrastmittel erniedrigen die Signalintensität von einem perfundiertem 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. 2000 b).

Die andere Klassifizierung erfolgt anhand des **Verteilungsmusters** im Körper (intravaskulär, extrazellulär oder intrazellulär). Extrazelluläre Kontrastmittel produzieren eine bessere Verstärkung aufgrund ihres höheren Verteilungsvolumens im Gewebe. Das Molekulargewicht

und die Gestalt der KM bestimmen ihre Pharmakoskinetik innerhalb des Körpers, wie z.B. ihre Verteilung und Eliminierung. Hochmolekulare KM (> 50000 Da- auch sog. Blood pool-, intravaskuläre, makromolekulare oder nichtdiffusible KM), werden in normalem Gewebe vom extravaskulären Raum ausgeschlossen. Die Verteilung eines extrazellulären KM innerhalb des Intravaskulärtraumes kann durch Konjugation des paramagnetischen Liganden mit Albumin (wie MS-325, AngioMARK®, Schering, Berlin), Polymere (wie Gadomer-17, Schering, Berlin) und Liposomen erreicht werden. Dadurch wird für eine bestimmte Zeit, eine Extravasation dieser großen Moleküle durch die Mikrogefäße verhindert (SAEED et al. 2000 b).

Zwischen den einzelnen Gruppen entstehen deutliche Überschneidungen, so dass verschiedene Kontrastmittel in mehreren Gruppen wiedergefunden werden können (KROMBACH et al. 2002).

<u>Verteilungsvolumen</u>	<u>aktives Atom</u>	<u>Kontrastmittel</u>	<u>Handelsname</u>	<u>Einsatzbereiche</u>
Extrazellularräum	Gadolinium	Gadopentate -dimeglumine (Gd-DTPA) Gadodiamide (Gd-DTPA-BMA) Gadodiamide (Gd-DTPA-BMA) Gadoteridol meglumine (Gd-DOTA) Gadoteridol (Gd-DO3) Gadobutrol	Magnevist (Schering, Berlin) Omniscan (Nycomed) Amersham, Oslo) Dotarem (Gubert) ProHance (Bracco) Schering, Berlin Gadovist (Schering, Berlin)	1. Vitalitätsdiagnostik nach Myokardinfarkt 2. Perfusionsmessung 3. Angiographie
Intrazellularräum	Mangan	Mangafodipir trisodium	Teslascan (Nycomed) Amersham, Oslo)	Funktionsbestimmung

Tabelle 2 (Teil 1) : Derzeit erhältliche MR-Kontrastmittel für die Kardiologie (SAFED et al. 2000 b, KROMBACH et al. 2002)

SCHRIFTTUM

Intravaskularraum 1	Eisen (USPIOs)	NC 100150 Injection Ferumoxtran (AMI-277) AG_USPIO (BMS 180549) SH U555A	Clariscan (Nycomed Amersham, Oslo) Combindex (Advanced Magnetics) Sinerem (Guerbet) Resovist (Schering, Berlin)	1. Untersuchung der mikrovaskulären Integrität 2. Angiographie
Intravaskularraum 2	Gadolinium (hochmolekulare KM)	MS-325 Gd-DTPA-dextran Gadomer-17 Gd-DTPA-polylysin	AngioMark (Schering, Berlin) (Nycomed Amersham, Oslo) (Schering, Berlin) (Schering, Berlin)	
Nekrosespezifisch	Gadolinium	Gadophrin-2	(Schering, Berlin)	Vitalitätsdiagnostik
Endogene MRT Kontrastmittel	²³ Na, ³⁹ K, Desoxy-hämoglobin	Natrium, Kalium, Desoxyhämoglobin		Vitalitätsdiagnostik

Tabelle 3 (Teil 2) : Derzeit erhältliche MR-Kontrastmittel für die Kardiologie (SAEED et al. 2000 b, KROMBACH et al. 2002)

2.7.1 EXTRAZELLULÄRE KONTRASTMITTEL

Extrazelluläre Kontrastmittel können aufgrund ihrer geringen Größe (Molekulargewicht < 1500 Dalton) ungehindert aus dem Intravaskularraum in das Interstitium diffundieren. Im Interstitium verhalten sie sich inert, d.h. binden nicht an andere Moleküle und passieren intakte Zellmembranen nicht (KROMBACH et al. 2002).

Gd-DTPA war das erste genehmigte MR Kontrastmittel für den klinischen Gebrauch und ist auch das am meisten untersuchte (SAEED et al. 1994, SCHWITTER und DEBATIN 1995).

Es ist der Prototyp eines stark hydrophilen und gut tolerierten Kontrastmittels, welches sich ausschließlich im extrazellulären Raum verteilt und vergleichbar mit jodierten Agenzien ist (WILKE et al. 1994). Bei seiner ersten Passage durch das Kapillarnetz, diffundieren 50% des zirkulierenden Gd-DTPA aus dem intravaskulären Kompartiment in die extravaskulären Kompartimente (SAEED et al. 1995).

Gadolinium gewährt einen maximalen T1-verkürzenden Effekt aufgrund seiner sieben ungepaarten Elektronen. Die Wasserprotonen des Körpers interagieren mit den ungepaarten Elektronen des Gadoliniums, welche bei den Wasserstoffkernen eine Relaxation innerhalb einer kürzeren Zeit bewirken und zu einer Signalverstärkung mit T1-gewichteten Sequenzen führt (WILKE et al. 1994).

Im Gegensatz zu T1-Kontrastmitteln, induzieren extrazelluläre Dysprosium-Chelate wie Dy-DTPA-BMA einen vorübergehenden Signalverlust durch Suszeptibilitätsmechanismen in normal perfundiertem Myokard, wenn sie als Bolus injiziert werden. In ischämischem Myokard ist die Verringerung der Signalintensität auf T2*-gewichteten Echo-Planar-Bildern weniger ausgeprägt, was dessen Bestimmung als relativ hellere Zone („hot spots“) im Vergleich mit dem umgebenden normalen Myokard gestattet. Anhand eines Rattenherzmodells konnte eine lineare Beziehung zwischen den Veränderungen von $1/T2^*$ und der Konzentration des Suszeptibilitätskontrastmittels gezeigt werden. Dy-DTPA-BMA hat von allen Lanthaniden das größte magnetische Moment (SCHWITTER und DEBATIN 1995, CANET et al. 1999).

2.7.2 INTRAVASKULÄRE KONTRASTMITTEL

Intravaskuläre Kontrastmittel, oder auch Blood-Pool-Kontrastmittel genannt, können aufgrund ihrer Größe (Molekulargewicht > 30000 Da.) und ihrer globulären Form den Intravaskularraum in gesundem Gewebe nicht verlassen. Vorteile intravaskulärer Kontrastmittel sind:

1. durch die längere Plasmahalbwertszeit (> 30 min) im Vergleich zu extrazellulären Kontrastmitteln (< 20 min) entsteht ein längeres Zeitfenster für die MRT.
2. Aufgrund der hohen T1-Relaxivität erzielen diese Kontrastmittel gute Dosis-Effektivitätsraten.
3. Bei der Bestimmung des myokardialen Blutvolumens und der Perfusion kann eine hohe Genauigkeit erreicht werden.
4. Die mikrovaskuläre Integrität beziehungsweise Hyperpermeabilität geschädigter Zellen kann erfasst werden (KROMBACH et al. 2002).

Blood-pool-KM sind entweder paramagnetische oder superparamagnetische Agenzien. Die meisten paramagnetischen Mittel sind auf Gadolinium-Basis, während es sich bei den superparamagnetischen um Eisenoxid-Partikel handelt (SAEED et al. 2000 a).

Derzeit gibt es keine klinisch zugelassenen intravaskulären Kontrastmittel (KROMBACH et al. 2002).

2.7.2.1 PARAMAGNETISCHE INTRAVASKULÄRE KM

Durch pharmazeutische Gestaltung ist es gelungen, aus paramagnetischen Chelaten, welche stark an Makromoleküle wie Albumin, Polysaccharide, Polymere oder Lipide gebunden sind, Blood-Pool-Kontrastmittel herzustellen (SAEED et al. 2000 a).

Hierdurch erhöht sich das Molekulargewicht auf 30000 bis 90000 Dalton, so dass eine wesentlich längere Verweildauer im Blut erzielt wird (KROMBACH et al. 2002).

Auf Gadolinium basierende intravaskuläre Kontrastmittel haben R1-Relaxivitätswerte, welche um das 2 bis 10fache höher sind als bei extrazellulären Kontrastmitteln. Kleine Gadoliniumchelate besitzen eine schwache Relaxivität (siehe Kap. 2.7), da ihre Rotationsrate viel schneller als die Larmorfrequenz ist. Eine Erniedrigung der Rotationsrate von größeren Molekülen, führt zu einer Erhöhung der Relaxivität. Die Anzahl der Gadoliniumatome welche

mit dem Kontrastmittelmolekül verbunden sind, erhöhen dementsprechend die T1-Relaxation für dieses Molekül. So ist z.B. der R1-Wert von 35 mit Albumin verbundenen Gd-DTPA Chelaten $565 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ relativ zur Albuminkonzentration. Wenn 19 Gd-DTPA-Chelate mit Albumin verbunden werden, beträgt R1 $273 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ relativ zur Albuminkonzentration, obwohl beide Makromoleküle ein Molekulargewicht von 92000 Da aufweisen (KROFT und DE ROOS 1999).

Kontrastmittel wie Gd-DTPA-Albumin oder GD-DTPA-Polylysin wurden in Verbindung mit konventionellen Spin-Echo-Sequenzen verwendet, um sowohl akute, subakute und chronische myokardiale Infarzierung als auch reperfundierte Infarzierung zu erfassen (SAEED et al. 2000 b). Auf Albumin basierende Agenzien werden aus verschiedenen Gründen als nicht optimal für klinische Entwicklungen angesehen. Die Konsistenz dieses synthetischen Produkts ist schwierig zu kontrollieren (KROFT und DE ROOS 1999).

Bei okklusiver Infarzierung, konnte der zentrale Kern der infarzierten Region, durch Gd-DTPA-Polylysin verstärkte MR-Bilder sichtbar gemacht werden. Er erschien dabei als Region geringer Signalintensität verglichen mit normalem Myokard, welche von einem hyperverstärkten Rand (periinfarzierte Zone) umgeben war. Polymerische intravaskuläre Kontrastmittel wie Gd-DTPA-24-Kaskaden-Polymer und Gd-DTPA-Polylysin wurden bereits bei Ratten zur Identifizierung von myokardialer Ischämie getestet. Ersteres wurde auch schon bei Hunden mit Koronarstenose verwendet, um hypoperfundiertes Myokard darzustellen und die Veränderungen des Blutvolumens zu messen. Die von den MR-Bildern definierten hypoperfundierten Regionen, stimmten mit den von Mikrosphären identifizierten Gebieten überein (SAEED et al 2000 a).

Ein kürzlich entwickeltes makromolekulares Kontrastmittel mit einem günstigen Toxizitätsprofil ist CMD-A2-Gd-DOTA. Ihm wurde bereits eine intravaskuläre Verteilung bei myokardialen Perfusionsstudien und eine verlängerte und persistente Verstärkung des Blood-Pools bei MRA nachgewiesen (KROFT und DE ROOS 1999).

2.7.2.2 SUPERPARAMAGNETISCHE EISENOXIDE (SPIO)

Die kristalline Struktur der superparamagnetischen Kontrastmittel hat die allgemeine Formel $\text{Fe}_2^{3+}\text{O}_3\text{M}^{2+}\text{O}$, wobei M^{2+} ein divalentes Metall-Ion wie Eisen, Mangan, Nickel, Kobalt oder Magnesium ist. SPIO sind magnetisch, wenn es sich bei dem Metall-Ion um Eisen (Fe^{2+}) handelt. Superparamagnetismus tritt dann auf, wenn die Kristall-beinhaltenden Regionen ungepaarter Spins ausreichend groß sind, so dass sie als thermodynamisch unabhängige Einzeldomäne-Partikel betrachtet werden können. Diese Partikel werden deshalb auch magnetische Domänen genannt. Solch eine magnetische Domäne besitzt einen Nettomagnetischen Dipol, welcher größer ist, als die Summe ihrer eigenen ungepaarten Elektronen. Ein externes Magnetfeld kann analog paramagnetischer Materialien, die magnetischen Dipole der magnetischen Domänen zur Reorientierung bewegen. Das resultierende magnetische Moment ist dabei aber viel höher, als das einer paramagnetischen Substanz. Die spezifischen magnetischen Suszeptibilitäten dieser Partikel, überschreiten bei weitem aufgrund dieser magnetischen Anordnung, diejenigen entsprechender paramagnetischer Arten. Sowohl T1- als auch T2/T2*-Relaxationsprozesse werden durch die SPIO verkürzt (WANG et al. 2001).

In den meisten Situationen, ist es die signifikante Fähigkeit der SPIO, das verwendete MRI-Signal zu reduzieren, welches durch die Verwendung von Spin-Echo-Sequenzen mit langer Echozeit und Gradienten Echo-Sequenzen verstärkt wird. Falls Partikel kleinerer Größe und T1-gewichtete Sequenzen gewählt werden, wird deren T1 verkürzende Eigenschaft verstärkt (WANG et al. 2001).

Superparamagnetische Eisenoxid Kontrastmittel beinhalten orale (große) SPIO Agenzien, Standard SPIO (SSPIO) Agenzien, ultrakleine SPIO (USPIO) Agenzien und monokristalline Eisenoxid-Nanopartikel (MION) (WANG et al. 2001).

Die frühere Entwicklung der Eisenoxidpartikel konzentrierte sich auf den Gebrauch von großen, polydispersen Formen mit einer partiellen Dextranummantelung. Aufgrund einer schnellen Sequestrierung durch die Kupfferschen Zellen der Leber, war die Blood-Pool-Halbwertszeit dieser Agenzien aber nur kurz. Die USPIO sind deshalb entwickelt worden.

USPIO haben eine viel längere Blood-Pool-Halbwertszeit als große, polydisperse Eisenoxide und entfalten sowohl T1- als auch T2-Relaxationseigenschaften (TAYLOR et al. 1999).

2.7.2.2.1 NC 100150 INJECTION

NC100150 (Clariscan ®, Nycomed Amersham, Oslo, Norwegen) gehört zu den USPIO und wurde für die MR-Angiographie und Perfusionsstudien entwickelt. Es hat einen Eisenoxidkern von 5 bis 7 nm im Durchmesser und eine Kohlenhydrat-Polyethylen-Glykol Umhüllung. Das gesamte Partikel misst 20 nm. Die T1- und T2-Relaxivitäten betragen 35 bzw. 20 mmol⁻¹s⁻¹ und seine vaskuläre Halbwertszeit ist dosisabhängig zwischen 3 bis 4 h. Der niedrige Wert des T2/T1-Relaxivitäts-Verhältnisses (1.8), favorisiert es für die T1-Relaxationverstärkung. Es wurde gezeigt, dass intravenöse Bolus-Gaben von 172 µmol Fe/kg mit diesem Agens als gesundheitlich ungefährlich gelten (WANG et al. 2001).

Ein Milliliter von NC100150 enthält 30 mg Eisen. Aufgrund seiner Größe wird es nicht durch die Nieren ausgeschieden (so wie dies bei Gd der Fall ist), sondern durch das rethikuloendotheliale System phagozytiert. Im Besonderen geschieht dies durch die Kupfferschen Zellen der Leber (KROFT und DE ROOS 1999, SIMONSEN et al. 1999).

In einer Studie an Schweinen konnte gezeigt werden, dass NC 100150 ein effektives T1-verkürzendes KM ist und zur Verbesserung des Blut/Myokard-Kontrasts bei Bildern im Cine-Mode verwendet werden kann. Hierbei wurde als Parameter das Verhältnis von Bildkontrast und Hintergrundrauschen (contrast to noise ratio, CNR) mit Dosen von 1 und 5 mg Fe/kg bestimmt. Bei letzterer Dosierung konnte eine Verbesserung des Kontrasts um 202% in der späten Systole erreicht werden. Die relativ kleine Veränderung der T1 des Myokards stimmt mit der Tatsache überein, dass das Agens im Blood-Pool verbleibt und nicht in das Interstitium entweicht. Diesen verbesserten Kontrast kann man sich bei der Darstellung der Blut-Myokard-Grenzen zu Nutze machen, um v.a. Wandbewegungsdefekte festzustellen (WAGENSEIL et al. 1999).

NC100150 wurde bereits in einer Phase I Studie an 18 gesunden Männern zur Untersuchung der myokardialen Perfusion mit der First-Pass-Technik getestet. Jedem Freiwilligen wurden dabei fraktioniert Dosen von 2, 3 und 4 mg Fe/kg peripher injiziert und die SI/T-Kurven einer mittleren ventrikulären Kurzachsenschicht des Myokards bei 0,5 und 1,5 T gemessen. Die erhaltenen Kurven ließen damals annehmen, dass dieses KM das Potential für die myokardiale Perfusionsbildgebung besitzt. Im Gegensatz zu anderen auf Eisenoxid basierenden Kontrastmitteln, konnten bei NC100150 keine Nebenreaktionen wie Dyspnoe, abdominaler Schmerz, Pruritus, Kopfschmerz, Brustschmerzen, Injektionsschmerzen und Hypertension beobachtet werden. Bei den niedrigen Dosen zeigten sich vorrangig T1-Effekte. Aufgrund seiner langen Halbwertszeit verringerte es die T1 des Blutes auf weniger als 100 ms für einen

Zeitraum von mindestens 2 Stunden. Dies hat zwar Vorteile für die Angiographie, jedoch für die First-Pass-Bildgebung resultiert die erhöhte Blutkonzentration nach dem ersten Bolus in einer erhöhten Neigung zu T2*-Effekten, welche dann nach der zweiten Bolusgabe auftreten. (PANTING et al. 1999).

Innerhalb einer Phase II Studie für die Koronarangiographie wurde NC100150 ebenso auf seine First-Pass-Tauglichkeit auf T2-gewichteten Bildern, an 8 KHK-Patienten unter Ruhebedingungen getestet. Man verwendete hier eine Dosierung von 3mg Fe/kg unter peripherer Injektion und eine T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz. Während der ersten Passage des Kontrastmittels konnte eine signifikante Erniedrigung der Signalintensität des Myokards (59%) gezeigt werden, welches von einer normalen Koronararterie versorgt wurde. Die Injektion des Bolus erfolgte von Hand. Eine Verbesserung der Bolusqualität wäre eine Injektion mit einem „power injector“ und eine mehr zentrale Injektionsstelle. Eine Limitierung des intravaskulären USPIOs stellt seinen möglichen Einfluss auf extravaskuläres Wasser dar, indem es die T2-Effekte der Wasserdiffusion im Interstitium in inhomogenen magnetischen Feldern ausnutzt. Den genauen Anteil dieses relaxationsverstärkenden Effekts auf die Signalintensität konnte aus den Daten dieser Studie nicht bestimmt werden (BJERNER et al. 2001).

In weiteren Versuchen zur Perfusionsmessung von NC100150 wurde bei 6 Schweinen die LAD okkludiert und bei dreien von diesen, eine Menge von 4 mg Fe/kg appliziert. Die 3 anderen Tiere dienten als Kontrolle und als Vergleichsmittel wurde Fluoreszein eingesetzt. Unter Verwendung einer IR-Turbo-spin-echo-Sequenz wurde das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis zwischen den perfundierten und nicht-perfundierten Arealen gemessen und die durch die MR determinierten Risikoareale mit denen der Fluoreszein-Bilder verglichen. Die Resultate deuteten an, dass NC100150 zur Verstärkung der funktionellen kardialen Bildgebung, der Perfusionsbildgebung und der Koronarangiographie eingesetzt werden kann. Die großen T1 Unterschiede zwischen Blut und Myokard bei hohen Dosen suggerieren, dass das Kontrastmittel intravaskulär verbleibt. Dies ist wichtig für die quantitative Perfusionsbildgebung, bei der das Austreten in den Extrazellularraum ein Problem darstellt (JOHANSSON et al. 2002).

2.8 VERGLEICHENDE ANATOMIE DES HERZENS UND DER KORONARGEFÄSSE VON MENSCH UND SCHWEIN

Aufgrund seiner Lokalisierung im Thorax und der Orientierung innerhalb des Körpers, besitzt das Schweineherz eine klassische „Valentinsherz“-Gestalt. Dies ist dem menschlichen Herzen ziemlich ungleich, welches frontal gesehen, eine ausgesprochen trapezoide Silhouette hat. Die ventrikuläre Masse des Schweineherzens ist von grundlegend konischer Morphologie, wobei die posteriore (oder kaudale) Oberfläche dem Diaphragma anliegt und die anteriore (oder sternoventrale) Oberfläche auf dem Sternum zu liegen kommt. Die Lokalisierung dieser externen Oberflächen ist beim menschlichen Herz unterschiedlich, was wiederum auf den Unterschied bezüglich der Körperorientierung zurückzuführen ist, da das Schwein eine ungradige Stellung zum Vergleich der menschlichen orthograden Körperhaltung einnimmt. Die Apex des Schweineherzens wird komplett vom linken Ventrikel gebildet. Jener hat sowohl Gemeinsamkeiten mit dem Menschen doch auch einige auffällige Unterschiede. Der herausragendste ist wohl die viel dickere linke Herzkammerwand des Schweins als bei einem menschlichen Herz entsprechender Größe (CRICK et al. 1998).

Der Koronarkreislauf des Schweins ist dem des Menschen auffällig ähnlich. Die Blutversorgung des gesamten Herzens entfällt beim Schwein zu 49% auf die rechte (RCA) und zu 51% auf die linke Koronararterie (LCA). Beim Menschen erhält man in verschiedenen Studien Werte von RCA 36%, LCA 64%; RCA 38%, LCA 62% und RCA 53%, LCA 47% (WEAVER et al. 1986). Die Ausdehnung der RCA innerhalb der linken atrioventrikulären Rinne versorgt den Großteil der posterioren (diaphragmatischen) Herzwand. Die meisten menschlichen Herzen (ca. 90%) zeigen ebenso eine RCA-Dominanz (CRICK et al. 1998). Die Blutversorgung dieser Herzwand wird aufgrund der möglichen Korrelation zwischen Herzkrankheit und Dominanztypus als wichtiger Gesichtspunkt in der kardiovaskulären Forschung angesehen. Da Schweine neben wenig Anastomosen noch andere Ähnlichkeiten mit dem Menschen haben, werden sie extensiv zur Beurteilung von Kollateralentwicklungen nach experimenteller Koronarokklusion eingesetzt (WEAVER et al. 1986).

Ratten, Schweine und Katzen haben, wie der Mensch, eine myokardiale Blutversorgung ohne Kollateralkreislauf und sind hierdurch für Modelle des akuten Herzinfarkts geeignet (KROMBACH et al. 2002). Die Anatomie des koronaren venösen Systems unterscheidet sich deutlich aufgrund der Präsenz einer prominenten linken V. azygos von dem des Menschen. Bei beiden gibt es auch eine Serie sog. Vv. Thebesii die das Blut direkt von der Vorhofmuskulatur in die Hohlräume der Atrien abfließen lässt (CRICK et al. 1998).

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 ZIELVORSTELLUNGEN

Die myokardiale Perfusion ist ein sensibler Indikator für eine myokardiale Ischämie. Dies hängt damit zusammen, dass der myokardiale Blutfluss direkt mit der myokardialen Sauerstoffversorgung korreliert. Mit der MR-First-Pass-Perfusionsmessung lassen sich Signalintensitätskurven erzeugen, durch deren Analyse sich Aussagen über den Durchblutungszustand des Myokards treffen lassen (siehe Kap. 2.5). Bei der Verwendung eines extrazellulären Kontrastmittels bestehen diese Kurven aus einer Kombination von Perfusion und Diffusion. Ein langsamer Fluss im Myokard ist somit auch mit einer höheren Diffusion in das Interstitium verbunden und umgekehrt. Eine Proportionalität zwischen dem Fluss und der erzeugten Signalintensitätskurve ist deshalb nicht gegeben. Komplizierte Modelle zur Umgehung der Diffusionskomponente wurden bereits von anderen Arbeitsgruppen untersucht (siehe Kap. 2.5). Die Hypothese zur eigenen Studie liegt in der Annahme, unter Verwendung eines intravaskulär verbleibenden Tracers, Signalintensitäten zu messen, die proportional mit der Flussgeschwindigkeit des kontrastierten Blutes sind. Anhand der vorliegenden Studie soll am normalen Schweineherzen gezeigt werden, ob sich anhand eines intravaskulären Tracers und relativer myokardialer Perfusionsreserveindices (MPRI), Aussagen über die Perfusionsreserve (siehe Kap 2.5), welche Werte von 1 bis 4 annehmen soll, treffen lassen. Die verschiedenen myokardialen Parameter werden dazu mit den Parametern zweier unterschiedlicher Kontrastmittel (KM)-Konzentrationen des kontrastierten Blutes im linken Ventrikels normalisiert.

Die Versuche wurden von der Regierung von Oberbayern gemäß § 8 des deutschen Tierschutzgesetzes genehmigt.

3.2 MATERIAL UND METHODEN

3.2.1 VERSUCHSTIERE

Zur Untersuchung werden 5 Schweine der Deutschen Landrasse mit Körpergewichten zwischen 17 bis 33 kg und einem durchschnittlichen Alter von 2 Monaten verwendet. Die Tiere werden ein bis zwei Tage vor Versuchsdurchführung in das Institut verbracht. Man hält sie dort in Gruppenboxen bei einer Raumtemperatur von 18 bis 22 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60% bis 70 %. Gefüttert werden die Tiere mit Mastschwein-Pellets (Ferkelaufzuchtsfutter, Treff®, Vilsbiburg) und Wasser steht durch Nippeltränken immer zur freien Verfügung. Am Abend vor den Untersuchungen wird die Fütterung eingestellt, um die Tiere nüchtern zu halten.

3.2.2 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Nach der Prämedikation wird den Tieren unter Narkose operativ ein linksatrialer Katheter gesetzt. Nach dem Verbringen der anästhesierten Tiere in den Magnetresonanztomographen, appliziert man über die V. femoralis das intravaskuläre Kontrastmittel NC100150. Dieses erfolgt sowohl unter Ruhebedingungen, als auch unter Applikation des Vasodilatators Adenosin, der Stressbedingungen induziert. Als Vergleichstechnik werden den Tieren während der MR-Aufnahmen radioaktive Mikrosphären verabreicht. Nach Beendigung der MR-Untersuchung werden die Tiere euthanasiert und das Herz zur Aktivitätsmessung entnommen. Die Auswertung der MR-Bilder erfolgt computergestützt mit dem Computerprogramm MASS® (Medis, Leiden, Niederlande)

3.2.3 PRÄMEDIKATION, NARKOSE UND EUTHANASIE

Zur sedativen Prämedikation wird den Tieren Ketamin (Narketan®, Chassot AG, Bern, Schweiz) in Dosierungen zwischen 10 und 15 mg/kg, zusammen mit Azaperon (1mg/kg Stresnil®, Janssen, Neuss) und Atropin (0,02mg/kg, Atropinsulfat®, Braun, Melsungen), als

Anticholinergikum, in die Nackenmuskulatur appliziert. Um den Ausweich- und Abwehrbewegungen der Tiere besser folgen zu können, verwendet man einen Plastikschauch als Verlängerungsaufsatz zur Spritze. Anschließend lässt man die Schweine in Ruhe, um einen ungestörten Sedationseintritt zu gewähren. Nach durchschnittlich 10 min befinden sich die Tiere in einem akzeptablen Sedationszustand, in Bauch- oder Seitenlage und reduzierter Reflexerregbarkeit. Zur Weiterbehandlung verbringt man die Tiere in einen separaten Raum. Dort legt man beiderseits venöse Zugänge über die Vv. auriculares laterales mit Hilfe von Venenverweilkathetern (Venflon 2 ®, 1,2mm, Ohmeda GmbH, Erlangen). Über diese wird zur Narkoseeinleitung das Barbiturat Narcobarbital (Eunarcon ®, Parke Davis, Freiburg) in Dosierungen zwischen 5 und 15mg/kg nach Wirkung verabreicht. Anschließend erfolgt die Intubation mit einem Endotrachealtubus von 6,5-8,0 mm Durchmesser (Rüschelit ®, Willy Rüscher AG, Waiblingen). Während des Transports in den OP werden die Tiere mit einem Ambubeutel manuell beatmet. Im Operationsraum schließt man die Tiere an ein Beatmungsgerät (Servoventilator 900 ®, Drägerwerke, Lübeck) an, an dem sich das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz einstellen lassen. Atemvolumen und –Frequenz werden anhand der mit dem Capnometer (Datex Ultima ®, Ohmeda, Erlangen) gemessenen expiratorischen CO₂-Werten (37-40 mm Hg) kontrolliert. Zur Anästhesieüberwachung während der OP, wird die rektale Körpertemperatur mit einem gewöhnlichen Quecksilberthermometer gemessen, sowie die Sauerstoffsättigung und die Pulsfrequenz mit einem Pulsoxymeter (Ohmeda AG, Erlangen) überwacht. Zur Aufrechterhaltung der Narkose bedient man sich des Kurzzeithypnotikums Propofol (Propofol 2% ®, Fresenius, Bad Homburg) welches intravenös über einen Infusomaten (Perfusor ® ED 1-300, Braun, Melsungen) in Dosierungen von ca. 10mg/kg/h verabreicht wird. Bei Bedarf appliziert man als Analgetikum das Opioid Fentanylhydrogencitrat (ca. 0,02 mg/kg/h i.v., Fentanyl-CuraMed®, Curamed Pharma GmbH, Karlsruhe). Während der Untersuchungen im Magnetresonanztomographen besteht die Narkose aus α -Chloralose (Sigma Chemical Company, St. Louis, USA), die zunächst als Bolus mit 80 mg/kg i.v. und anschließend mit dem Perfusor mit 25 mg/kg/h i.v. verabreicht wird. Fentanyl wird weiterhin verabreicht und zusätzlich kommt das nicht-depolarisierende Muskelrelaxans Atracuriumbesilat (0.3 bis 0.6 mg/kg alle 15 min., Atracurium-Abbott ®, Abbott Laboratories, Abbott Park, USA) zum Einsatz. Letzteres dient dazu, atembewegungsbedingte Artefakte während der MR-Aufnahmen zu verhindern. Die Narkoseüberwachung im MRT besteht aus der Beobachtung der Capnometerwerte (Atemvolumina, Beatmungsdruck, expiratorischer CO₂-Gehalt) sowie ein im Tomographen integriertes EKG. Die Messung des arteriellen Blutdrucks erfolgt

invasiv und elektronisch durch einen Katheter in der A. femoralis. Nach Beendigung der MR-Untersuchung werden die Tiere euthanasiert. Dies geschieht mit einer intravenösen Gabe von Pentobarbital (Narcoren[®], Merial, Hallbergmoos, 60 mg/kg) und einer 7.46 %igen Kaliumchloridlösung (1 M Kaliumchloridlösung[®], Delta Pharma, Boehringer Ingelheim, 20 bis 40 ml).

3.2.4 OPERATIVE VORBEREITUNG

Nach dem Transport in den OP werden die Tiere auf dem Operationstisch in Rückenlage fixiert. Zur Kanülierung der Vv. jugulares externae durchtrennt man die Haut in der Fossa jugularis und präpariert die darunterliegende Muskulatur stumpf frei. Es erfolgt die Einführung eines Katheters (Baby-Ernährungssonde, Uno[®], Maersk, Dänemark) in die Vene und die Fixierung mit einem Hautfaden (Vicryl[®], 0, Ethicon, Norderstedt). Zur Kanülierung der großen Gefäße der Hintergliedmaßen (A. und Vv. femorales), durchtrennt man die Haut längs über den Mm. vastus mediales, gracilis und pectineus. Letzterer wird freipräpariert und proximal durchtrennt, um die Gefäße schließlich freizulegen. Diese Zugänge dienen während der MR-Untersuchung zur i.v.-Applikation von Kontrastmittel und zur arteriellen Blutdruckmessung. Anschließend werden die Tiere zur Thorakotomie in die rechte Seitenlage verbracht.

Die Hautinzision zur Thorakotomie erfolgt kaudal der Trizepsmuskulatur in dorsoventraler Richtung. Danach wird stumpf in die Tiefe weiterpräpariert bis der Thorax schließlich im vierten Interkostalraum eröffnet ist. Zum Offenhalten der Operationswunde kommt der Rippenspreizer nach Sauerbruch zum Einsatz. Das Beatmungsvolumen wird danach um ca. 30% reduziert, um das Lungenvolumen zu verkleinern, damit eine bessere Sicht auf das Herz gewährleistet ist. Der noch sichtbare Teil der Lunge wird mit einer feuchten Gaze in den dorsalen Teil des Thorax abgedrängt. Das Perikard eröffnet man mit der Schere von der Spitze bis zur Basis, und achtet dabei darauf, den dort verlaufenden Nervus phrenicus nicht zu verletzen. Mit einer großen Overhold-Klemme wird das linke Herzohr an seiner Basis erfasst und dort abgeklemmt. Durch eine sehr kleine Inzision setzt man nun linksatrial einen Katheter von 1,5 mm im Durchmesser und fixiert ihn dort (Mersilene[®], Ethicon, Norderstedt). Wichtig ist, nach dem Setzen des Katheters zu überprüfen, ob dieser auch durchgängig ist. Dies geschieht durch Aspiration von arteriellem Blut des linken Vorhofs. Danach verlegt man den Katheter durch die Thoraxöffnung und fixiert ihn mit Einzelheften (Vicryl[®], 1, Ethicon,

Norderstedt) an der äußeren Haut. Der Rippenspreizer wird entfernt und die Wunde schichtweise vernäht. Das Tier wird nun von dem Beatmungsgerät getrennt und vorsichtig in einen fahrbaren Handwagen gelegt, um es zu dem MR-Untersuchungsraum zu transportieren. Für die Dauer des Transportes von ca. 2 min wird das Schwein mit dem Ambubeutel beatmet und die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung des Blutes mit dem Pulsoxymeter überwacht.

3.2.5 UNTERSUCHUNG IM MAGNETRESONANZTOMOGRAPHEN

Zur Untersuchung im MRT werden die Tiere zur besseren Fixierung in einer Plastikwanne in Rückenlage platziert und ausgebunden. Die Ventilation der Tiere erfolgt weiterhin mit reinem Sauerstoff über den Servoventilator, der sich in einem Nebenraum befindet. Dieser ist mit dem Endotrachealtubus über einen ca. 6m langen Faltenschlauch verbunden. Die MR-Aufnahmen erfolgen bei 1,5 Tesla in einem Ganzkörper-Magnetresonanztomographen (ACS NT, Phillips, Best, Niederlande). Zur Signalverstärkung werden dem Schwein kardiale Phased-Array-Oberflächenspulen auf dem Thorax angebracht, um das Herz vollständig abzudecken.



Abbildung 7: Vorbereitende Maßnahmen im Magnetresonanztomographen

Die Aufnahmen sind T1-gewichtet und EKG-getriggert. Als Sequenz wird eine k-raum-segmentierte Hybridtechnik aus Turbo-Gradienten-Echo und Echo-Planar-Imaging ausgewählt (Repetitionszeit (TR)/Echozeit(TE), 12,5/4 ms, Flipwinkel 30°, 11 Echos pro Anregung, Vorpulsintervall 200 ms, Matrix 128x96, Field of view (FOV) 230-280 mm, Schichtdicke 8mm). Vor den eigentlichen Aufnahmen erstellt man zur Orientierung eine Übersichtsaufnahme von drei Kurzachsen. Diese befinden sich im basalen, im mittleren (durch die Papillarmuskeln) und im apikalen Teil des linken Ventrikels. Pro Schicht werden insgesamt 200 dynamisch getriggerte Bilder erstellt, wobei alle 3 Kurzachsen innerhalb einer Dynamik erfasst werden. Um Artefakte durch Atembewegungen zu vermeiden, werden die Tiere für den Zeitraum der Scans, von dem Beatmungsgerät getrennt. Nach dem Erstellen von 20 Nativbildern, erfolgt über die Femoralvene unter Ruhebedingungen die Applikation von NC100150 Injection (Clariscan®, Nycomed, Amersham, Oslo) in einer Dosierung von zuerst 0,05 mg Fe/kg KGW über einen Powerinjektor bei einer Geschwindigkeit von 3ml/s. Genauso erfolgt auch die anschließende Injektion von 20ml physiologischer Kochsalzlösung zur Spülung. Diesen ersten Bolus gibt man, um bei der späteren Auswertung der Daten, eine Eingangsfunktion ohne T2*-Effekte zu erhalten. Nach ca. 70 Herzschlägen wird das gleiche Verfahren mit einer Konzentration von 0.5 mg Fe/kg durchgeführt. Nach einer Pause von ungefähr 45 min beginnt man mit den Stressaufnahmen. Zur Hyperämie der Koronararterien bedient man sich einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von Adenosin (Adrekar®, Sanofi Winthrop GmbH, München) in einer Dosierung von 500 µg/kg/min über einen Zeitraum von 10 min. Um einem Blutdruckabfall entgegenzuwirken, erfolgt 30 sec vor der Applikation des Adenosins die Infusion des α_1 -selektiven Adrenozeptor-Agonisten Phenylephrin in einer Dosierung von 3,5 bis 7 mg/kg/h i.v.. Schon 1 min vor Beendigung der Adenosin-Infusion beginnt man mit den MR-Aufnahmen. Ebenfalls zuerst in einer KM-Konzentration von 0.05 und ca. 45 min später mit 0.5 mg Fe/kg KGW. Über den kompletten Zeitraum der Aufnahmen werden EKG und arterieller Blutdruck aufgezeichnet. Simultan mit den Aufnahmen werden den Tieren linksatrial radioaktiv markierte Mikrosphären (New England Nuclear-DuPont, Boston, USA) appliziert und mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült. Die hierbei verwendeten Isotope sind Ruthenium (Ru^{103} , HWZ=39,6 d), Niobium (Nb^{95} , HWZ=35,1d) und Cerium (Ce^{141} , HWZ=32,5d). Die Mikrosphären besitzen eine Aktivität von 30 µCi pro Isotop und einen Durchmesser von ca. 15µm pro Partikel. Da es sich um mehrere radioaktive Isotope handelt, ist die Möglichkeit zur Durchführung unterschiedlicher Perfusionsmessungen gegeben. Referenzblutproben zur

Flusskalibrierung, werden aus dem Katheter der A. femoralis mit einer 50 ml Spritze entnommen und in Plastikröhrchen gefüllt

Nach dem Ende der letzten Stressaufnahmen werden die Tiere schmerzlos durch intravenöse Injektion von Pentobarbital und KCl-Lösung euthanasiert.

Anschließend entnimmt man das Herz und zerlegt den linken Ventrikel in drei Scheiben zu je 10 mm Schichtdicke. Diese Scheiben werden in je 6 gleiche Segmente, beginnend am anterioren Sulcus interventricularis, zerlegt. Die Segmente unterteilt man in epi- und endokardiale Proben von 1 bis 2g und gibt jede in ein separates Reagenzglas. Man achtet dabei darauf, dass die Myokardpräparate auf dem Boden der Gefäße liegen und fixiert sie noch zusätzlich vor dem Verschluss der Gläser mit Watte. Die Radioaktivität der Myokardsegmente und der Blutproben wird nun mit einem Gamma Wellcounter (Modell 5912, Packard Instruments, Downers Grove, USA) gemessen und zur Berechnung des myokardialen Blutflusses in ml/g/min herangezogen. Die erhaltenen Werte unter Hyperämie-Bedingungen werden anschließend durch die Flusswerte unter Ruhebedingungen dividiert, um so die Perfusionsreserve zu ermitteln.

3.2.6 COMPUTERGESTÜTZTE ANALYSE DER MR-BILDER

Die während der MR-Aufnahmen gewonnenen Daten werden auf eine UNIX-Workstation überspielt und dort bearbeitet. Mit dem Computerprogramm MRI-MASS® (Medis, Leiden, Niederlande) kann der Kontrastmittelbolus von NC100150 bei seiner Passage von dem rechten Ventrikel über die Lunge in den linken Ventrikel verfolgt werden. Dieser stellt sich aufgrund der T1-gewichteten Aufnahmen und der positiven Verstärkung des Kontrastmittels heller als das umliegende Gewebe dar. Um die Eingangsfunktion zu bestimmen, wird nun eine benutzerdefinierte Region-of-interest (ROI) in das Zentrum des linken Ventrikels gelegt und in die folgenden Bilder weiterkopiert. Es ist hierbei wichtig, dass sich keine Teile des Myokards oder epikardiales Fettgewebe darin befinden, um sicher zu gehen, dass nur die kontrastverstärkte Signalintensität des Blutes erfasst wird. Teilweise sind manuelle Korrekturen einzelner Bilder nötig, da Positionsunterschiede aufgrund von Atembewegungen und Arrhythmien vorliegen. Ebenso werden linksventrikuläre epi- und endokardiale Konturen gezeichnet, um die Signalintensitäten des Myokards zu generieren. Bei diesem Schritt ist es im Gegensatz zur Eingangsfunktionsbestimmung wichtig, nicht mit dem ROI in den linken

Blood pool zu gelangen. Auch hier sind Korrekturen einzelner Bilder notwendig. Zusätzlich werden die Myokardkonturen in sechs equianguläre Segmente unterteilt, beginnend vom Ansatz des rechten Ventrikels an der linksventrikulären Vorderwand, und im Uhrzeigersinn nummeriert (S1-S6). Die somit erhaltenen Daten konvertiert man zur Weiterbearbeitung in Excel ® (Microsoft ,USA). Analysiert werden hier die Myokard-Kurven mit der Dosierung 0.5 mg Fe/kg und die Signalintensitätskurven des Blutes im linken Ventrikel bei 0.05 und 0.5 mg Fe/kg.

Mit den ermittelten Werten erzeugt man in einem zweidimensionalen Koordinatensystem die Signalintensitäts-/ Zeit-Kurven sowohl für Blut als auch für das Myokard, wobei die Signalintensität in arbiträren Einheiten als Ordinate und die Zeit in ms als Abszisse aufgetragen werden. Aus den so erhaltenen Graphiken werden folgende Parameter bestimmt (siehe Abb. 8):

1. $Slope_{max}$: definiert als die maximale Steigung der Signalintensitätszunahme des Myokards während der ersten Kreislaufpassage des Kontrastmittels bestimmt durch eine lineare Anpassung
2. $Slope_{med}$: definiert als die mittlere der Steigung der Signalintensitätszunahme des Myokards während der ersten Passage des Kontrastmittels bestimmt durch eine lineare Anpassung
3. SI_{max} : definiert als der maximale Signalintensitätswert des Myokards während der ersten Passage des Kontrastmittels
4. SI_{basal} : definiert als der Mittelwert der Signalintensität des Myokards vor dem Beginn der Kontrastierung
5. $Time_{Myo}$: definiert als die Zeit bis zur Kontrastierung des Myokards
6. $Time_{SI_{max}}$: definiert als die Zeit bis die maximale Signalintensität des Myokards erreicht ist
7. TTP (time to peak): definiert als die Zeit zwischen dem Beginn der Kontrastierung des Blutes im linken Ventrikel und der maximalen Signalintensität im Myokard
8. TTS (time to start): definiert als die Zeit zwischen dem Beginn der Kontrastierung des Blutes im linken Ventrikel und der des Myokards
9. STP (start to peak): definiert als die Zeit zwischen dem Beginn der Kontrastierung des Myokards und dem Erreichen der maximalen Signalintensität
10. $time_{LV}$: definiert als die Zeit bis zur Ankunft des Kontrastmittels im linken Ventrikel

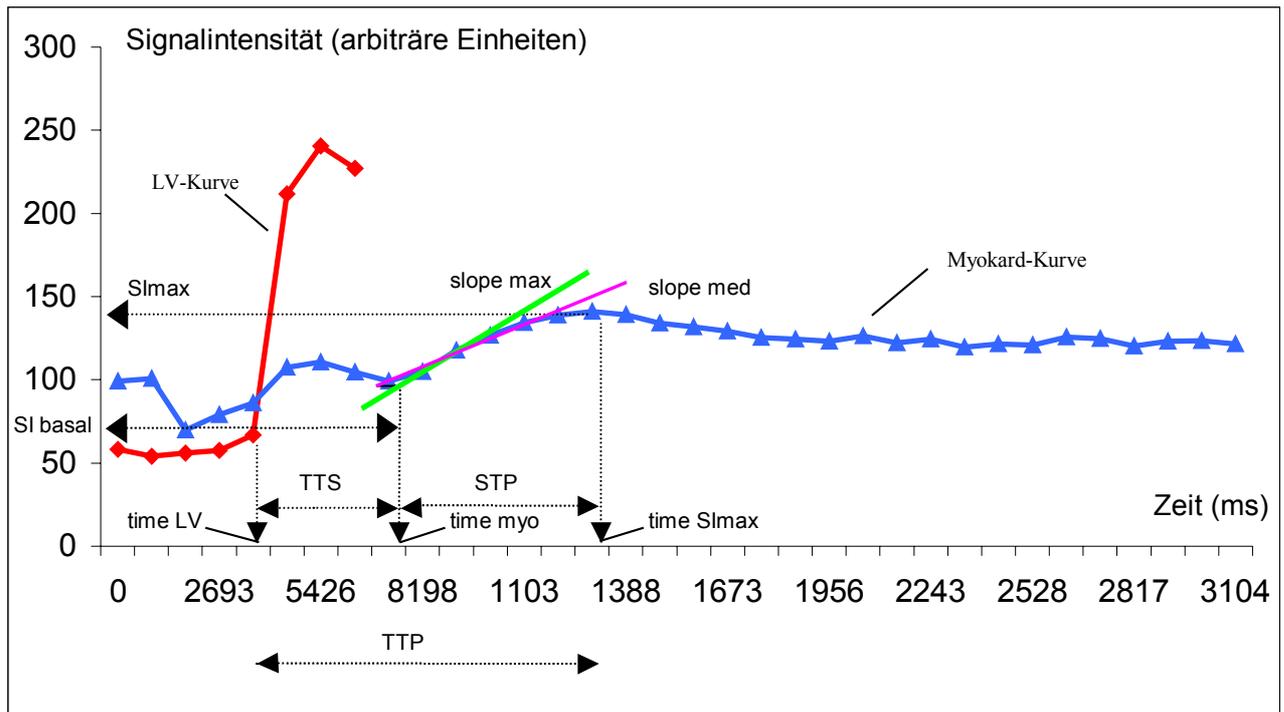


Abbildung 8: Auswertungsschema einer MR-Perfusions-Myokardkurve; LV- Kurve = Signalintensitätskurve-Kurve des Blutes im linken Ventrikels, SI_{max} = maximale Signalintensität, $slopemax$ = maximale Steigung, $slopemed$ = mittlere Steigung, SI_{basal} = basale Signalintensität, $time_{LV}$ = Zeit bis zur Ankunft des Kontrastmittels im linken Ventrikel, TTS = time to start, STP = start to peak, $time_{myo}$ = Zeit bis zur Ankunft des Kontrastmittels im Myokard, $time_{SI_{max}}$ = Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität, TTP = time to peak

Aus den so bestimmten Werten, berechnet man folgendermaßen weiter:

- um die wahre maximale Signalintensität (SI_{max}) zu bestimmen, wird die basale Signalintensität von der bestimmten SI_{max} abgezogen;
- die myokardialen Parameter TTP , TTS und STP berechnen sich wie folgend:

$$TTP = time_{SI_{max}} - time_{LV}, \quad TTS = time_{myo} - time_{LV} \quad \text{und} \quad STP = time_{SI_{max}} - time_{myo}.$$

Um aus diesen Parametern die myokardialen Perfusionsreserve-Indices (MPRIs) zu bestimmen, werden die jeweiligen myokardialen Werte unter Hyperämie- durch die entsprechenden Werte unter Ruhebedingungen dividiert. Da die myokardialen Parameter TTP , TTS und STP unter Stressbedingungen niedriger als unter Ruhebedingungen sind, bedient man sich hier der Kehrwerte ihrer MPRIs, um Perfusionsreservewerte ≤ 1 zu erhalten. Zur Korrektur der Parameter auf verschiedene hämodynamische Zustände werden alle myokardialen MPRIs mit den entsprechenden Werten der Blut-SI-Kurve des linken Ventrikels normalisiert und als relative Werte angegeben. Diese Methode kompensiert die Veränderungen der Inputfunktion, welche durch den Einfluss von Adenosin auf die Herzfrequenz und die systemische Zirkulation zustande kommt.

Beispiel :

$$\text{MPRI}_{(\text{SI max})} = \frac{\text{SI max}_{(\text{Myokard}) \text{ Stress}} / \text{SI max}_{(\text{linker Ventrikel}) \text{ Stress}}}{\text{SI max}_{(\text{Myokard}) \text{ Ruhe}} / \text{SI max}_{(\text{linker Ventrikel}) \text{ Ruhe}}}$$

Die so errechneten Werte vergleicht man anschließend mit denen der Mikrosphärentechnik, um Aussagen über deren Verwendungsfähigkeit zur Perfusionsreservebestimmung zu treffen.

3.2.7 STATISTISCHE ANALYSE

Von allen Werten der MPRI und der durch die Mikrosphären bestimmte myokardiale Blutfluss werden die Mittelwerte (MW) \pm mit den Standardabweichungen (SD) angegeben. Die MPRI und myokardialen Up-slopes werden in Korrelation zu den Mikrosphärenwerten gesetzt und eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Zum Vergleich der Ruhe- und Hyperämiewerte der Mikrosphären wird ein einseitiger gepaarter Student's t-test verwendet.

3.3 ERGEBNISSE

3.3.1 MIKROSPHÄRENMESSUNG

Die Ergebnisse der Flussmessungen in ml Blut/g Myokard/min sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Ausgewertet wurden 5 Schweine (n = 5) bzw. 30 Myokardsegmente. Abbildung 9 zeigt die Perfusionsreserve aus den ermittelten Daten. Ruhe- und Stress-Werte unterscheiden sich signifikant (P<0.0001). Die Spannweite beträgt 0.60 bis 1.38 ml/g/min unter Ruhe- und 1.39 bis 5.96 ml/g/min unter Stressbedingungen. Deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Segmenten sind nicht festzustellen. Bei einem Versuchstier ist die Bestimmung des Stress-Flusses aufgrund technischer Probleme nicht möglich.

Segment	Fluss Ruhe ml/g/min	Fluss Stress ml/g/min	Perfusionsreserve
S1	1.13 ± 0.25	3.69 ± 1.79	3.63 ± 2.59
S2	1.00 ± 0.25	3.14 ± 1.52	3.56 ± 1.78
S3	0.84 ± 0.34	2.86 ± 1.84	3.95 ± 2.13
S4	0.99 ± 0.27	3.06 ± 1.59	3.56 ± 1.98
S5	1.04 ± 0.22	3.38 ± 1.74	3.61 ± 2.51
S6	1.12 ± 0.24	3.55 ± 1.87	3.53 ± 2.13
Global	1.02 ± 0.26	3.30 ± 1.56	3.64 ± 2.07

Tabelle 4: Ergebnisse der Mikrosphärenmessung als Mittelwerte ± SD; S1-S6=Myokardsegmente 1-6, Flussmessung Ruhe bei n=5, Flussmessung Stress und Perfusionsreserve bei n=4, Perfusionsreserve = Fluss unter Stress / Fluss Ruhe

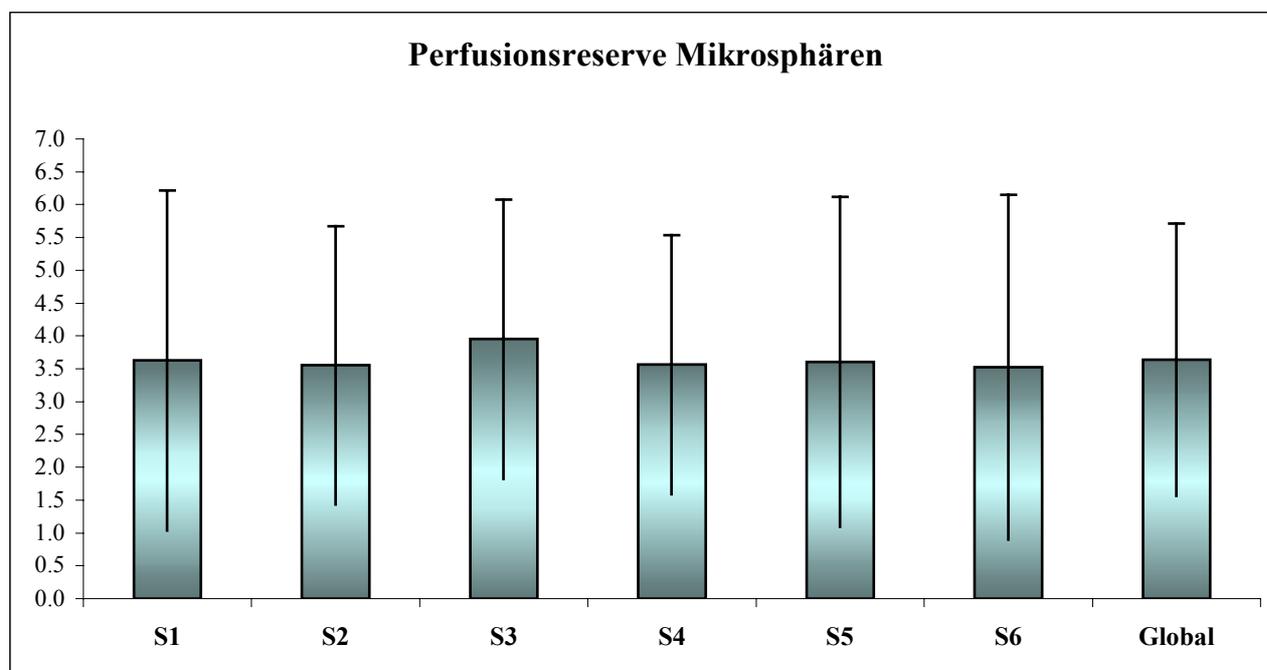


Abbildung 9: Balkendiagramm mit Abweichungsbalken = SD der mit der Mikrosphärentechnik ermittelten Perfusionsreserve; S1-S6 = Myokardsegmente 1-6

3.3.2 MRT-MESSUNG

3.3.2.1 LV-WERTE

Aus den MR-Daten der Blut-Signalintensität des linken Ventrikels werden die Parameter maximale Signalintensität (SI_{\max}), die maximale Anstiegssteilheit der Kurve ($Slope_{\max}$) und die mittlere Anstiegssteilheit der Kurve ($Slope_{\text{med}}$) bestimmt. Die Stress-Werte sind höher als die Ruhe-Werte. Höhere Werte bei allen drei Parametern lassen sich mit der Konzentration von 0.5 mg Fe/kg im Vergleich zu 0.05 mg Fe/kg erzielen. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm SD in Tabelle 5 zusammengefasst.

Parameter	0.05	0.5
SI_{\max}		
Ruhe	187 \pm 175	312 \pm 197
Stress	146 \pm 47	427 \pm 79
$Slope_{\max}$		
Ruhe	0.07 \pm 0.02	0.16 \pm 0.04
Stress	0.09 \pm 0.10	0.22 \pm 0.10
$Slope_{\text{med}}$		
Ruhe	0.04 \pm 0.02	0.05 \pm 0.02
Stress	0.06 \pm 0.02	0.08 \pm 0.03

Tabelle 5: Mittelwerte \pm SD der MRT bestimmten linksventrikulären Parameter (n = 5); 0.05 und 0.5 = Konzentrationen von NC100150 in mg Fe/kg KGW; SI_{\max} = maximale Signalintensität (arbiträre Einheiten), $Slope_{\text{med}}$ = mittlere Anstiegssteilheit, $Slope_{\max}$ = maximale Anstiegssteilheit

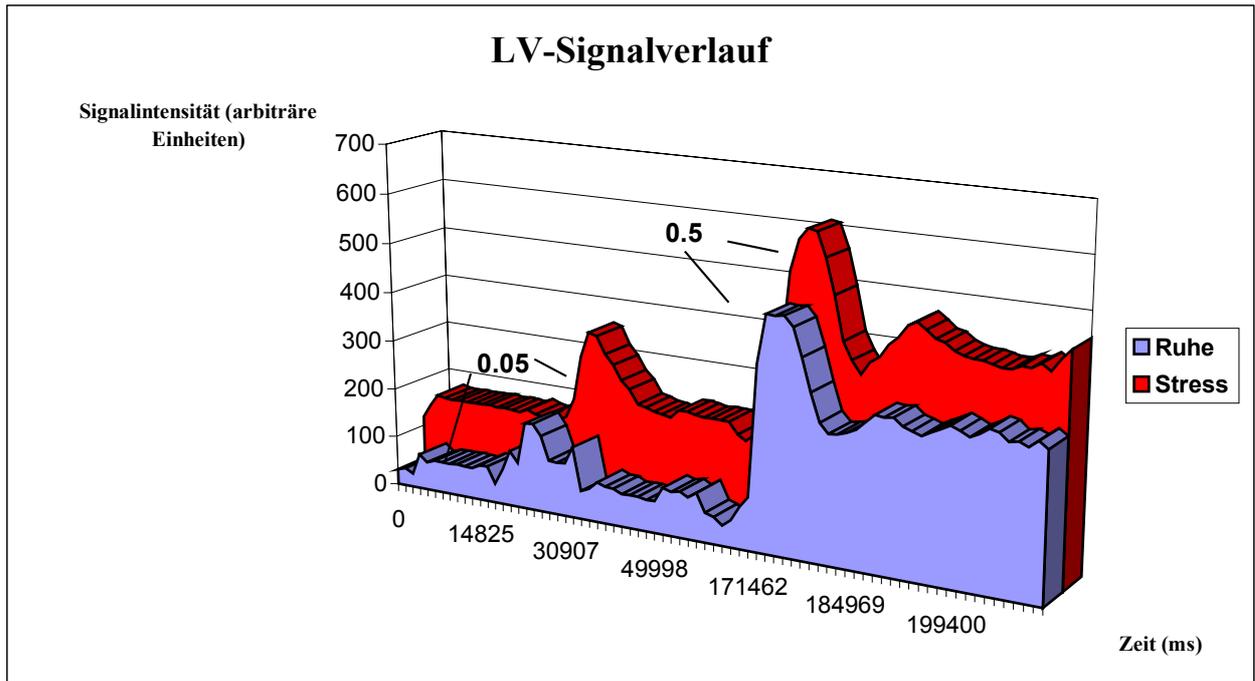


Abbildung 10: Darstellung des MR-Signalverlaufs des Blutes innerhalb des linken Ventrikels in einer Sequenz; abgebildet sind die Signalverläufe mit beiden Konzentrationen (0.05 und 0.5 mg Fe/kg KGW) unter Ruhe-(blau) und Stressbedingungen (rot).

3.3.2.2 MYOKARDIALE WERTE

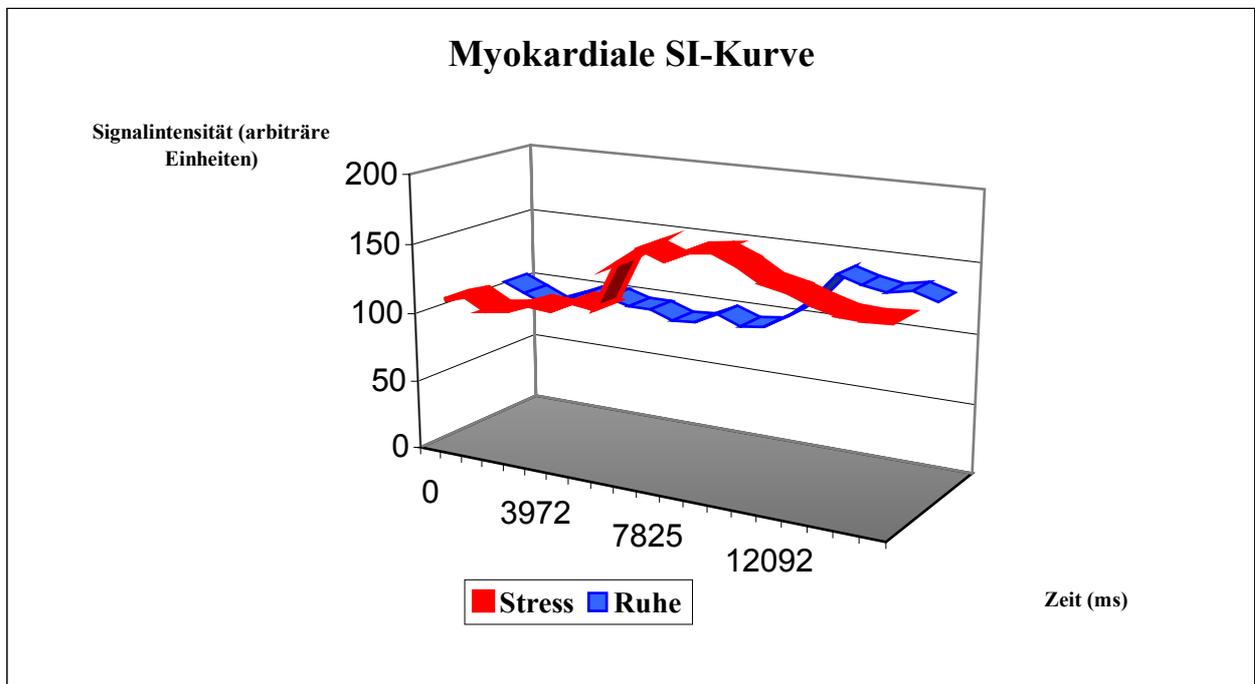


Abbildung 11: Beispiel einer SI-/Zeit-Kurve in 3D-Ansicht des gleichen myokardialen Segments unter Stress- und Ruhebedingungen; zu beachten ist hierbei die unter Stress gemessene höhere Anstiegssteilheit, die höhere maximale Signalintensität und die verkürzte Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die aus den Myokard-Kurven bestimmten Werte (aus 30 Myokard-Segmenten bei $n = 5$) unter Ruhe- und Stressbedingungen, sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) in Tabelle 5 und 6 zusammengefasst. Deutlich höhere Werte zeigen sich bei der maximalen Signalintensität (SI_{max}) und dem $Slope_{med}$ unter Hyperämie- als unter Ruhebedingungen. Weniger auffallende Unterschiede können global gesehen mit dem $Slope_{max}$ ermittelt werden. Unter Stressbedingungen zeigt sich, dass die Zeit, bis die maximale Signalintensität im Myokard nach dem Beginn der Kontrastierung im linken Ventrikel (TTP) generell kürzer, als unter Ruhebedingungen ist. Das Gleiche konnte auch für die Parameter TTS und STP beobachtet werden. Segmentale Unterschiede sind nicht auffällig.

Segment	SI_{max} Ruhe	SI_{max} Stress	$Slope_{max}$ Ruhe	$Slope_{max}$ Stress	$Slope_{med}$ Ruhe	$Slope_{med}$ Stress
S1	55 \pm 37	81 \pm 28	0.022 \pm 0.011	0.036 \pm 0.021	0.012 \pm 0.005	0.024 \pm 0.010
S2	55 \pm 24	74 \pm 34	0.033 \pm 0.025	0.057 \pm 0.034	0.010 \pm 0.003	0.022 \pm 0.012
S3	53 \pm 22	53 \pm 17	0.021 \pm 0.006	0.031 \pm 0.010	0.014 \pm 0.006	0.019 \pm 0.008
S4	68 \pm 18	95 \pm 34	0.031 \pm 0.017	0.048 \pm 0.019	0.014 \pm 0.006	0.026 \pm 0.008
S5	42 \pm 23	67 \pm 24	0.031 \pm 0.004	0.038 \pm 0.021	0.010 \pm 0.003	0.019 \pm 0.007
S6	44 \pm 20	51 \pm 14	0.017 \pm 0.004	0.027 \pm 0.010	0.009 \pm 0.003	0.015 \pm 0.010
Global	54 \pm 24	70 \pm 29	0.023 \pm 0.014	0.021 \pm 0.022	0.012 \pm 0.004	0.021 \pm 0.009

Tabelle 6: Mittelwerte \pm SD der myokardialen Parameter SI_{max} = maximale Signalintensität (arbiträre Einheiten), $Slope_{max}$ = maximale Steigung und $Slope_{med}$ = mittlere Steigung unter Ruhe- und Stressbedingungen ($n = 5$); S1-S6 = Myokardsegmente 1-6

Segment	TTP Ruhe	TTP Stress	TTS Ruhe	TTS Stress	STP Ruhe	STP Stress
S1	10566 \pm 3525	6055 \pm 1968	2489 \pm 718	2135 \pm 910	8077 \pm 3790	3920 \pm 1240
S2	11246 \pm 2834	6063 \pm 1382	3291 \pm 1043	2202 \pm 1069	7955 \pm 3102	3861 \pm 1956
S3	10102 \pm 2435	6315 \pm 1382	3618 \pm 1683	2202 \pm 1069	6484 \pm 2910	4113 \pm 1184
S4	10132 \pm 2836	5568 \pm 1735	3291 \pm 1043	2001 \pm 652	6840 \pm 2918	3566 \pm 1533
S5	9897 \pm 2838	5985 \pm 1500	3429 \pm 871	2001 \pm 652	6469 \pm 2694	4227 \pm 1569
S6	10177 \pm 2241	6055 \pm 1968	3291 \pm 1043	2001 \pm 652	6885 \pm 2493	4392 \pm 1242
Global	10353 \pm 2599	6007 \pm 1662	3235 \pm 1070	2091 \pm 784	7118 \pm 2820	3957 \pm 1438

Tabelle 7: Mittelwerte \pm SD der myokardialen Parameter TTP = time to peak, TTS = time to start und STP = start to peak in ms ($n = 5$); S1-S6 = Myokardsegment 1-6

3.3.2.3 MYOKARDIALE PERFUSIONS RESERVE INDICES (MPRI)

Aus allen 30 myokardialen Segmenten ($n = 5$) kann die Perfusionsreserve berechnet werden. Die MR-Perfusionsreserven ohne Normalisierung und mit der Normalisierung durch die LV-Werte bei 0.05 und 0.5 mg Fe/kg, sind in den Tabellen 7 bis 9 zusammengefasst. Zur Veranschaulichung der unterschiedlichen Perfusionsreserven dient Abbildung 12.

Die MPRI ohne Normalisierung zeigen eine allgemein bessere Einschätzung der Perfusionsreserve als diejenigen mit Normalisierung.

Segment	SI _{max}	Slope _{max}	Slope _{med}	1/TTP	1/TTS	1/STP
S1	2.49 ± 2.57	1.68 ± 0.48	2.35 ± 1.39	1.97 ± 0.84	1.40 ± 0.87	2.26 ± 1.33
S2	1.78 ± 1.68	2.03 ± 0.90	2.24 ± 1.17	1.74 ± 0.83	1.68 ± 0.79	2.31 ± 0.98
S3	1.11 ± 1.02	1.44 ± 0.59	1.39 ± 0.11	1.60 ± 0.18	1.88 ± 1.22	1.47 ± 0.42
S4	1.46 ± 0.72	1.88 ± 1.23	2.09 ± 1.09	1.90 ± 0.94	1.74 ± 0.72	2.20 ± 1.24
S5	1.99 ± 1.47	2.40 ± 1.03	1.96 ± 0.86	1.65 ± 0.25	1.82 ± 0.67	1.53 ± 0.40
S6	1.86 ± 2.12	1.65 ± 0.58	1.67 ± 1.10	1.86 ± 0.80	1.67 ± 0.72	1.97 ± 0.95
Global	1.78 ± 1.60	1.85 ± 0.81	1.95 ± 1.00	1.85 ± 0.70	1.71 ± 0.79	1.97 ± 0.93

Tabelle 8: Mittelwerte ± SD der ohne Normalisierung berechneten MPRI; S1-S6 = Myokardsegment 1-6, SI_{max} = maximale Signalintensität, Slope_{max} = maximale Anstiegssteilheit, Slope_{med} = mittlere Anstiegssteilheit, 1/TTP = 1/time to peak, 1/TTS = 1/time to start, 1/STP = 1/start to peak

Segment	SI _{max}	Slope _{max}	Slope _{med}	1/TTP	1/TTS	1/STP
S1	2.51 ± 1.85	1.50 ± 0.71	1.63 ± 1.08	1.26 ± 0.55	0.95 ± 0.49	1.42 ± 0.61
S2	1.83 ± 1.39	1.81 ± 1.02	1.56 ± 0.88	1.34 ± 0.57	1.09 ± 0.50	1.57 ± 0.76
S3	1.35 ± 1.24	1.26 ± 0.48	0.93 ± 0.25	1.08 ± 0.30	1.22 ± 0.76	1.21 ± 0.55
S4	2.52 ± 3.40	1.58 ± 0.99	1.36 ± 0.64	1.31 ± 0.59	1.15 ± 0.48	1.43 ± 0.74
S5	3.27 ± 4.32	1.87 ± 0.55	1.27 ± 0.54	1.11 ± 0.33	1.19 ± 0.43	0.88 ± 0.40
S6	2.31 ± 2.43	1.45 ± 0.65	1.12 ± 0.72	1.23 ± 0.52	1.15 ± 0.48	1.28 ± 0.57
Global	2.30 ± 2.51	1.58 ± 0.72	1.31 ± 0.71	1.22 ± 0.46	1.13 ± 0.51	1.30 ± 0.59

Tabelle 9: Mittelwerte ± SD der mit 0.05 mg Fe/kg normalisierten MPRI; S1-S6 = Myokardsegment 1-6, SI_{max} = maximale Signalintensität, Slope_{max} = maximale Anstiegssteilheit, Slope_{med} = mittlere Anstiegssteilheit, 1/TTP = 1/time to peak, 1/TTS = 1/time to start, 1/STP = 1/start to peak

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Segment	SI _{max}	Slope _{max}	Slope _{med}	1/TTP	1/TTS	1/STP
S1	1.84 ± 1.33	0.99 ± 0.34	1.69 ± 1.39	1.17 ± 0.63	0.92 ± 0.70	1.30 ± 0.64
S2	1.25 ± 0.84	1.24 ± 0.70	1.55 ± 1.12	1.33 ± 0.78	1.10 ± 0.68	1.57 ± 1.03
S3	0.85 ± 0.43	0.86 ± 0.29	0.90 ± 0.37	1.03 ± 0.39	1.24 ± 0.97	1.02 ± 0.62
S4	1.62 ± 1.03	1.36 ± 0.52	1.34 ± 0.83	1.05 ± 0.40	1.19 ± 0.65	0.98 ± 0.49
S5	1.62 ± 1.03	1.36 ± 0.52	1.34 ± 0.83	1.05 ± 0.40	1.19 ± 0.65	0.98 ± 0.49
S6	1.38 ± 1.06	0.98 ± 0.42	1.16 ± 0.93	1.17 ± 0.65	1.16 ± 0.69	1.20 ± 0.67
Global	1.37 ± 0.92	1.08 ± 0.47	1.33 ± 0.92	1.17 ± 0.57	1.13 ± 0.68	1.24 ± 0.71

Tabelle 10: Mittelwerte ± SD der mit 0.5 mg Fe/kg normalisierten MPRI; S1-S6 = Myokardsegment 1-6, SI_{max} = maximale Signalintensität, Slope_{max} = maximale Anstiegssteilheit, Slope_{med} = mittlere Anstiegssteilheit, 1/TTP = 1/time to peak, 1/TTS = 1/time to start, 1/STP = 1/start to peak

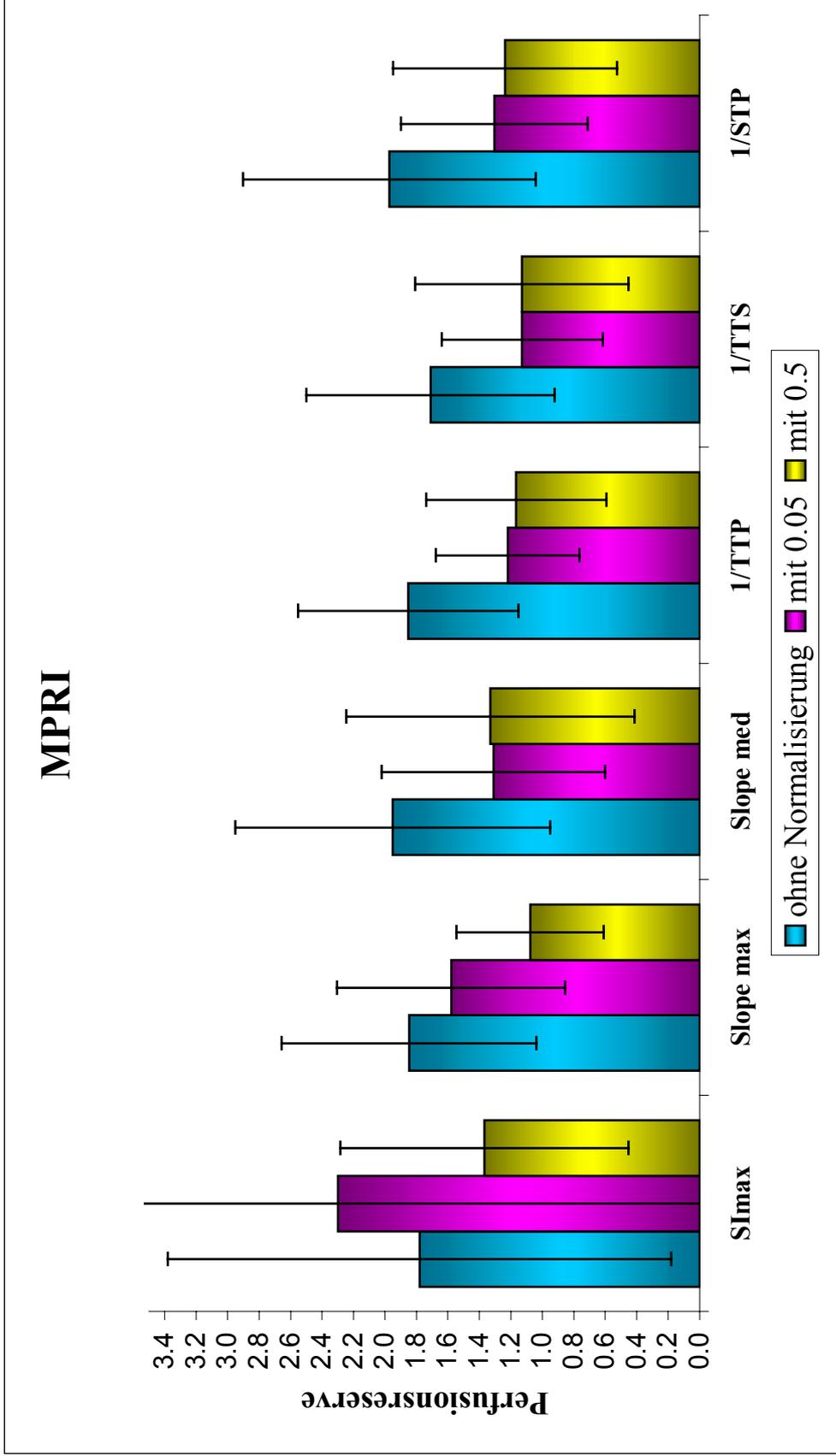


Abbildung 12: Säulendiagramm mit Standardabweichungsbalken = SD der ohne und mit 0.05 und 0.5 mg Fe/kg normalisierten MR-Perfusionsreserve;

MPRI=myokardiale Perfusionsreserve Indices, SI_{max}=maximale Signalintensität, Slope_{max}=maximale Anstiegssteilheit, Slope_{med}=mittlere Anstiegssteilheit, 1/TTP=1/time to peak, 1/TTS=1/STP=1/start to peak

3.3.3 VERGLEICH VON MIKROSPHÄREN UND MRT-DATEN

Alle myokardialen Parameter und die MPRI werden in Korrelation zu den entsprechenden mit der Mikrosphärentechnik ermittelten Werten gesetzt. Die Ergebnisse der Korrelationskoeffizienten, sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Zur graphischen Veranschaulichung der Regressionsanalyse der MPRI mit der Mikrosphärenmessung dienen die Abbildungen 13 bis 18.

Alle Werte der myokardialen Parameter $Slope_{max}$ und $Slope_{med}$ werden mit dem Fluss der Mikrosphärenmessung verglichen, da es sich bei diesen Parametern um die in der Literatur am häufigsten verwendeten handelt. Die Ergebnisse der Regressionsanalysen zeigen die Abbildungen 19-21.

MPRI		SI_{max}	Slope_{max}	Slope_{med}	1/TTP	1/TTS	1/STP
ohne Normalisierung		r = -0.38	r = 0.52	r = 0.71	r = 0.63	r = 0.93	r = 0.35
mit 0.05 mg Fe/kg		r = -0.41	r = 0.35	r = 0.55	r = 0.60	r = 0.84	r = 0.30
mit 0.5 mg Fe/kg		r = -0.75	r = 0.01	r = 0.56	r = 0.66	r = 0.83	r = 0.45
MYOKARDIALE PARAMETER							
ohne Normalisierung		r = 0.18	r = 0.54	r = 0.82	r = 0.78	r = 0.73	r = 0.63
mit 0.05 mg Fe/kg		r = 0.15	r = 0.61	r = 0.38	r = 0.15	r = 0.09	r = 0.14
mit 0.5 mg Fe/kg		r = -0.24	r = -0.01	r = 0.05	r = -0.37	r = -0.47	r = -0.65

Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten r der myokardialen Parameter und Perfusionsreserve Indices (MPRI) mit der Mikrosphärentechnik; SI_{max} =maximale Signalintensität, Slope_{max} =maximale Anstiegssteilheit, Slope_{med} =mittlere Anstiegssteilheit, 1/TTP=1/time to peak, 1/TTS=1/time to start, 1/STP=1/start to peak

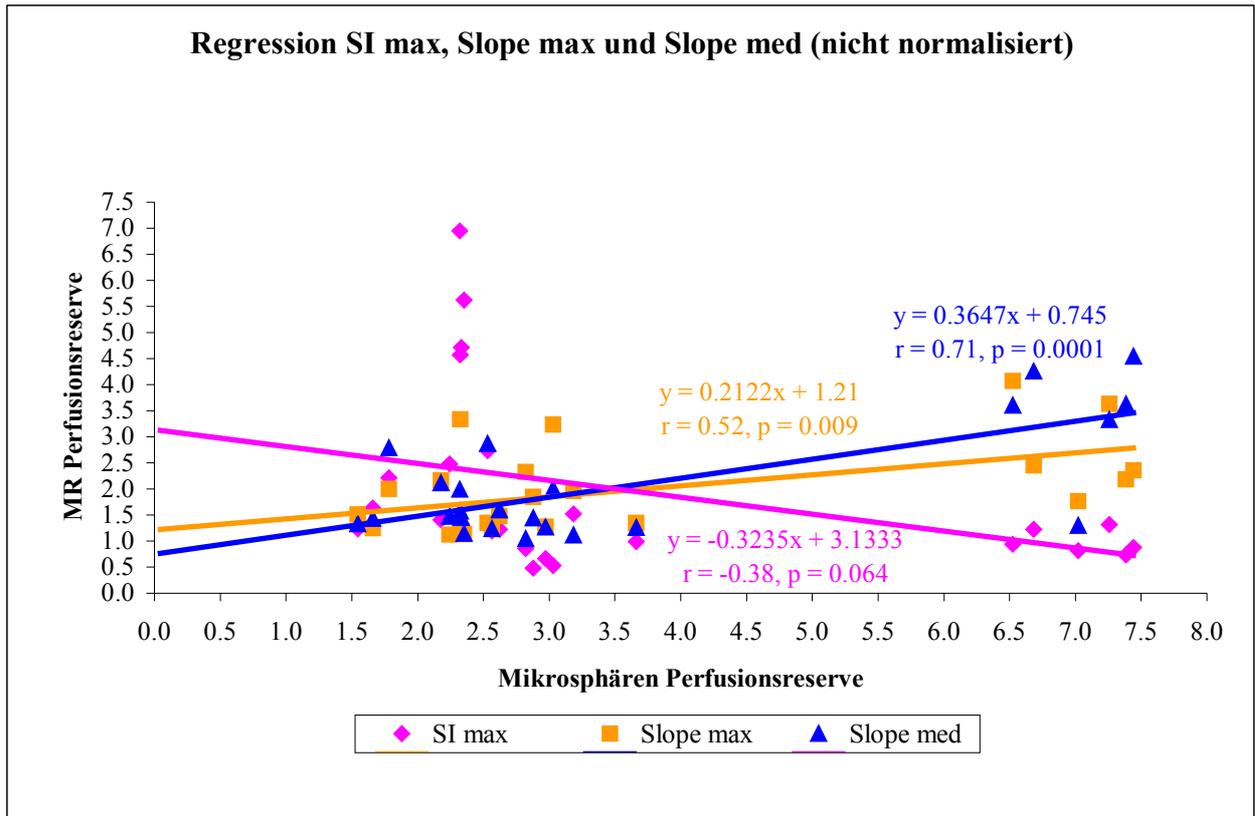


Abbildung 13: Regressionsanalyse der nicht normalisierten MPRI SI_{max} (maximale Signalintensität), $Slope_{max}$ (maximale Steigung) und $Slope_{med}$ (mittlere Steigung); Gleichung = Formel der Regressionsgeraden, r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau

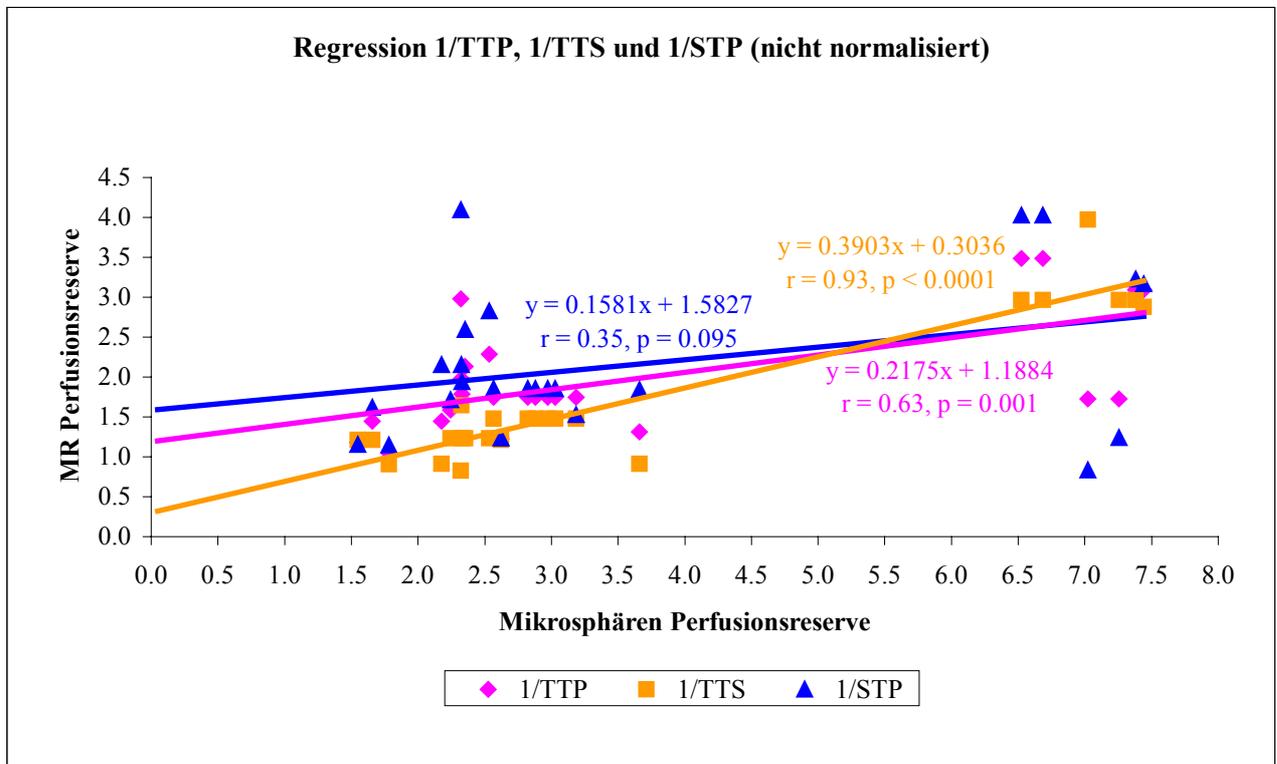


Abbildung 14: Regressionsanalyse der nicht normalisierten MPRI 1/TTP (1/time to peak), 1/TTS (1/time to start) und 1/STP (1/start to peak); Gleichung = Formel der Regressionsgeraden, r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

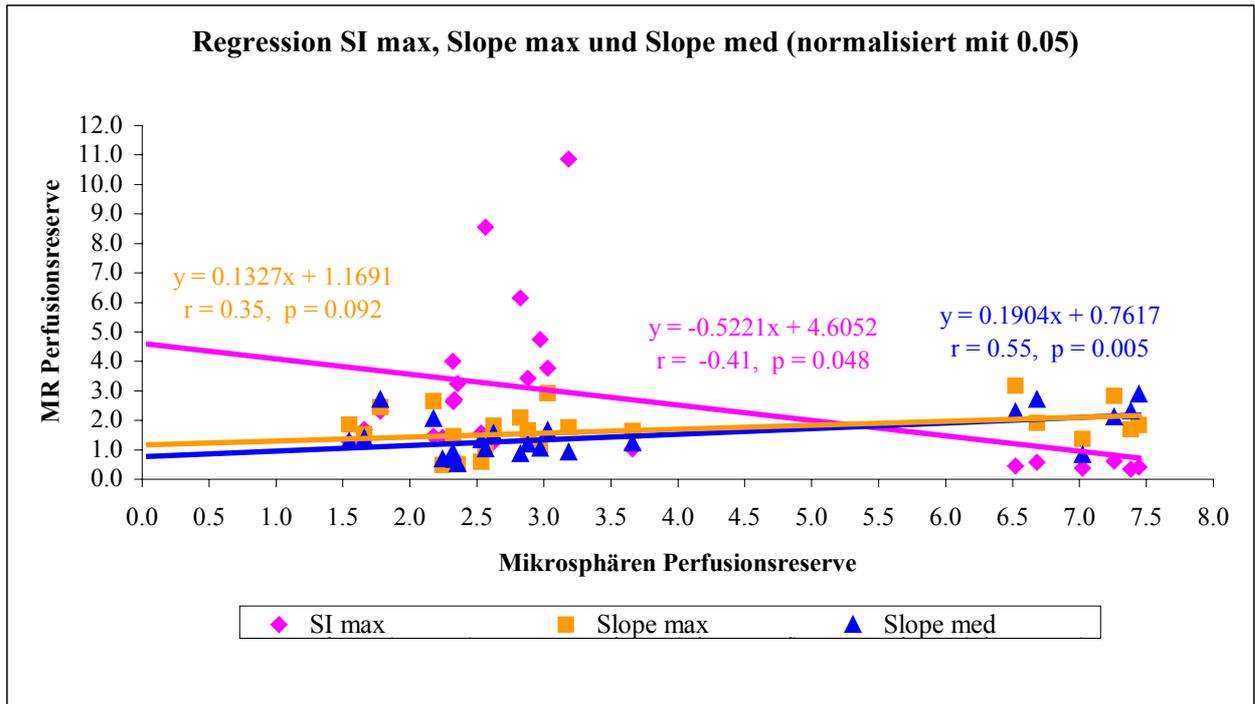


Abbildung 15: Regressionsanalyse der mit 0.05 mg Fe/kg normalisierten MPRI SI_{max} (maximale Signalintensität), $Slope_{max}$ (maximale Steigung) und $Slope_{med}$ (mittlere Steigung); Gleichung = Formel der Regressionsgeraden, r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau

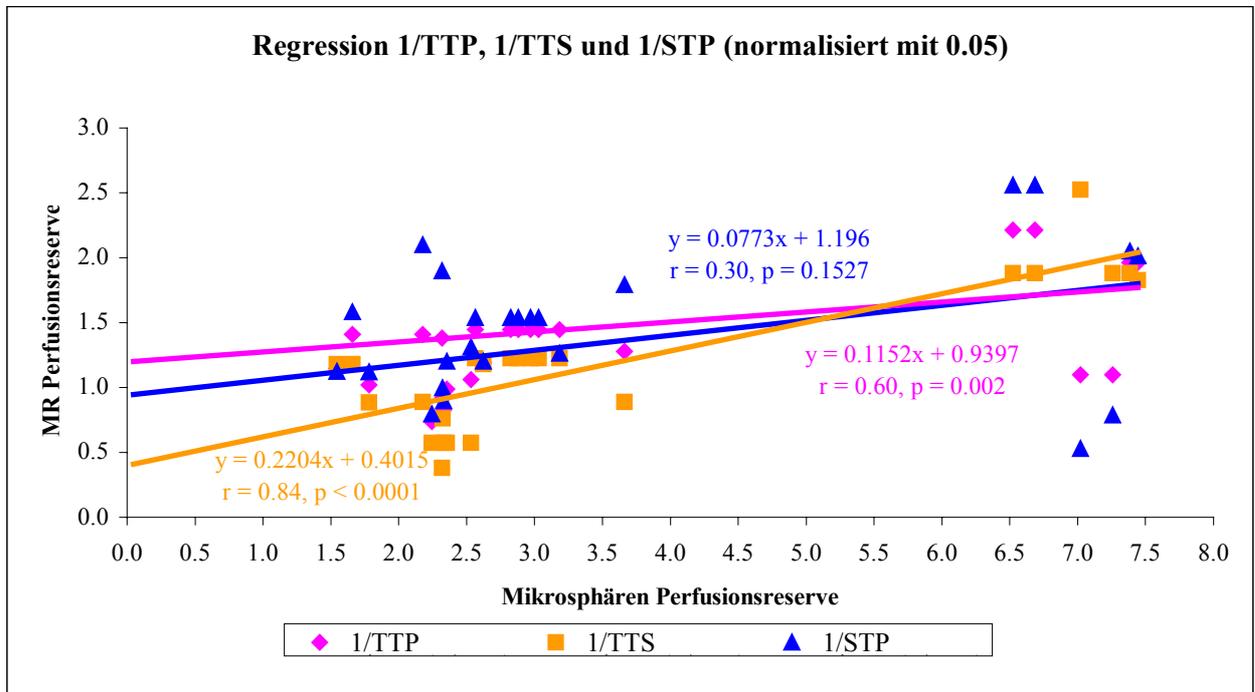


Abbildung 16: Regressionsanalyse der mit 0.05 mg Fe/kg normalisierten MPRI 1/TTP (1/time to peak), 1/TTS (1/time to start) und 1/STP (1/start to peak); Gleichung = Formel der Regressionsgeraden, r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

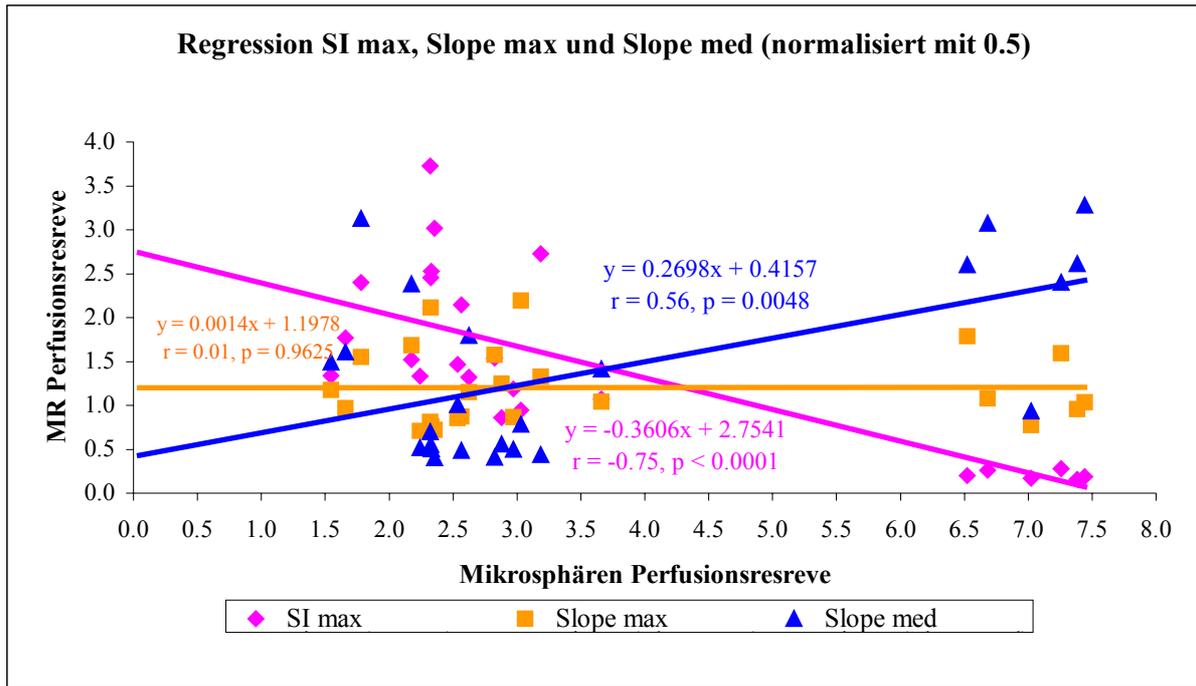


Abbildung 17: Regressionsanalyse der mit 0.5 mg Fe/kg normalisierten MPRI SI_{max} (maximale Signalintensität), $Slope_{max}$ (maximale Steigung) und $Slope_{med}$ (mittlere Steigung); Gleichung = Formel der Regressionsgeraden, r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau

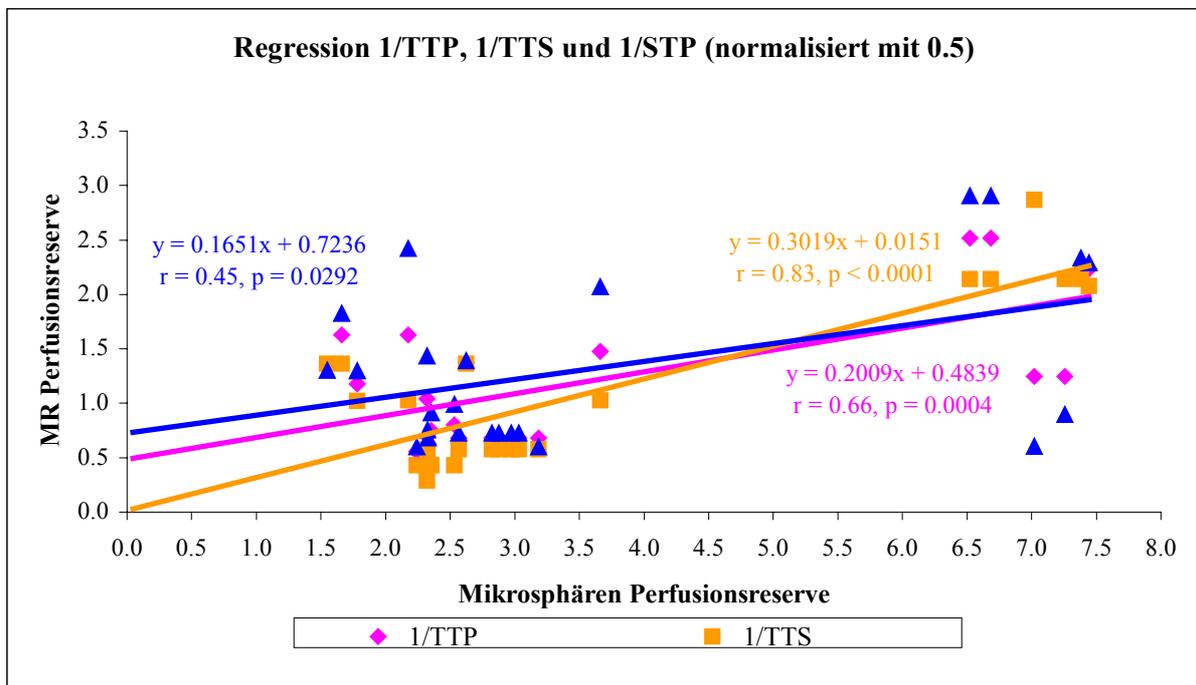


Abbildung 18: Regressionsanalyse der mit 0.5 mg Fe/kg normalisierten MPRI 1/TTP (1/time to peak), 1/TTS (1/time to start) und 1/STP (1/start to peak); Gleichung = Formel der Regressionsgeraden, r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

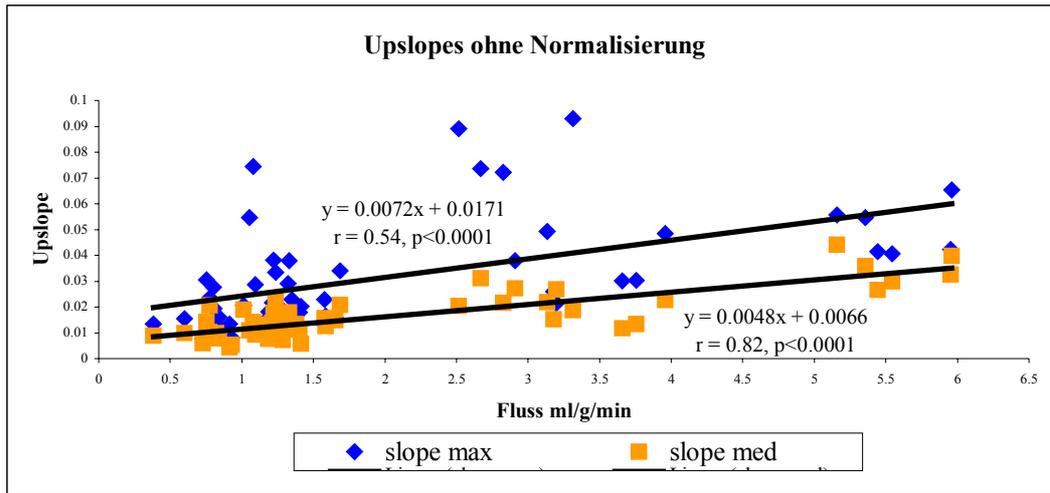


Abbildung 19: Regression aller Upslopes ohne Normalisierung mit dem Mikrosphärenfluss; Slope_{max} = maximale Steigung, Slope_{med} = mittlere Steigung

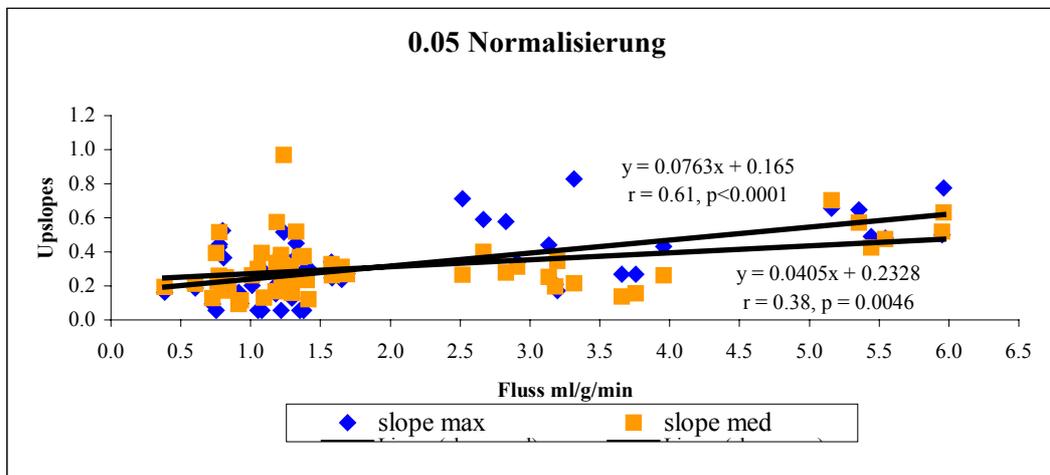


Abbildung 20: Regression aller Upslopes mit 0.05 mg Fe Normalisierung mit dem Mikrosphärenfluss; Slope_{max} = maximale Steigung, Slope_{med} = mittlere Steigung

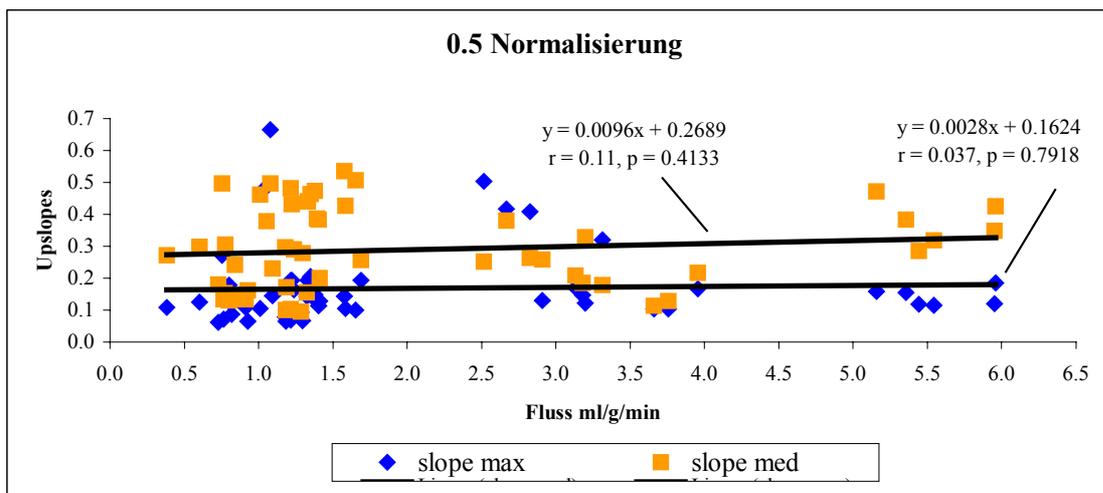


Abbildung 21: Regression aller Upslopes mit 0.5 mg Fe Normalisierung mit dem Mikrosphärenfluss; Slope_{max} = maximale Steigung, Slope_{med} = mittlere Steigung

4 DISKUSSION

4.1 VERSUCHSTIERE

Das Schwein wird häufig als Modell für kardiovaskuläre Forschungen verwendet und verdrängt den Hund aus dem Rang, als dem häufigsten benutzten Tiermodell in der experimentellen Kardiologie. Einer der Gründe dafür war die Erkenntnis, dass Hunde einige Grundunterschiede in ihrer kardialen Anatomie im besonderen ihrer Koronararterienverteilung aufweisen. Diese Unterschiede zusammen mit bestimmten physiologischen Eigentümlichkeiten, machten eine direkte Extrapolation zum Menschen schwierig (CRICK et al. 1998).

Schweine eignen sich für Studien dieser Art aus mehreren Gründen:

1. der angeborene koronare Kollateralkreislauf des Schweineherzens ist spärlich und ähnlich dem des Menschen.
2. die Anatomie der Koronararterien des Schweineherzens ist ähnlich der des Menschenherzens.
3. Herzgröße und Herzgewicht-/Körpergewichtverhältnis des Schweins ist ebenfalls ähnlich dem beim Menschen.
4. die physiologische Antwort des Schweins auf Anstrengung ist der des Menschen ähnlich
5. Schweine sind kostengünstige Tiermodelle.
6. Die Verfügbarkeit von Schlachtschweinen ist naturgemäß groß.

(BLOOR et al. 1992).

Für Studien der kardialen Bildgebung mit NC100150 müssen beim Vergleich von Mensch und Schwein einige Unterschiede beachtet werden. Zum einen ist das Signal zu Rausch-Verhältnis beim Menschen niedriger, da die Oberflächenspule weiter vom Herzen entfernt angelegt werden muss. Schweine haben auch einen niedrigeren Hämatokrit-Wert als Menschen und es zeigt sich, dass der Hämatokrit eine direkte Beziehung mit T2*-Werten aufweist. Das Kontrast zu Rausch- und das Signal zu Rausch-Verhältnis wird sowohl von T1- als auch von den T2*-Werten beeinflusst. Deshalb kann man annehmen, verschiedene S/R und C/R Ergebnisse mit diesem Kontrastmittel bei Mensch und Schwein zu erhalten (WAGENSEIL et al. 1999).

4.2 NARKOSE DER VERSUCHSTIERE

Die Prämedikation der Schweine erfolgte durch Injektion von Ketamin, Azaperon und dem Anticholinergikum Atropin in einer Mischspritze.

Nach 10 bis 20 min waren die Tiere tief sediert, was den weiteren Umgang und die weitere Applikation von Narkotika erleichterte.

Azaperon verursacht eine Vasodilatation, was zu einem geringen Abfall des arteriellen Blutdrucks führt. Die Vasodilatation der kutanen Gefäße macht das sedierte Schwein anfällig gegenüber Hypothermie in kalter Umgebung (HALL und CLARKE 1991). Diesem wurde durch die Verwendung von Rotlichtlampen in der Tierstallung für die Dauer des Sedationseintritts entgegengewirkt. Die dilatierten Ohrvenen erleichterten jedoch den Zugang für weitere venöse Applikationen (HALL und CLARKE 1991).

Die anticholinerge Prämedikation mit atropinartigen Substanzen dient der Verhinderung oder Behandlung von Bradykardien, AV-Blockaden, Bronchospasmen und Drüsenhypersekretion (PADDLEFORD und ERHARDT 1992).

Ketamin als alleiniges Narkosemittel induziert beim Schwein keine chirurgische tolerante Anästhesie, wobei vor allem die Muskelentspannung fehlt. Der zusätzliche Einsatz anderer Anästhetika wie Opioide, Benzodiazepine und α_2 -adrenerger Agonisten, vertieft die Anästhesie und ermöglicht die Durchführung größerer chirurgischer Interventionen (BOSCHERT et al. 1996).

Andere Forschungsgruppen der Perfusionsmessung verwendeten zur Narkoseeinleitung neben Azaperon noch Diazepam (LOMBARDI et al. 1997).

Zur Vertiefung der Narkose und Erleichterung der Intubation, verabreichte man den Tieren einen Bolus von Pentobarbital. Barbiturate kamen zu diesem Zweck auch bei anderen Autoren zum Einsatz (LOMBARDI et al. 1997, WILKE et al. 1997, PONCELET et al. 1999).

Barbiturate wirken negativ inotrop auf den Herzmuskel, was aber bei gesunden und ausgeruhten Schweinen ohne nachteilige Folgen bleibt. Bei Tieren mit insuffizienter Herzfunktion kann dieser Effekt zum Lungenödem oder gar zum Herzstillstand führen (HEINRITZI und KÖNIG 1988).

Zur Thorakotomie verwendete man zusätzlich zur sedativen Prämedikation das Kurzzeitnarkotikum Propofol per Dauerinfusion. Über den Infusomaten ließ sich die Menge gut einstellen und konnte bei Bedarf erhöht bzw. erniedrigt werden. Propofol verursacht nur eine geringe Kreislaufdepression, wirkt ausgezeichnet hypnotisch und relaxierend aber nicht

DISKUSSION

analgetisch. Aus diesem Grunde kam das Analgetikum Fentanyl alle 15 bis 20 min via intravenöser Verabreichung zum Einsatz.

Während der Untersuchungen im MRT wechselte man auf das Hypnotikum α -Chloralose, ebenfalls über den Perfusor. Es verursacht nur minimale kardiale Depression (HOLZGREFE et al. 1987), was bei Untersuchungen zur Myokardperfusion von entscheidender Bedeutung ist. Die α -Chloralose wird am besten nur für Studien ohne Überleben der Untersuchungsobjekte verwendet, da die Erholungsphase nach Verabreichen dieses Hypnotikums verlängert und mit Exzitationen assoziiert ist (FLECKNELL 1996). Da sie auch nur über schwache analgetische Eigenschaften verfügt (FLECKNELL 1996), wurde auch weiterhin während der MR-Untersuchung das Opioid Fentanyl verabreicht.

Um Bewegungsartefakte während der Bildgewinnung zu verhindern, bediente man sich des nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans Atracurium. Andere Gruppen verwendeten Pancuronium bzw. Succinylcholin (LOMBARDI et al. 1997, KROFT et al. 1999, PONCELET et al. 1999, BJERNER et al. 2000). Trotz der Gabe von Atracurium waren z.T. Atembewegungen der Tiere während der MR-Aufnahmen festzustellen. Bei Folgeuntersuchungen sollte die Dosis erhöht werden und statt Bolusinjektionen eine kontinuierliche Dauertropfinfusion verwendet werden. Weitere Autoren verwendeten bei ihren Untersuchungen Inhalationsanästhetika wie ein Halothan-/Lachgas-Gemisch oder 2-3% Isofluran (PONCELET et al. 1999, WAGENSEIL et al. 1999, JOHANSSON et al. 2002), die hier aber nicht zum Einsatz kamen. Eine detaillierte Beschreibung über Narkoseverläufe konnte in der Literatur zur MR-Perfusionsmessung nicht gefunden werden.

Während der Thorakotomie konnte die Narkose gut anhand der Capnometrie, der Pulsoxymetrie und Körpertemperaturmessung überwacht werden. Im MRT standen hierfür das EKG, eine invasive Blutdruckmessung, die rektale Körpertemperatur und eine eingeschränkte Capnometrie zur Verfügung. Da aufgrund der magnetischen Eigenschaften des Tomographen das Narkosemonitoring von einem Nebenraum aus durchgeführt werden musste, waren die Möglichkeiten zur Überwachung nicht optimal.

4.3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

4.3.1 KARDIALE MRI: GEGENWÄRTIGE FORSCHUNG UND PERSPEKTIVEN

Das Herz stellt im Bezug auf seine bildliche Darstellung, das Organsystem mit der größten technischen Herausforderung dar. Es benötigt nicht nur einen hohen Level an kombinierter räumlich-kontrastierter Auflösung sondern auch ultraschnelle Bildakquisitionen, um kardiorespiratorische Bewegungen zu überwinden und subtile und flüchtige funktionelle Abnormalitäten zu identifizieren. Die kürzliche Einführung von ultraschnellen MRI-Techniken in Kombination mit Kontrastmittelgaben, ermöglichen die Evaluierung der myokardialen Perfusion, welche einen der wichtigsten Aspekte der kardiovaskulären Bildgebung darstellt (PASSARIELLO und DE SANTIS 1998).

Ziel gegenwärtiger Forschungsarbeiten ist die Entwicklung umfassender Untersuchungsprotokolle, bei denen neben Perfusionsmessungen auch weitere Parameter zur Diagnostik und Beurteilung der KHK, innerhalb einer Untersuchung („one-stop-shop“), akquiriert werden können. So entwickelten und testeten SENSKY et al. (2000) ein Bildgebungsprotokoll, bei dem neben der Perfusion auch die Funktion und Hibernierung des Myokards evaluiert wurden. Diese Technik erwies sich als sicher, gut toleriert und die so erhaltenen Informationen eignen sich zur Steuerung des klinischen Managements von Revaskularisierungsmaßnahmen von Koronararterien. PLEIN et al. (2002) gelang es mit ihrem Untersuchungsprotokoll innerhalb einer Stunde pro Patient, deren Koronarleiden zu evaluieren. Dabei wurden neben der Vitalität des Patienten gleichzeitig die kardiale Funktion, die myokardiale Perfusion und die koronare Anatomie untersucht. Bilder von hoher Qualität und Informationen von hohem diagnostischen Wert konnten dadurch erstellt werden.

Vergleiche mit den klinisch etablierten Verfahren der Nuklearmedizin waren und sind das Ziel gegenwärtiger Forschungen, um die diagnostische Aussagekraft der MRT-Technik zu bewerten. So berichteten HARTNELL et al. (1994) über eine Übereinstimmung von 73% bei der visuellen Beurteilung von Perfusionsdefekten. Verglichen wurden hier die MRI nach peripherer Bolusinjektion mit der planaren ^{201}Tl -Szintigraphie bei 15 Patienten. EICHENBERGER et al. (1994) verwendeten die Steigung der Wash-in-Kurve nach peripherer Bolusinjektion unter Verwendung multipler tomographischer Ebenen innerhalb einer Akquisition, und konnten so im Vergleich mit der ^{201}Tl SPECT und der Koronarangiographie, ischämische Regionen bei sechs von acht Patienten aufspüren. MATTHEIJSEN et al. (1996)

und LAUERMA et al. (1997) gelang es eine 90%ige bzw. eine 85%ige Übereinstimmung mit der SPECT im Bezug auf die Lokalisierung von Perfusionsdefekten zu finden. Bei einem quantitativen Vergleich anhand dreier MR-Perfusionsparameter mit der quantitativen ^{201}Tl SPECT demonstrierte man deutliche Übereinstimmung der beiden Methoden in der Beurteilung von Perfusionsdefekten bei 13 Patienten, jedoch nur ein mäßiges Ergebnis bezüglich der Korrelation mit den kompletten Kurzachschichten des Myokards (KEIJER et al. 2000)

Eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 94% konnten SCHWITTER et al. (2001) bei der Eruiierung einer reduzierten koronaren Flussreserve im Vergleich mit der PET aufzeigen. Darüber hinaus stimmte die Menge an dem mit MRT untersuchten gefährdeten Myokard eng mit den PET-Messungen überein. Die Resultate einer Studie von IBRAHIM et al. (2002) lassen erkennen, dass die kontrastverstärkte MRI eine Abschätzung der regionalen myokardialen Flussreserve zulässt. Diese kann dazu verwendet werden, eine funktionelle regionale KHK, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer quantitativen Angiographie sowie einer mit PET gemessenen Flussreserve, zu umschreiben.

Neueste Studien befassen sich mit der MR-Abschätzung des regionalen intrakapillären myokardialen Blutvolumens, als Parameter für die funktionelle Relevanz von Koronarstenosen. Dieser Ansatz zur Beschreibung der myokardialen Mikrozirkulation erfolgte ohne Verwendung von Kontrastmitteln und scheint vielversprechend für den Erhalt ergänzender Informationen zu sein (WACKER und BAUER 2003).

Eine technische Schwierigkeit der kardialen MRT liegt in der zunehmenden Zahl von Koronarpatienten, die sich bereits einer Stent-Implantation unterzogen haben. Koronarstents werden im Magnetfeld eines MR-Geräts nicht so stark ausgelenkt, dass eine Gefährdung des Patienten bestünde, sie verursachen jedoch erhebliche MR-Artefakte, die eine Detailbeurteilung der Umgebung unmöglich machen (ELSNER 1998).

Verbesserungen der kardialen MRI haben beträchtlich das Potential dieser Technik erhöht und ermöglichten so die Studien der Perfusion, der Koronaranatomie und des Flusses. Trotz der Fortschritte der letzten Jahre, ist die Verwendung der kardialen MRI bei KHK-Patienten noch relativ limitiert. Es gibt mehrere Erklärungen für diese Tatsache: Der technische Fortschritt der Echokardiographie, macht den Gebrauch von MRI für morphologische Studien der Herzkammern (Aneurysmen, Thromben) in den meisten Fällen überflüssig. Die Bildgebung mit Radionukliden ist eine gut etablierte Routinemodalität für Studien der myokardialen Perfusion und verfügt über eine bewiesene Effizienz bezüglich der Diagnose und der Behandlung von koronaren Krankheiten. Die elementare kardiale Bildgebung kann

praktisch mit jedem MR-Tomographen durchgeführt werden. Ein volles Spektrum von kardialen MRI Anwendungen (koronare MRA, Perfusionsstudien, Spektroskopie, Echt-Zeit-Imaging) könnte nur mit neuen Modellen von MR-Systemen vollständig realisiert werden. Umfangreiche klinische Prüfungen zur Kosteneffizienz der kardialen MRI sind notwendig. Ernsthafte Hindernisse für das Wachstum klinischer Anwendungen der MRI, sind ein sowohl von Klinikern als auch von Radiologen ausgehender Mangel an Verständnis ihrer Möglichkeiten und Vorteile (SINITSYN 2001)

4.3.2 MR-PROTOKOLL

Jegliche für das Monitoring der ersten Passage eines Kontrastmittels gestaltete MR-Sequenz, muss mehrere Anforderungen erfüllen:

- a. sie muss simultan Bilddaten des gesamten Herzens erfassen.
- b. adäquate zeitliche Auflösung liefern um Ein- und Auswasch-Kinetiken zu charakterisieren.
- c. ausreichende räumliche Auflösung für die genaue Lokalisierung von Perfusionsdefiziten bereitstellen und
- d. empfindlich gegenüber durch den KM-Bolus verursachte Signalveränderungen sein (SCHWITTER et al. 1997).

Das MR-Perfusionsprotokoll bestand in dieser Studie aus einer T1-gewichteten Gradienten-Echoplanar-Sequenz (Hybridsequenz).

In neueren Studien zur Myokardperfusion kommen vermehrt diese Hybridsequenzen zum Einsatz (SCHWITTER et al. 2001, IBRAHIM et al. 2002, NAGEL et al. 2003).

T1-sensitive Bildgebungstechniken liefern eine gute Basis für die qualitative und quantitative Beurteilung der myokardialen Perfusion (WILKE und JEROSCH-HEROLD 1998) und es besteht eine allgemeine Übereinstimmung unter den meisten Forschungsgruppen, dass schnelle T1-gewichtete Bildgebung, gefolgt von einer rapiden Bolusinjektion eines T1-Kontrastmittels niedrigerer Konzentration, die besten Resultate der MR-Perfusionsbildgebung produziert (WILKE et al. 1999).

Pro Herzschlag konnten bei den eigenen Versuchen drei Kurzachsenschichten des linken Ventrikels akquiriert werden. Dies ist schnell genug, um den First-Pass eines Kontrastmittels aufzuzeichnen (CRNAC et al. 1997).

In früheren Studien wurde das Kontrastmittel von den Untersuchern oftmals noch eigenhändig appliziert. Bei den eigenen Studien kam hierfür ein sog. Power-Injector zum

Einsatz. Dessen Gebrauch ist für die reproduzierbare Kontrolle der KM-Injektion von Vorteil. Eine rasche Bolusinjektion resultiert in einer deutlich besseren Signalverstärkung des myokardialen Gewebes (WILKE und JEROSCH-HEROLD 1998).

4.3.3 MIKROSPHÄREN UND VERGLEICH MIT MRT

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen decken sich gut mit dem Blutfluss in ml/g/min, der durch andere Forschungsgruppen mit der Mikrosphärentechnik ermittelt wurde. Das am häufigsten verwendete Versuchstier war auch hier das Schwein.

MÜHLING et al. (2003 a) konnten an 12 Schweinen einen Ruhefluss von 1.2 ± 0.2 und einen Hyperämiefluss von 3.3 ± 1.2 ml/g/min ermitteln. Dies liegt sehr nahe bei den Werten, die bei der eigenen Studie gemessen wurden (1.0 ± 0.3 vs. 3.3 ± 1.6). Die errechnete Perfusionsreserve betrug dort 2.7 ± 0.8 und liegt damit deutlich niedriger als bei den eigenen Ergebnissen (3.6 ± 2.0). Der Blutfluss der Mikrosphären korrelierte bei MÜHLING et al. (2003 a) gut bei $r = 0.79$, mit dem durch Gd-DTPA bestimmten Fluss der MR-Messung. Verwendet wurde dabei das mathematische Prinzip der Dekonvolution, um die maximale Amplitude der Impulsantwort-Funktion aus den SI-Boluskurven zu berechnen. Diese Funktion konnte dann als Maß für den Fluss in ml/g/min interpretiert werden. Adenosin wurde dort in einer Dosierung von 70 bis 140 $\mu\text{g/kg/min}$ verwendet und damit deutlich weniger als bei der eigenen Hyperämie-Induktion (500 $\mu\text{g/kg/min}$).

LOMBARDI et al. (1997) maßen an 9 Schweinen mit okkludierter LAD, einen mittleren regionalen myokardialen Blutfluss von 1.01 ± 0.41 mit den Mikrosphären. Die beste Korrelation, der mit Gadolinium durchgeführten First-Pass-Untersuchung von $r = 0.72$, ergab sich für den Parameter der maximalen Signalintensität und ist somit dem Ergebnis der eigenen Untersuchung überlegen. Zu bedenken ist hierbei auch die generelle geringere Signalintensität bei intravaskulären Tracern (siehe Kap. 4.3.5). Mäßige Korrelationen von $r = 0.28$ für die Anstiegssteilheit der Kurve und $r = 0.04$ für die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität ergaben sich in der Untersuchung von LOMBARDI et al. (1997). Die Resultate der eigenen Studie übertrifft dies bei weitem (siehe Tab. 10).

Einen mittleren basalen Fluss von 1.16 ± 0.3 und 2.91 ± 0.3 ml/g/min unter 160 $\mu\text{g/kg/min}$ Adenosininfusion konnten WILKE et al. (1997) an acht Schweinen bestimmen. Ein dort verwendeter relativer MR-Perfusionsindex, auf der Basis der Verhältnisse der maximalen

Amplituden der Gewebsimpulsantwort durch Gd-DTPA-first-pass, erbrachte einen sehr guten Korrelationskoeffizienten von $r = 0.88$.

In einer Studie an neun Schweinen ohne Kontrastmittel konnten PONCELET et al. (1999) eine ebenfalls sehr gute Korrelation von $r = 0.83$ des Mikrosphärenflusses mit den MR-Werten zeigen. Die Ruhewerte lagen dort bei 1.50 ± 0.4 ml/g/min bzw. bei 3.76 ± 1.21 ml/g/min unter einer aufsteigenden Adenosinkonzentration von 140, 280 und 750 $\mu\text{g/kg/min}$ und decken sich gut mit den eigenen Ergebnissen.

Nach eigenen Erkenntnissen liegen nur zwei Studien vor, bei denen die myokardiale Perfusion ermittelt durch Mikrosphären mit der MR first pass Bildgebung eines intravaskulären Eisenoxides verglichen wurden (LOMBARDI et al. 1999, TARLO et al. 1999) Bei Versuchen an fünf Schweinen ergab sich für das Kontrastmittel NSR-043 (Nycomed Imaging, Oslo, Norwegen) ein Wert von $r = 0.70$ bei der Korrelierung der inversen mean transit time (1/MTT) mit dem Mikrosphärenfluss. Andere Parameter dieser Studie (time to peak, peak height und area under the curve) korrelierten weniger gut ($r = 0.62, 0.29$ und 0.25). Das Ergebnis für time to peak liegt im Bereich der eigenen Werte (siehe Tab. 10). Die anderen Parameter waren nicht Gegenstand der eigenen Studie. Mit den Mikrosphären wurde dort ein Fluss von 0.41 bis 2.89 ml/g/min beobachtet (LOMBARDI et al. 1999).

Eine absolute Quantifizierung der myokardialen Gewebsperfusion mit NC100150 wurde an 4 Schweinen mit einer LAD-Stenose durchgeführt. Eine absolute Quantifizierungskorrelation von sehr gutem $r = 0,96$ wurde dabei zwischen der MR-Perfusion und der Mikrosphärenquantifizierung gefunden (TARLO et al. 1999).

4.3.4 MYOKARDIALE PERFUSIONSRESERVEINDICES (MPRI)

Seitdem MRI-Perfusionsmessungen die nichtinvasive Diagnose der KHK vereinfachen, haben sich viele Studien mit deren Verwendungsfähigkeit beschäftigt. Die Ansätze zur Quantifizierung des Blutflusses mit der First-Pass-Technik und der Verwendung von extrazellulären Gd-Chelaten, bedürfen jedoch einer aufwendigen Modellierung, die momentan keine Verwendung im klinischen Alltag zulässt.

Deshalb beschäftigen sich neuere Studien mit der Evaluierung einfach zu bestimmender myokardialer Perfusionsreserveindices.

SCHMITT et al. (2002) verglichen direkt bei KHK-Patienten die Perfusionsreserve, ermittelt durch Absolutquantifizierung und durch normalisierte und nicht normalisierte

semiquantitative Methoden. Es zeigte sich, dass die semiquantitative Steigungsmethode mit Normalisierung, die klinisch geeignetste der drei getesteten Methoden war, um Versorgungsgebiete von hämodynamisch relevant stenosierten Gefäßen, von Versorgungsgebieten normaler bzw. nicht hämodynamisch relevant stenosierter Gefäße zu unterscheiden.

CULLEN et al. (1999) konnten mit der von ihnen berechneten unidirektionalen Transferkonstante K_i einen MPRI von ca. 2.0 bei KHK-Patienten im Vergleich zu 4.2 bei gesunden Menschen ermitteln. In zwei Studien von AL-SAADY et al. (2000 und 2001), die zur Bestimmung eines MPR-Index das Verhältnis der Anstiegssteilheiten (Up-slopes) aus den myokardialen Signalintensitätskurven verwendeten, konnte eine Perfusionsreserve von 2.1 bei Gesunden vs. 1.1 bei Patienten bzw. 2.3 bei Gesunden vs. 1.1 bei Patienten diagnostiziert werden. SCHMITT et al. (2002) erhielten mit der gleichen Methode einen Wert von 2.1 für nicht-ischämische Regionen und 1.4 für ischämische Myokardsegmente.

Diese Ergebnisse liegen im Bereich der eigenen Untersuchungen, wobei berücksichtigt werden muss, dass die erwähnten Ergebnisse mit Gd-DTPA und am Menschen ermittelt wurden.

Parallel zu den Versuchen der eigenen Arbeitsgruppe beschäftigten sich auch AL-SAADY et al. (2001) mit dem Vergleich verschiedener Parameter, neben der Anstiegssteilheit, zur Bestimmung eines Index der Perfusionsreserve. Die dort ermittelten Parameter waren ebenso ein Index aus der maximalen Signalintensität (SI_{max}), sowie der Kontrastmittel-Ankunftszeit (CAT) und der Einwaschzeit (T_{max}), wobei die beiden letztgenannten Indices der in der eigenen Studie benannten TTS bzw. STP entsprechen. Unter diesen erwies sich der Up-slope-Index als der Parameter mit den deutlichsten Unterschieden zwischen ischämischen und nicht ischämischen Myokardsegmenten.

Die in der vorliegenden Studie erhaltenen Korrelationen der myokardialen Parameter und der MPRI ohne Normalisierung zu den Mikrosphären, zeigen im Bezug auf andere Arbeitsgruppen bessere Werte, als jene MPRI die mit 0.5mg Fe/kg bzw. 0.05 mg Fe/kg normalisiert wurden (siehe Tabellen 7-10). Theoretisch sollte die Angleichung der myokardialen Antwort auf die zur Verfügung stehenden Kontrastmittelmengen und die Anflutungsgeschwindigkeit realistischere Ergebnisse erzielen. Zusätzlich steht die vorliegende Studie im Widerspruch mit der Studie von SCHMITT et al. (2002), die bessere Ergebnisse durch das Einbeziehen der Eingangsfunktion erzielen konnten. Eine mögliche Erklärung wäre der Einfluss von T2*-Effekten von dem selbst verwendeten Kontrastmittel auch im Myokard. Überschreitet das KM eine bestimmte Konzentration, besteht keine direkte

DISKUSSION

Beziehung zwischen KM-Konzentration und Signalintensität, ein Phänomen, das im Blut (LV-Kavum) bei der Injektion von 0.5mg Eisen/kg KG beobachtet werden konnte (siehe Abb. 10). Durch extrazelluläres KM, wie von SCHMITT et al. (2002) verwendet, kommt es zu einer schnellen Diffusion des KM aus dem Blut in das Interstitium. Dies hat eine Verdünnung der KM zu Folge, d.h. das Verhältnis von KM zu H^+ -Ionen nimmt ab und führt zu einer Verringerung des $T2^*$ -Effekts im Myokard. Bei intravaskulären Kontrastmitteln bleibt das Verhältnis von KM und H^+ -Ionen auch in den myokardialen Kapillaren (Großteil des intramyokardialen Blutvolumens) konstant, d.h. beobachtete $T2^*$ -Effekte im linken Ventrikel existieren auch im Myokard. Auf Grund des schlechteren Signal-zu-Rausch-Verhältnisses, werden die myokardialen Parameter im Vergleich zum linken Ventrikel unterschätzt und haben eine Verschlechterung der Ergebnisse zur Folge. Zusätzlich erfolgt unter Hyperämie eine höhere Kontrastmittelanflutung im linken Ventrikel und im Myokard. Dadurch ist auch $T2^*$ ausgeprägter als unter Ruhebedingungen und die Myokardkurven werden unterschätzt. Um die $T2^*$ -Effekte im LV-Kavum zu verringern, benutzte man in der eigenen Studie einen kleineren Bolus zur Bestimmung der Eingangsfunktion. Dies führte allerdings nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse.

Ein weiteres Problem ist die lange Halbwertszeit des Kontrastmittels. So befindet sich immer noch Kontrastmittel der 1. Injektion im Blut, wenn die 2. Bolusgabe erfolgt. Man erhält dadurch schon eine erhöhte basale Signalintensität (Daten nicht gezeigt), was zu einer geringeren Differenz zu der maximalen Signalintensität führte, nicht nur im Myokard, sondern auch bei der 2. Injektion des kleinen (0.05 mg Fe/kg KGW) Bolus. Bei der 2. Injektion können außerdem $T2^*$ -Effekte noch deutlicher auftreten. Um dieses Problem zu umgehen wäre eine einzige Messung unter Hyperämie denkbar. Bleiben die Parameter (z.B. der Up-slope, NAGEL et al. 2003) unter einem bestimmten Niveau, könnte von einer Ischämie ausgegangen werden. Die vorliegenden Ergebnisse können dieses Erklärungsmodell nicht belegen. Andere Sequenzen zur direkten Messung von $T2^*$ -Zeiten bei unterschiedlichen Dosierungen wären nötig, waren aber nicht Ziel dieser Studie. Neuere Sequenzen mit kürzeren TEs könnten die $T2^*$ -Effekte verringern. Auffällig bei den MPRI ist auch die hohe Standardabweichung der Mittelwerte der eigenen Ergebnisse (siehe Tab. 7 bis 9). Das Verwenden eines intravaskulären KM führt zu einem niedrigen Signal-zu-Rausch-Verhältnis im Myokard, da das Blutvolumen im Myokard nur ca. 10% ausmacht, d.h. die Signalunterschiede in einem Pixel resultieren nur aus 10% des Myokards. So war nach dem Bolus von 0.05 mg Fe/kg KGW kein myokardialer Signalintensitätsanstieg zu messen. Ein

schlechtes Signal-zu-Rausch-Verhältnis begünstigt immer einen größeren Einfluss von Ausreißern.

Mögliche Einflüsse und Gründe für die Unterschiede zu anderen Gruppen, sollen hier erläutert werden.

Generell gilt, dass die Bestimmung der einzelnen Parameter, die von wenigen Punkten abhängig sind, relativ leicht durchzuführen war. Auch bei anderen Untersuchungen zeigte sich, dass z.B. die lineare Anpassung des Up-slopes ein verlässlicher und äußerst reproduzierbarer Parameter ist (NAGEL et al. 2000).

Einen Einfluss auf die Ergebnisse hatten auch Artefakte, bedingt durch die EKG-Triggerung bei hohen Herzschlagraten, Arrhythmien und durch Atembewegungen. Eine Verbesserung der EKG-Triggerung wäre wünschenswert.

Ein Nachteil bei den Parametern TTP, TTS und STP ist, dass sie bei der Myokardperfusion sehr kurz sind und nur einem bestimmten Punkt im Auswertungsschema entsprechen. Dies stellt insofern ein Problem dar, da das Zeitfenster zwischen zwei aufeinander folgenden Herzschlägen, keine genaue Beurteilung dieser Parameter zulässt, da es von der Herzfrequenz abhängt und somit relativ lang ist. Die maximale Signalintensität ist zwar unabhängig von den Anflutungszeiten des Kontrastmittels, wird aber auch von der geringen zeitlichen Auflösung (Herzfrequenz), der generell bei USPIO vorherrschenden geringeren Signalintensität und $T2^*$ beeinflusst. Die genaue Erfassung der genannten Parameter wird auch zusätzlich durch den Einfluss des Hintergrundrauschens erschwert. Mit der Kontrastechographie konnten zuverlässigere Aussagen über die myokardiale Perfusion mit diesen Parametern erhalten werden (ROVAI et al. 1991). Die Parameter $Slope_{med}$ und $Slope_{max}$ haben den Vorteil, dass sie mit einer linearen Anpassung an die SI-Kurve bestimmt werden und mindestens 2 bzw. 3 Datenpunkte benötigen. Der Einfluss des Rauschens ist dadurch geringer.

Kritisch betrachten muss man auch die Ergebnisse der Regressionsanalysen der MPRI mit den Mikrosphären, da ein gewisses Spektrum der Perfusionsreserve nicht abgedeckt ist. Deswegen sollte bei Nachfolgeuntersuchungen mit einer Stenosierung einer Koronararterie gearbeitet werden.

Insgesamt gesehen erschien die Berechnung der Daten jedoch als langwierig. Pro Versuchstier benötigte man zur Fertigstellung aller Ergebnisse einen Zeitraum von ca. 6 h. Eine klinische Anwendung gilt demnach momentan als unrealistisch. Spezialisierte Programme mit automatisierter Auswertung wären eine Lösungsmöglichkeit, sind aber von robusten Signalintensitätskurven abhängig.

Limitierungen der Untersuchung waren die geringe Anzahl an auswertbaren Objekten und die Datenakquisition aus nur einem Kurzachsenquerschnitt. Studien an einer höheren Versuchstierpopulation wären sinnvoll. Ebenso ist der Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren schwierig, da zu meist unterschiedliche Untersuchungstechniken und Kontrastmittel der einzelnen Anwender getestet wurden. Eine Einigung unter den Untersuchungsgruppen der MR-Perfusionsmessung, deren Anzahl überschaubar ist, könnte wertvoll sein, um einheitlichere und besser vergleichbare Werte zu ermitteln.

Generell existiert eine große Spannweite an myokardialen Perfusionsreservewerten in der Literatur. Dies kann auf methodologische Gründe und interindividuelle physiologische Variationen der Perfusionsreserve zurückgeführt werden. Sie werden beeinflusst von der untersuchten Spezies, dem peripheren Gefäßwiderstand, Kollateralisierung, hämodynamischen Parametern, Perfusionsdruck, intramyokardialen Druck, dem Schweregrad einer Koronararterienstenose und dem Alter (AL-SAAD I et al. 2000).

4.3.5 KONTRASTMITTEL

Intravaskuläre Kontrastmittel (IVKM oder Blood-Pool-Kontrastmittel, BPKM) weisen generell einige Vorteile gegenüber extrazellulären Kontrastmitteln (EZKM) auf:

1. durch die längere Plasmahalbwertszeit (>30 min) im Vergleich zu extrazellulären Kontrastmitteln (<20 min) entsteht ein längeres Zeitfenster für die MRT.
2. aufgrund der hohen T1-Relaxivität erzielen diese Kontrastmittel gute Dosis-Effektivitätsraten.
3. bei der Bestimmung des myokardialen Blutvolumens und der Perfusion kann eine hohe Genauigkeit erreicht werden.
4. die mikrovaskuläre Integrität beziehungsweise Hyperpermeabilität geschädigter Gefäße kann erfasst werden (KROMBACH et al. 2002).

Bei bestehender ischämischer Herzerkrankung ist die Messung des myokardialen Blutflusses unter Ruhebedingungen und nach vasodilatatorischen Stimulus essentiell, um die funktionellen Konsequenzen aus einer Koronararterienstenose zu evaluieren. Mit einem extrazellulären Standardtracer benötigt diese Bewertung eine kompartimentale Modellierung der Tracerverteilung, welche dessen Diffusion in den extravaskulären Raum mit einbezieht. In normalem myokardialen Gewebe, ist diese Diffusion ein flusslimitierter Parameter. Während

des ischämischen Prozesses ist jedoch die vaskuläre Permeabilität sowie der Gehalt und die Verteilung des Gewebewassers abgeändert. Dies führt zu einer weiteren Verkomplizierung der Perfusionsanalyse. Mit einem intravaskulären Kontrastmittel sind die myokardialen Kinetiken der Perfusion einfacher zu interpretieren (CANET et al. 1999).

So gibt es gewisse Vorteile für den Gebrauch eines Blood-pool-Agens zur myokardialen Perfusionsbestimmung. Bei einem direkten Vergleich fanden JEROSCH-HEROLD et al. (1999) heraus, dass die Abschätzung der myokardialen Perfusion mit einem auf Gadolinium basierenden BPKM (Gadomer-17, Schering, Berlin), viel genauer als diejenige, mit einem konventionellen auf Gadolinium basierenden extrazellulären Kontrastmittel KM ist.

Extrazelluläre KM sind suboptimale Perfusionsmarker, da sie den gesamten interstitiellen Raum in einen Gleichgewichtszustand bringen und somit die exakte Darstellung hypoperfundierter Areale behindern (WANG et al. 2001).

Es gibt zwei Hauptunterschiede zwischen den First-Pass Kurven, die man von BPKM und extrazellulären KM erhält:

1. BPKM bewirken ein geringeres Gewebesignal, da ihr Verteilungsvolumen auf den intravaskulären Raum beschränkt ist, der nur eine kleine Fraktion des Gewebes darstellt;
2. die Rückkehr zur Basislinie ist bei BPKM besser (WENDLAND et al. 1994, WILKE et al. 1995).

Neuere Studien haben gezeigt, dass die Verwendung von IVKM zur myokardialen und renalen Perfusionsmessung, derjenigen von EZKM überlegen ist, da die Transportkinetiken von BPKM von dem Blutfluss und des Blutvolumens innerhalb des Gewebes bestimmt werden, wobei diese Parameter aber einfacher zu quantifizieren sind (WILKE et al. 1994, KROLL et al. 1996).

WILKE et al. (1995) fanden es schwierig die Perfusion oder das regionale Blutvolumen von den Diffusionseffekten der EZKM zu differenzieren. Umgekehrt ermöglichen die Pharmakokinetiken der BPKM, die Messungen von funktionellen Parametern wie dem relativen Fluss, dem myokardialen Volumen und die vaskuläre Permeabilität, was nicht ohne weiteres mit EZKM durchzuführen ist (WILKE et al. 1995, KRAITCHMANN et al. 1996, WILKE und JEROSCH-HEROLD 1997).

Der Nachteil der intravaskulären KM liegt in ihrer niedrigen Ausscheidungsrate, die multiple Injektionsschemata erschweren kann. Darüber hinaus wird weiterhin über die Beziehung zwischen Signalintensität und Konzentration des KMs debattiert, welche hauptsächlich von dessen Zugänglichkeit auf die Protonen bzw. Protonenaustauschrate abhängt (WENDLAND et al. 1994, WILKE et al. 1995, DONAHUE et al. 1996, JUDD et al. 1999).

DISKUSSION

Die Messung des Flusses mit der Indikator-Verdünnungstheorie, bleibt auch weiterhin trotz der Verwendung von BPKM schwierig. Dies ist bedingt durch die Verteilung bzw. Zerstreuung des vaskulären Inputs, regionaler Variationen der Gewebsvolumina und der Rezirkulierung des KMs, was zu systematischen Fehlern führt (WILKE et al. 1994). Die Relation von KM-Konzentration und der MR-Signalintensität variiert abhängig von der verwendeten Pulssequenz, der Positionierung der Oberflächenspule und den Magnetfeldeinhomogenitäten (EICHENBERGER et al. 1994).

Bei den eigenen Versuchen mit NC100150 konnten mit der verwendeten Dosierung vorrangige T1-Effekte erzielt werden, durch welche sich für die Perfusionsevaluierung geeignete myokardiale SI/T-Kurven erzeugen ließen. Es zeigten sich dabei die schon besprochenen T2*-Effekte innerhalb des linken Ventrikels, was sich in einer erniedrigten Signalintensität manifestierte und an den Ergebnissen der normalisierten MPRI zu erkennen war. Dieser Effekt von Eisenoxiden wurde bereits von anderen Arbeitsgruppen sowohl am Menschen als auch bei Tierstudien beschrieben (CANET et al. 1993, CHAMBON et al. 1993, ANZAI et al. 1997 PANTING et al. 1999). Die Berechnung der myokardialen Inputfunktion, die für quantitative Analysen benötigt wird, verkompliziert sich dadurch (KROLL et al. 1996). Auch die Gabe eines kleinen Bolus (0.05 mg Fe/kg) konnte in der eigenen Studie, trotz fehlender T2*-Effekte, die Eingangsfunktion nicht verbessern. Dies lag am ehesten an den ungenügenden SI-Kurven im Myokard, wie oben besprochen.

NC100150 verfügt über eine lange Halbwertszeit, was zu einer Erniedrigung der T1 des Blutes auf weniger als 100ms für einen Zeitraum von mindestens 2h führt. Dies ist zwar ein Vorteil für die Angiographie jedoch ist bei First-Pass-Untersuchungen im Falle multipler Injektionen, die erhöhte Neigung zu T2*-Effekten zu bedenken (PANTING et al. 1999).

Eine generelle Limitierung der Verwendung von intravaskulären USPIO Agenzien ist das eingeschränkte Verteilungsvolumen innerhalb des Voxels, beim Vergleich mit einem extrazellulären KM, welches sich sowohl im intravaskulären als auch im interstitiellen Raum verteilt. Ein USPIO-KM könnte ebenso einen Einfluss auf extravaskuläres Wasser haben, indem es die T2-Effekte der Wasserdiffusion in inhomogenen Magnetfeldern im Interstitium ausnutzt (BJERNER et al. 2001).

Die klinische Zulassung intravaskulärer Kontrastmittel steht kurz bevor und die Auswahl des Kontrastmittels wird zukünftig von der diagnostischen Fragestellung und Zielsetzung abhängen. Insbesondere KM mit hoher T1-Relaxivität und nur geringen T2*-Effekten sind zur Evaluierung der myokardialen Perfusion von höchster Bedeutung. Weiterhin wird die

molekulare Bildgebung unter Einsatz spezifischer Kontrastmittel in der nächsten Dekade eine zunehmende Rolle spielen (KROMBACH et al. 2002).

4.4 SCHLUSSFOLGERUNG

Das Kontrastmittel in der in der vorliegenden Studie verwendeten Dosierung und MR-Technik scheint für die Verwendung von T1-gewichteten MR-Perfusionsmessungen wenig geeignet. Bessere Ergebnisse im Vergleich zu in der Literatur beschriebenen Studien mit extrazellulären KM konnten nicht erreicht werden. Dies liegt vor allem an dem Einfluss von T2*-Effekte und dem schlechten Signal zu Rausch-Verhältnis. Deshalb sollten weiterführende Untersuchungen zur Dosis- und Sequenzoptimierung durchgeführt werden. Dies kann allerdings nicht an dem selben Objekt innerhalb einer MR-Untersuchung stattfinden, so dass bei weiteren Studien mit hohem Versuchstieraufwand gerechnet werden muss. Untersuchungen mit anderen, z.B. T2*-gewichteten Sequenzen, erscheinen als Alternativlösung sinnvoll.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die nicht invasive Beurteilung der myokardialen Perfusion mit der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie (MR), ist eine nützliche Modalität für die Evaluierung der koronaren Herzkrankheit (KHK). Die Quantifizierung des myokardialen Blutflusses durch den First pass extrazellulärer Gadolinium-Chelate, benötigt eine komplexe Modellierung und ist derzeit für den Gebrauch in der klinischen Routine nicht geeignet. Der Zweck dieser Studie war die Beurteilung der myokardialen Perfusion mit dem neuen intravaskulären Kontrastmittel (KM) NC100150 Injection (Clariscan ®, Nycomed Amersham, Oslo, Norwegen). Die Verwendungsfähigkeit von relativen myokardialen Perfusionsreserveindices (MPRI) zur Perfusionsbestimmung im Vergleich zur Mikrosphärentechnik wurde evaluiert.

Alle Messungen am normalen Schweineherz, wurden unter Ruhe- und unter durch den Vasodilatator Adenosin induzierte Stressbedingungen durchgeführt. Die myokardiale MR-Bildgebung bestand aus einer T1-gewichteten single-shot-k-Raum-segmentierten-Turbo-Gradient-Echo-(TGE)/Echo-Planar-Imaging-(EPI)-Hybridsequenz. Das Kontrastmittel wurde für jede Perfusionsmessung mit einer Dosierung von 0.05 und 0.5 mg Fe/kg Körpergewicht verabreicht. Aus den MR-Bildern wurden anschließend myokardiale Signalintensitäts-/Zeit-Kurven erzeugt und mehrere semiquantitative Parameter wie die maximale Signalintensität und die maximale Anstiegssteilheit der Kurve bestimmt. Das Verhältnis der Parameter von Stress- zu Ruhebedingungen wurde herangezogen, um die MPRI zu berechnen. Um die MPRI zu normalisieren wurde jeder myokardiale Parameter durch den entsprechenden Parameter des linken Ventrikels dividiert. Dieses wurde für beide KM-Konzentrationen durchgeführt. Alle MPRI-Werte wurden anschließend auf ihre Aussagefähigkeit mit den Ergebnissen der Mikrosphärentechnik, die hier als Goldstandard diente, verglichen.

Die Unterschiede von Ruhe- und Stresswerten waren für die Perfusionsmessung mit der Mikrosphärentechnik signifikant ($p < 0.0001$). Eine Korrelation der beiden Techniken war gegeben. Die MR-Werte wurden am ehesten durch das schlechte Signal-zu-Rausch Verhältnis und den Einfluss der T2*-Effekte des Kontrastmittels verfälscht.

Das Kontrastmittel ist für die Verwendung von MR-Perfusionsmessungen innerhalb einer T1 gewichteten Untersuchung aufgrund von T2*-Effekten weniger geeignet.

Dosisfindungsstudien lassen sich an einem Versuchsobjekt nicht durchführen. Man benötigt Kontrastmittel mit reinen T1-Effekten.

6 SUMMARY

MR MYOCARDIAL PERFUSION MEASUREMENTS WITH THE INTRAVASCULAR CONTRAST AGENT NC100150 – EXPERIMENTAL STUDIES IN THE PIG

The noninvasive assessment of myocardial perfusion with cardiovascular magnetic resonance is a valuable modality for evaluation of ischemic heart disease. The magnetic resonance (MR) perfusion measurements are mainly performed with the evaluation of the first pass of extracellular gadolinium chelates. This quantitation requires complex modeling and is currently not suitable for the use in daily routine. The purpose of this study, was the assessment of myocardial perfusion with the new intravascular contrast agent NC100150 Injection (Clariscan ®, Nycomed Amersham, Oslo, Norway). The feasibility of different relative myocardial perfusion reserve indices (MPRI) compared with the myocardial blood flow measured by microspheres was evaluated.

All measurements of a normal myocardium, using a pig model were performed at rest and under stress induced by adenosine. Myocardial MR Imaging was performed using a T1-weighted single-shot k-space segmented turbo gradient echo (TGE)/echo planar imaging (EPI) hybrid-sequence. The contrast agent was administered at 0.05 and 0.5 mg Fe/kg body weight for each perfusion measurement. From the MR-images signal intensity time curves were generated and semiquantitative parameters such as the maximum signal intensity and the steepness of the signal intensity's upslope were determined. The ratio of the parameters under stress and rest conditions was used to calculate the MPRI. To normalize the MPRI each myocardial parameter was divided by the corresponding parameter of the left ventricular cavity. This was done for both concentrations. All MPRI were compared and correlated to the results measured by radioactive microspheres.

The perfusion values under resting and hyperemic conditions showed a significant difference ($p < 0.0001$) for the microspheres. Correlation was given between the two techniques. The results of the MR measurements were most likely distorted by the insufficient signal to noise ratio and T2* effects of the contrast agent.

The contrast agent seems to be less valuable for T1 weighted perfusion measurements in one examination. Studies of dose optimization can not be done in the same object. Contrast agents with pure T1 effects or other MR sequences are required.

7 LITERATURVERZEICHNIS

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

AL-SAAD N, NAGEL E, GROSS M, BORNSTEDT A, SCHNAKENBURG B, KLEIN C, KLIMEK W, OSWALD H, FLECK E (2000)

Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance
Circulation 101, 1379-1383

ANZAI Y, PRINCE MR, CHENEVERT TL, MAKI JH, LONDY F, LONDON, M, MCLACHLAN SJ (1997)

MR angiography with an ultrasmall superparamagnetic iron oxide blood pool agent
J Magn Reson Imaging 7, 209-214

BADEER HS (1984)

Coronary Circulation

In: Badeer HS: Cardiovascular Physiology. Karger continuing education series, vol 6, Basel, 236-245

BENGEL F, SCHWAIGER M (1998)

Nuclear medicine studies of the heart

Eur Radiol 8, 1698-1706

BJERNER T, ERICSSON A, WIKSTRÖM G, JOHANSSON L, NILSSON S, AHLSTRÖM H, HEMMINGSSON A (2000)

Evaluation of nonperfused myocardial ischemia with MRI and an intravascular USPIO contrast agent in an ex vivo pig model
J Magn Reson Imaging 12, 866-872

BJERNER T, JOHANSSON L, ERICSSON A, WIKSTRÖM G, HEMMINGSON A, AHLSTRÖM H (2001)

First-pass myocardial perfusion MR imaging with outer-volume suppression and the intravascular contrast agent NC100150 Injection: preliminary results in eight patients
Radiology 221, 822-826

BLOOR CM, WHITE FC, ROTH DM

The pig as a model of myocardial ischemia and gradual coronary artery occlusion

In: Swindle M, Moody DC, Phillips L: Swine as models in biochemical research, Iowa state university press, Ames, 163-175

BOESCH C (1999)

Molecular aspects of magnetic resonance imaging and spectroscopy

Mol Asp Med 20, 185-318

- BOGAERT J, DYMARKOWSKI S, BOSMANS H (1999)
Myocardial perfusion
In: Baert: MR of the heart and the great vessels. Clinical applications, Springer Verlag, 132-152
- BOSCHERT K, FLECKNELL PA, FOSSE RT, FRAMSTAD T, GANTER M, SJORSTRAND U, STEVENS J, THURMAN J (1996)
Ketamin and its use in the pig. Recommendation of the consensus meeting on ketamine anaesthesia in pigs, Bergen 1994. Ketamine consensus working group
Lab Anim 30, 209-19
- BURSTEIN D, TARATUTA E, MANNING W (1991)
Factors in myocardial "perfusion" imaging with ultrafast mri and Gd-DTPA administration
Magn Reson Med 20, 299.305
- CANET E, JANIER M, REVEL D (1999)
Magnetic resonance perfusion imaging in ischemic heart disease
J Magn Reson Imaging 10, 423-433
- CANET E, REVEL D, FORRAT R, BALDY-PORCHER C, DE LORGERIL M, SEBBAG L, VALLEE JP, DIDIER D, AMIEL M (1993)
Superparamagnetic iron oxide particles and positive enhancement for myocardial perfusion studies assessed by subsecond T1-weighted mri
J Magn Reson Imaging 11, 1139-1145
- CARDOZA JD, HERFKENS RJ (1999)
Bildaufbau und Bildanalyse
In: Cardoza JD, Herfkens RJ: MRT-Basiskurs. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1-16
- CASTELLI WP (1998)
The new pathophysiology of coronary artery disease
Am J Cardiol 82, 60T-65T
- CHAMBON C, CLEMENT O, LE BLANCHE A, SCHOUMAN-CLAEYS E, FRIJA G (1993)
Superparamagnetic iron oxides as positive MR contrast agents: in vitro and in vivo evidence
Magn Reson Imaging 11, 509-519
- CHEN Q, STOCK KW, PRASAD PV, HATABU H (1999)
Fast magnetic resonance imaging techniques
Eur J Radiol 29, 90-100
- CRNAC J, SCHMIDT M, THEISSEN P, SECHTEM U (1997)
Assessment of myocardial perfusion by magnetic resonance imaging
Herz 22, 16-28
- CRICK S, SHEPPARD M, HO S, GEBSTEIN L, ANDERSON R (1998)
Anatomy of the pig heart: comparison with normal human cardiac structure
J Anat 193, 105-119

- CULLEN J, HORSFIELD M, REEK C, CHERRYMAN G, BARNETT D, SAMANI N (1999)
A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging
J Am Coll Cardiol 33, 1386-94
- DIESBOURG L, PRATO F, WISENBERG G, DROST D, MARSHALL T, CARROL E, O'NEILL B (1992)
Quantification of myocardial blood flow and extracellular volumes using a bolus injection of Gd-DTPA: kinetic modelling in canine ischemic disease
Magn Reson Med 29, 239-253
- DOMENECH RJ, HOFFMAN JIE, NOBLE MIM (1969)
Total and regional coronary blood flow measured by radioactive microspheres in conscious and anaesthetized dogs
Circ Res 25, 581-596
- DONAHUE KM, WEISSKOFF RM, CHESLER DA, KWONG KK, BOGDANOV AA, MANDEVILLE JB, ROSEN BR (1996)
Improving MR quantification of regional blood volume with intravascular T1 contrast agents: accuracy, precision and water exchange
Magn Reson Med 36, 858-867
- EARLS J, HO V, FOO T, CASTILLO E, FLAMM S (2002)
Cardiac MRI: recent progress and continued challenges
J Magn Reson Imaging 16, 111-127
- EICHENBERGER A, SCHUIKI E, KÖCHLI V, AMANN W, MCKINNON G, VON SCHULTHESS G (1994)
Ischemic heart disease: assessment with gadolinium-enhanced ultrafast mr imaging and dipyridamol stress
J Magn Reson Med 4, 425-431
- ELSNER M (1998)
Methoden der funktionellen Koronardiagnostik
Herz 23, 78-96
- FERNS GAA, LAMB DJ (2001)
Coronary heart disease: pathophysiological events and risk factors
Nutr Bull 26, 213-218
- FLECKNELL PA (1996)
Laboratory animal anaesthesia
In: Flecknell PA, Laboratory animal anaesthesia, Elsevier Science & Technology books, San Diego, USA
- GREAVES K, DIXON SR, FEJKA M, O'NEILL WW, REDWOOD SR, MARBER MS, SENIOR R (2003)
Myocardial contrast echocardiography is superior to other known modalities for assessing myocardial reperfusion after acute myocardial infarction
Heart 89, 139-144

- GRECH ED (2003)
Pathophysiology and investigation of coronary artery disease
Br Med J 326, 1027-1030
- HALL LW, CLARKE KW (1991)
Anaesthesia of the pig
In: Hall LW, Clarke KW: Veterinary anaesthesia, W.B. Saunders Company Ltd., London, 275-289
- HARMS V (1992)
Materie im magnetischen Feld
In: Harms V: Physik für Mediziner und Pharmazeuten, 12. Auflage, Harms Verlag, Kiel, 131-133
- HARMS S, KRAMER D (1985)
Fundamentals of magnetic resonance imaging
Crit Rev Diagn Imaging 25, 79-111
- HARTNELL G, CEREL A, KAMALESH M, FINN JP, HILL T, COHEN M, TELLO R, LEWIS S (1994)
Detection of myocardial ischemia: value of combined myocardial perfusion and cineangiographic mr imaging
Am J Roentg 163, 1061-1067
- HEINRITZI K, KÖNIG HE (1988)
Anästhesie beim Schwein
Tierärztl Prax 16, 45-52
- HEINTZEN P, ADAM WE (2002)
History of cardiovascular imaging procedures
Z Kardiol 91, Suppl 4, 64-73
- HEYMANN MA, PAYNE BD, HOFFMANN JIE, RUDOLPH AM (1977)
Blood flow measurement with radionuclid-labeled particles
Prog Cardiovasc Dis 20, 55-78
- HOLZGREFE HH, EVERITT JM, WRIGHT EM (1987)
Alpha-chloralose as a canine anesthetic
Lab Anim Sci 37, 587-95
- IBRAHIM T, NEKOLLA S, SCHREIBER K, ODAKA K, VOLZ S, MEHILLI J, GÜTHLIN M, DELIUS W, SCHWAIGER M (2002)
Assessment of coronary flow reserve: comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography
J Am Coll Cardiol 39, 864-70
- JEROSCH-HEROLD M, WILKE N (1997)
MR first pass imaging: quantitative assessment of transmural perfusion and collateral flow
Int J Card Imag 13, 205-218

- JEROSCH-HEROLD M, WILKE N, WANG Y, GONG GR, MANSOOR AM, HUANG H, GURCHUMELIDIZE S, STILLMAN AE (1999)
Direct comparison of an intravascular and an extracellular contrast agent for quantification of myocardial perfusion. Cardiac MRI group
Int J Card Imaging 15, 453-64
- JOHANSSON LO, BJERNER T, BJORNERUD A, AHLSTROM H, TARLO K, LORENZ CH (2002)
Utility of NC100150 Injection in cardiac MRI
Acad Radiol 9 (suppl 1), 79-81
- JUDD RM, REEDER SB, MAY-NEWMAN K (1999)
Effects of water exchange on the measurement of myocardial perfusion using paramagnetic contrast agents
Magn Reson Med 41, 334-42
- KEIJER JT, VAN ROSSUM AC, VAN EENIGE MMJ, BAX JJ, VISSER FC, TEULE JJ, VISSER CA (2000)
Magnetic resonance imaging of regional myocardial perfusion in patients with single-vessel coronary artery disease: quantitative comparison with 2001-Thallium-SPECT and Coronary Angiography
J Magn Reson Imaging 11, 607-615
- KLEIN C, NEKOLLA N, SCHWAIGER M (2001)
Der Stellenwert der Magnetresonanztomographie in der koronaren Herzerkrankung
Z Kardiol 90, 208-217
- KLOCKE FJ (1990)
Cognition in the era of technology: "seeing the shades of grey"
J Am Coll Cardiol 16, 763-769
- KLOCKE FJ, SIMONETTI OP, JUDD RM, KIM RJ, HARRIS KR, HEDJBELI S, FIENO DS, MILLER S, CHEN V, PARKER MA (2001)
Limits of detection of regional differences in vasodilated flow in viable myocardium by first-pass magnetic resonance perfusion imaging
Circulation 104, 2412-2416
- KNEZ A, BECKER CH, BECKER A, LEBER A, HABERL R, REISER M, STEINBECK G (2000)
Bildgebende Verfahren in der Diagnostik des Herzens
Radiologe 40, 103-110
- KÖCHLI VD, MARINCEK B (1984)
Relaxation
In: Köchli VD, Marincek B: Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in die Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung, Springer Verlag, Berlin, 19-23
- KRAITCHMANN L, WILKE N, HEXEBERG E, JEROSCH-HEROLD M, WANG Y, PARRISH T, CHANG CN, ZHANG Y, BACHE R, AXEL L (1996)
Myocardial perfusion and function in dogs with moderate coronary stenosis
Magn Reson Med 35, 771-780

- KRISTENSEN SD, RAVN HB, FALK E (1997)
Insights into pathophysiology of unstable coronary artery disease
Am J Cardiol 80 (5A), 5E-9E
- KROFT L, DE ROOS A (1999)
Blood pool contrast agents for cardiovascular MR imaging
J Magn Reson Imaging 10, 395-403
- KROFT L, DOORNBOS J, VAN DER GEEST R, BENDERBOUS S, DE ROOS A (1999)
Infarcted myocardium in pigs: MR imaging with slow-interstitial-diffusion gadolinium compound P760
Radiology 212, 467-473
- KROLL K, WILKE N, JEROSCH-HEROLD M, WANG Y, ZHANG Z, BACHE R, BASSINGTHWAIGHTE J (1996)
Modelling regional myocardial flows from residue functions of an intravascular indicator
Am J Physiol 271, H1643-H1655
- KROMBACH GA, HIGGINS CB, GÜNTHER RW, KÜHNE T, SAEED M (2002)
Anwendung von Kontrastmitteln für die kardiale Magnetresonanztomographie
Röfo 174, 819-829
- LAMMERTSMA AA (2001)
PET/SPECT: functional imaging beyond flow
Vis Res 41, 1277-1281
- LAUERMA K, VIRTANEN KS, SIPILÄ LM, HEKALI P, ARONEN HJ (1997)
Multislice MRI in assessment of myocardial perfusion in patients with single-vessel proximal left anterior descending coronary artery disease before and after revascularization
Circulation 96, 2859-67
- LICHTLEN PR (2002)
History of coronary heart disease
Z Kardiol 91; Suppl 4, IV/56-IV/59
- LOMBARDI M, JONES R WESTBY J, KVAERNESS J, TORHEIM G, MICHELASSI C, LABBATE A, RINCK P (1997)
MRI for the evaluation of regional myocardial perfusion in an experimental animal model
J Magn Reson Imaging 7, 987-995
- LOMBARDI M, JONES R, WESTBY J, TORHEIM G, SOUTHON T, HARALDSETH O, MICHELASSI C, KVAERNESS J, RINCK P, LABBATE A (1999)
Use of the mean transit time of an intravascular contrast agent as an exchange-insensitive index of myocardial perfusion
J Magn Reson Imaging 9, 402-408
- MACHNIG T, KORONEUS A, ENGELS G, BACHMANN K, SIMM C, WILKE N, ELLERMANN J, ZHANG J, YA X, MERKEL H, PATH G, BACHE R, UGURBIL K (1994)
Quantitative Beurteilung der Myokardperfusion mit der ultraschnellen Magnetresonanztomographie
Z Kardiol 83, 840-850

LITERATURVERZEICHNIS

- MANNING WJ, ATKINSON DJ, GROSSMANN W, PAULIN S, EDELMANN RR (1991)
First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using Gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease
J Am Coll Cardiol 18, 959-965
- MATHEIJSEN N, LOUWERENBURG H, VAN RUGGE P, ARENS R, KAUER B, DE ROOS A, VAN DER WAAL E (1996)
Comparison of ultrafast dipyridamole magnetic resonance imaging with dipyridamole sestamibi spect for detection of perfusion abnormalities in patients with one vessel coronary artery disease: assessment by quantitative model fitting
Magn Reson Med 35, 221-228
- MÜHLING O, WANG Y, PANSE P, JEROSCH-HEROLD M, CAYTON M, WANN LS, MIRHOSEINI MM, WILKE NM (2003a)
Transmyocardial laser revascularisation preserves regional myocardial perfusion: an MRI first pass perfusion study
Cardiovasc Res 57, 63-70
- MÜHLING O, JEROSCH-HEROLD M, NÄBAUER M, WILKE N (2003 b)
Assessment of ischemic heart disease using magnetic resonance first-pass perfusion imaging
Herz 28, 82-89
- MÜLLER-SCHAUENBURG W, KAISER W, MEINKE J (1985)
Checkliste zum Verständnis von Magnetresonanz-Imaging (MRI) und Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS)
Nuklearmedizin 24; 29-34
- MURO T, HOZUMI T, WATANABE H, YAMAGISHI H, YOSHIYAMA M, TAKEUCHI K, YOSHIKAWA J (2003)
Assessment of myocardial perfusion abnormalities by intravenous myocardial contrast echocardiography with harmonic power Doppler imaging: comparison with positron emission tomography
Heart 89, 145-149
- NAGEL E, AL-SAAD I N, FLECK E (2000)
Cardiovascular magnetic resonance: myocardial perfusion
Herz 25, 409-416
- NAGEL E, KLEIN C, PAETSCH I, HETTWER S, SCHNACKENBURG B, WEGSCHEIDER K, FLECK E (2003)
Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease
Circulation 108, 432-437
- PADDLEFORD RR, ERHARDT W (1992)
Allgemeinanästhesie
In: Anästhesie bei Kleintieren. Schattauer Verlag, Stuttgart, 37-87
- PANTING J, GATEHOUSE P, YANG G, JEROSCH-HEROLD M, WILKE N, FIRMIN D, PENNEL D (2001)
Echo-planar magnetic resonance myocardial perfusion imaging: parametric map analysis and comparison with Thallium SPECT
J Magn Reson Imaging 13, 192-200

LITERATURVERZEICHNIS

- PANTING JR, TAYLOR AM, GATEHOUSE PD, KEEGAN J, YANG GZ, MCGILL S, FRANCIS JM, BURMAN ED, FIRMIN DN, PENNEL DJ (1999)
First-pass myocardial perfusion and equilibrium signal changes using the intravascular contrast agent NC100150
J Magn Reson Imaging 10, 404-410
- PASSARIELLO R, DE SANTIS M (1998)
Magnetic resonance imaging evaluation of myocardial perfusion
Am J Cardiol 81(12a), 68G-73G
- PATZ S (1986)
Basic physics of nuclear magnetic resonance
Cardiovasc Intervent Radiol 8, 225-237
- PETTIGREW R, OSHINSKI J, CHATZIMAVROUDIS G, DIXON W (1999)
MRI techniques for cardiovascular imaging
J Magn Reson Imaging 10, 590-601
- PLEIN S, RIDGEWAY JP, JONES TR, BLOOMER TN, SIVANANTHAN MU (2002)
Coronary artery disease: assessment with a comprehensive MR imaging protocol-initial results
Radiology 225, 300-307
- PLEIN S, SIVANANTHAN M (2001)
The role of positron emission tomography in cardiology
Radiography 7, 11-20
- PONCELET B, KOELLING T, SCHMIDT C, KWONG K, REESE T, LEDDEN P, KANTOR H, BRADY T, WEISSKOFF R (1999)
Measurement of human myocardial perfusion by double-gated flow alternating inversion recovery EPI
Magn Reson Med 41, 510-519
- REIMER KA, JENNINGS RB (1979)
The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. II. transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow
Lab Invest 40, 633-44
- ROCCHI G, KASPRZAK JD, GALEMA TW, DE JONG M, TEN KATE FJ (2001)
Usefulness of power Doppler contrast echocardiography to identify reperfusion after acute myocardial infarction
Am J Cardiol 87, 278-282
- ROCCHI G, FALLINI F, BRACCHETTI G, RAPEZZI C, FERLITO M, LEVORATO M, REGGIANI LB, BRANZI A (2003)
Non-invasive detection of coronary artery stenosis: a comparison among power-Doppler contrast echo, ⁹⁹Tc-Sestamibi and echo wall-motion analysis
Coron Artery Dis 14, 239-245

- ROVAI D, LOMBARDI M, DISTANTE A, L'ABBATE A (1991)
Myocardial perfusion by contrast echocardiography. From off-line processing to radio frequency analysis.
Circulation 83, III 97-103
- SAEED M, WENDLAND MF M, HIGGINS CB (1994)
Contrast media for MR imaging of the heart
J Magn Reson Imaging 4, 269-279
- SAEED M, WENDLAND MF, HIGGINS CB (2000 a)
Blood pool MR contrast agents for cardiovascular imaging
J. Magn Reson Imaging 12, 890-98
- SAEED M, WENDLAND MF, WATZINGER N, AKBARI H, HIGGINS CB (2000 b)
MR contrast media for myocardial viability, microvascular integrity and perfusion
Eur J Radiol 34, 179-195
- SAEED M, WENDLAND MF, HIGGINS CB (1995)
The developing role of magnetic resonance contrast media in the detection of ischemic heart disease
Proc Soc Exp Biol Med 208, 238-254
- SAKUMA H, TAKEDA K, HIGGINS CB (1999)
Fast magnetic resonance imaging of the heart
Eur J Radiol 29, 101-113
- SCHAEFER, VAN TYEN, SALONER (1992)
Evaluation of myocardial perfusion abnormalities with gadolinium-enhanced snapshot MR imaging in humans
Radiology 185, 795-801
- SCHAPER W, GÖRGE G, WINKLER B, SCHAPER J (1988)
The collateral circulation of the heart
Prog Cardiovasc Dis 1, 57-77
- SCHMITT M, MOHRS OK, PETERSEN SE, KREITNER KF, VOIGTLÄNDER T, WITTLINGER T, HORSTICK G, ZIEGLER S, MEYER J, THELEN M, SCHREIBER WG (2002)
Bestimmung der myokardialen Perfusionsreserve bei KHK-Patienten mit der kontrastmittelverstärkten MRT: Ein Vergleich zwischen semiquantitativer und quantitativer Auswertung
Röfo 174, 187-195
- SCHÜTZ W (2001)
Pharmakologie des kardiovaskulären Systems: das Herz
In: Forth, Henschler, Rummel, Förstermann, Starke: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage, Urban und Fischer Verlag, München, 429-478
- SCHWITTER J, DEBATIN S (1995)
MRI contrast in the assessment of myocardial perfusion
Adv in MRI Contr 3, 34-47

- SCHWITTER J, DEBATIN J, VON SCHULTHESS G, MCKINNON G (1997)
Normal myocardial perfusion assessed with multishot echo-planar imaging
Magn Reson Med 37, 140-147
- SCHWITTER J, NANZ D, KNEIFEL S, BERTSCHINGER K, BÜCHI M, NÜSEL P,
MARINCEK B, LÜSCHER T, VON SCHULTHESS G (2001)
Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a
comparison with positron emission tomography and coronary angiography
Circulation 103, 2230-2235
- SENSKY PR, JIVAN A, HUDSON NM, KEAL RP, MORGAN B, TRANTER JL, DE
BONO D, SAMANI NJ, CHERRYMAN GR (2000)
Coronary artery disease: combined stress imaging protocol-one-stop evaluation of myocardial
perfusion and function
Radiology 215, 608-614
- SENSKY PR, SAMANI NJ, REEK C, CHERRYMAN GR (2002)
Magnetic resonance perfusion imaging in patients with coronary artery disease: a qualitative
approach
Int J Card Imag 18, 373-383
- SIMONSEN CZ, OSTERGAARD L, VESTERGAARD-POULSEN P, ROHL L,
BJORNERUD A, GYLDENSTED C (1999)
CBF and CBV measurements by USPIO bolus tracking: reproducibility and comparison with
Gd-based values
J Magn Reson Imaging 9, 342-347
- SINITSYN V
Magnetic resonance imaging in coronary heart disease
Eur J Radiol 38, 191-99
- SMITH NA (1985)
The technology of magnetic resonance imaging
Clin Radiol 36, 553-559
- SPÖRRI H (1987)
Blutkreislauf
In: Scheunert A, Trautmann A: Lehrbuch der Veterinärphysiologie, Verlag Paul Parey,
Berlin, 201-301
- TARLO KS, JEROSCH-HEROLD M, MANSOOR A, GURCHUMELIDZE S, UNRESS M,
HUANG Y, MCFALLS E, WILKE N (1999)
NC100150: a new intravascular MR contrast agent for morphological and functional
assessment of the heart
J Cardiovasc Magn Reson 1, 65
- TAYLOR AM, PANTING JR, KEEGAN J, GATEHOUSE PD, AMIN D, JHOOTI P, YANG
GZ, MCGILL S, BURMAN ED, FRANCIS JM, FIRMIN DN, PENNELL DJ (1999)
Safety and preliminary findings with the intravascular contrast agent NC100150 injection for
MR coronary angiography
J Magn Reson Imaging 9, 220-227

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

WACKER CM, BAUER WR (2003)

Neue Ansätze der Magnetresonanztomographie zur Beschreibung myokardialer

Mikrozirkulationsparameter am Menschen

Herz 28, 74-81

WACKER CM, BOCK M, HARTLEP AW, BAUER WR, VAN KAICK G, PFLEGER S, ERTL, G, SCHAD LR (1999)

BOLD-MRI in ten patients with coronary artery disease: evidence for imaging of capillary recruitment in myocardium supplied by the stenotic artery

MAGMA 8, 48-54

WAGENSEIL JE JOHANSSON LOM, LORENZ CH (1999)

Characterization of T1 relaxation and blood-myocardial enhancement of NC100150 injection in cardiac MRI

J Magn Reson Imaging 10, 784-789

WANG YX, HUSSAIN SM, KRESTIN GP (2001)

Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging

Eur Radiol 11, 2319-2331

WEAVER ME, PANTELY GA, BRISTOW JD, LADLEY HD (1986)

A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man

Cardiovasc Res 20, 907-917

WENDLAND M, SAEED M, YU K, ROBERTS T, LAUERMA K, DERUGIN N, VARADARAJAN J, WATSON A, HIGGINS C (1994)

Inversion recovery EPI of bolus transit in rat myocardium and extravascular gadolinium-based mr contrast media: dose effects on peak signal enhancement

Magn Reson Med 32, 319-329

WILKE N, JEROSCH-HEROLD M (1998)

Assessing myocardial perfusion in coronary artery disease with magnetic resonance first-pass imaging

Cardiol Clin 16, 227-246

WILKE N, JEROSCH-HEROLD M, STILLMANN A, KROLL K, TSEKOS N, MERKLE H, PARRISH T, HU X, WANG Y, BASSINGTHWAIGHTE J, BACHE R, UGURBIL K (1994)

Concepts of myocardial perfusion imaging in magnetic resonance imaging

Magn Reson Q 10, 249-286

WILKE N, JEROSCH-HEROLD M, WANG Y, HUANG Y, CHRISTENSEN BV, STILLMAN AE, UGURBIL K, MCDONALD K, WILSON RF (1997)

Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging

Radiology 204, 373-384

LITERATURVERZEICHNIS

- WILKE N, JEROSCH-HEROLD M, ZENOVICH A, STILLMAN A (1999)
Magnetic resonance first-pass myocardial perfusion imaging: clinical validation and future applications
J Magn Reson Imaging 10, 676-685
- WILKE N, KROLL K, MERKLE H (1995)
Regional myocardial blood volume and flow: first-pass MR imaging with polylysine-Gd-DTPA
J Magn Reson Imaging 5, 227-237
- WILKE N, SIMM C, ZHANG J, YA X, MERKLE H, PATH G, LÜDEMANN H, BACHE R, UGURBIL K (1993)
Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: correlation of myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia
Magn Reson Med 29, 485-497
- WINTERSPERGER BJ, PENZKOFER HV, KNEZ A, HUBER A, KERNER M, MEININGER M, KNESEWITSCH P, SCHEIDLER J, HABERL R, REISER M (2000)
Myokardperfusion in Ruhe und unter Belastung
Radiologe 40, 155-1

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: T1- und T2-Werte verschiedener Gewebe bei 1.5 T in ms	22
Tabelle 2: Derzeit erhältliche MR-Kontrastmittel für die Kardiologie-Teil 1	36
Tabelle 3: Derzeit erhältliche MR-Kontrastmittel für die Kardiologie-Teil 2	37
Tabelle 4: Ergebnisse der Mikrosphärenmessung als Mittelwerte \pm SD	55
Tabelle 5: Mittelwerte \pm SD der MRT bestimmten linksventrikulären Parameter	56
Tabelle 6: Mittelwerte \pm SD der myokardialen Parameter SI_{\max} , $Slope_{\max}$ und $Slope_{\text{med}}$	58
Tabelle 7: Mittelwerte \pm SD der myokardialen Parameter TTP, TTS und STP	58
Tabelle 8: Mittelwerte \pm SD der ohne Normalisierung berechneten MPRI	59
Tabelle 9: Mittelwerte \pm SD der mit 0.05 mg Fe/kg normalisierten MPRI	59
Tabelle 10: Mittelwerte \pm SD der mit 0.5 mg Fe/kg normalisierten MPRI	60
Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten r der myokardialen Parameter und MPRI	62

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Diagramm der pathophysiologischen Mechanismen von Plaquebrüchen 9

Abbildung 2: Perfusionsdefekt sichtbar mit Power Doppler MCE und SPECT 12

Abbildung 3: PET Perfusionsbilder mit ¹³N-Ammonium und metabolische Bilder mit FDG 14

Abbildung 4: Illustration der MR-relevanten Eigenschaften eines Nukleus..... 19

Abbildung 5: Beispiel für eine mit Gd-DTPA verstärkte MR-Perfusionsuntersuchung 29

Abbildung 6: Signalintensitäts/Zeit-Kurve mit der MR-Perfusions Bildgebung..... 30

Abbildung 7: Vorbereitende Maßnahmen im Magnetresonanztomographen 49

Abbildung 8: Auswertungsschema einer MR-Myokardkurve 51

Abbildung 9: Mittelwerte ± SD der Mikrosphären Perfusionsreserve..... 55

Abbildung 10: Darstellung des MR-Signalverlaufs im linken Ventrikel..... 57

Abbildung 11: Beispiel einer myokardialen SI-/Zeit-Kurve in 3D..... 57

Abbildung 12: Darstellung der ohne und mit 0.05 und 0.5 normal. MR-Perfusionsreserve ... 61

Abbildung 13: Regression der nicht normalisierten MPRI SI_{max} , $Slope_{max}$ und $Slope_{med}$ 63

Abbildung 14: Regression der nicht normalisierten MPRI $1/TTP$, $1/TTS$ und $1/STP$ 63

Abbildung 15: Regression der mit 0.05 normalisierten MPRI SI_{max} , $Slope_{max}$ und $Slope_{med}$... 64

Abbildung 16: Regression der mit 0.05 normalisierten MPRI $1/TTP$, $1/TTS$ und $1/STP$ 64

Abbildung 17: Regression der mit 0.5 normalisierten MPRI SI_{max} , $Slope_{max}$ und $Slope_{med}$ 65

Abbildung 18: Regression der mit 0.5 normalisierten MPRI $1/TTP$, $1/TTS$ und $1/STP$ 65

Abbildung 19: Regression der ohne normalisierten Upslopes..... 66

Abbildung 20: Regression der mit 0.05 mg Fe/kg normalisierten Upslopes..... 66

Abbildung 21: Regression der mit 0.5 mg Fe/kg normalisierten Upslopes..... 66

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ATP	Adenosintriphosphat
AV	atrioventrikular
BOLD	Blood oxygenation level depending effect
BPKM	Blood pool Kontrastmittel
C	Kohlenstoff
C/R	Contrast to noise ratio
ca.	circa
Ce	Cer
CMD-A2-GD-DOTA	Meglumin-carboymethyldextran-ethylendiamino-gadoterat
CO ₂	Kohlendioxid
CP	Carr Purcell
Cr	Chrom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dt.	deutsch
Dy	Dysprosium
EKG	Elektrokardiogramm
EPI	Echo planar imaging
F	Fluor
FDG	Fluordesoxyglucose
Fe	Eisen
FFE	Fast field echo
FGRE	Fast gradient recalled echo
FID	Free induction decay
FLASH	Fast low angle shot
FT	Fourier Transformation
G	Gauß
g	Gramm
Gd	Gadolinium

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Gd-DOTA	Gadoterate meglumine
Gd-DTPA(-BMA)	Gadolinium diethylene triamine pentaacetic acid(-bismethylamide)
GRASS	Gradient recalled acquisition in the steady state
h	Stunde
HDL	High density lipoproteins
HF	Hochfrequenz
HPDI	Harmonic power Doppler imaging
HWZ	Halbwertszeit
I	Iod
i.v.	intravenös
IR	Inversion recovery
IVKM	intravaskuläre Kontrastmittel
K	Kalium
KCl	Kaliumchlorid
KeV	Kiloelektronvolt
kg	Kilogramm
KGW	Kilogramm Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LAD	Left anterior descending artery
LCA	Left coronary artery
LV	linker Ventrikel
m	metastabil
M.	Musculus
MASS	Magnetic resonance analytical software systems
MCE	Myocardial contrast echocardiography
mg	Milligramm
MHZ	Megahertz
min	Minute
MION	Monocrystalline iron oxide nanoparticles
ml	Milliliter
mM	Millimaxwell
mm	Millimeter
MPI	Myocardial perfusion imaging

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

MPRI	Magnetic resonance perfusion imaging
MR	Magnetresonanztomographie
MRI	Magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
mT	Millitesla
MTT	Mean transit time
N	Stickstoff
Na	Natrium
Nb	Niobium
O	Sauerstoff
OP	Operationssaal
PET	Positron Emission Tomography
R1,R2	Relaxivitäten
Rb	Rubidium
RCA	Right coronary artery
RF	Radiofrequenz
ROI	region of interest
Ru	Ruthenium
S/R	Signal zu Rausch
SD	Standardabweichung
SE	Spin-echo
SI	Signalintensität
S/N	Signal to Noise Ratio
sog.	sogenannt
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPIO	Super paramagnetic particles of iron oxide
Sr	Strontium
SSPIO	Standard super paramagnetic particles of iron oxide
STP	Start to peak
T	Tesla
T1, T2, T2*	Relaxationszeiten
TA	Akquisitionszeit
Tab.	Tabelle
Tc	Technetium

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Tc-Sestamibi	Technetium-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitril
TE	Echozeit
TFE	Turbo field echo
TGE	Turbo gradient echo
TI	Inversionszeit
Tl	Thallium
TR	Repetitionszeit
TTP	Time to peak
TTS	Time to start
Tx-CHD	Cardiac transplant arteriopathy
USPIO	ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide
V	Volumen
V.	Vena
Vol	Volumen
z.B.	zum Beispiel
μCi	Mikrocurie
μm	Mikrometer

11 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. vet. J. Hirschberger danke ich für die Übernahme der Dissertation an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Herrn Prof. Dr. med. B. Gänsbacher gilt mein Dank, für die Möglichkeit der Durchführung der Untersuchungen am Institut für experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München

Frau Prof. Dr. med. Dr. phil. R. Senekowitsch-Schmidtke danke ich für die Durchsicht und Korrektur meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. vet., Dr. med. habil. W. Erhardt, Frau Dr. med. vet. J. Henke und Herrn Dr. med. vet. I. Pragst danke ich für die Durchführung der Operationen, der Korrekturen und für die freundliche Betreuung meiner Arbeit

Herrn Dr.med. C. Klein für seine ständige Unterstützung und der freundlichen und kollegialen Zusammenarbeit.

Dem OP-Schwestern Team, den Tierpflegern und Frau S. Reder für die gute Zusammenarbeit.

Frau Dr. rer. nat. S. Moreno für die Unterstützung bei der Literaturrecherche.

Herrn Dpl.-Ing. J. Forscht für die Beihilfe in allen Computerfragen.

Meinen Eltern für ihre Geduld.

12 LEBENS LAUF

Name: Rössler
Vornamen: Kai Horst
Geburtsdatum: 25. Januar 1973
Geburtsort: Wertingen
Eltern: Horst Rössler
Luise Ziegltrum, geb. Höchstötter
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch
Ausbildungsdaten: 1979-83 Grundschule Höchstädt
1983-92 Johann Michael Sailer Gymnasium, Dillingen
1992 Abitur
1992-94 Zeitsoldat bei 4./GebJgBtl 232, Bischofswiesen
1994-2000 Studium der Tiermedizin an der LMU München
März 2000 Approbation als Tierarzt
Seit Mai 2000 Doktorand im Institut für Experimentelle Onkologie und
Therapieforschung am Klinikum Rechts der Isar, München
Berufspraxis: Seit August 2000 Assistent in Gemeinschaftspraxis Dr. Koch und
Dr. Viehweger, Freising