Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. G. Steinbeck

Untersuchung myokardialer Kollateralgefäße mit Magnetresonanztomographie bei Patienten mit chronischem koronararteriellem Verschluss

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Clemens Christian Joachim Cyran
aus
München
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. M. Näbauer
Mitberichterstatter:	Professor Dr. med. K. J. Pfeifer
	PD Dr. med. A. Schober
Mitbetreuung durch den Promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. O. Mühling
Dekan:	Professor Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	21. Juni 2007

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis……5

2. Einleitung…… 7

2.1 Untersuchung von kollateralisiertem Myokard am Patienten…….. 7

2.2 Fragestellung……. 9

3. Material und Methoden..... 10

3.1 Patienten…….. 10
3.2 Durchführung der Koronarangiographie und Einteilung der Kollateralen.... 11
3.3 Der Magnetresonanztomograph…….... 12
3.4 Das Kontrastmittel……. 12
3.5 Adenosin…….. 12
3.6 Die Durchführung der kardialen MRT Untersuchung……. 13
3.6.1 Die Untersuchung der myokardialen Funktion……. 14
3.6.2 Die Untersuchung der regionalen Wanddickenzunahme.....15
3.6.3 Die Untersuchung der myokardialen Perfusion……. 15
3.6.4 Die Auswertung der myokardialen Perfusion…….. 22
3.6.5 Die Erstellung der Signalintensitätskurve……. 23
3.6.6 Die absolute Quantifizierung der myokardialen Perfusion……. 25
3.6.7 Die verzögerte Kontrastmittelanflutung……...25
3.6.8 Die Vitalitätsdiagnostik……. 28
3.6.9 Die späte Kontrastaufnahme……. 28
3.6.10 Die transmurale Infarktausdehnung…… 30
3.7 Statistik……... 31

4. Ergebnisse…….. 32

4.1 Abhängigkeit der myokardialen Perfusion von der transmuralen Infarktausdehnung……... 34
4.2 Abhängigkeit der regionalen Wanddickenzunahme von der transmuralen Infarktausdehnung……. 37

4.3 Abhängigkeit der transmuralen Infarktausdehnung vom angiographischen Kollateralisierungsgrad…… 39
4.4 Abhängigkeit der Perfusion vom angiographischen Kollateralisierungsgrad..... 40
4.5 Abhängigkeit der regionalen Wanddickenzunahme vom angiographischen Kollateralisierungsgrad……..... 40
4.6 Die verzögerte Kontrastmittelanflutung……..……... 41
4.7 Die Abhängigkeit zwischen der transmuralen Infarktausdehnung, dem angiographischen Füllungsgrad der Kollateralen, der myokardialen Perfusion und der schichtkorrigierten Delay-Zeit……..47

5. Diskussion..…….. 48

5.1 Die Bedeutung des koronarangiographischen Nachweises von Kollateralen……... 48
5.2 Die Bedeutung der transmuralen Infarktausdehnung für Funktion und Perfusion in kollateralisiertem Myokard……..……..49
5.3 Die systolische regionale Wandverdickung in Abhängigkeit von der transmuralen Infarktausdehnung……..51
5.4 Die Verzögerung der Kontrastmittelankunft in Abhängigkeit von Perfusion und transmuraler Infarktausdehnung.....52
5.5 Abhängigkeit der Verzögerung der Kontrastmittelankunft vom angiographischen Füllungsgrad der Kollateralen…….…….. 53
5.6 Einfluss von Adenosin auf die Verzögerung der Kontrastmittelankunft….. 54
5.7 Identifikation von kollateralisiertem Myokard mittels Echokardiographie…. 55
5.8 Limitationen der Studie…… 56

6. Zusammenfassung..…… 60

7. Literaturverzeichnis..... 62

8. Anhang..…….. 69

8.1 Danksagung…….. 69

8.2 Lebenslauf…… 70

1. Abkürzungsverzeichnis

APM	Antegrad perfundiertes Myokard
AUC	Fläche unter der Kurve
AV	Atrioventrikulär
BSA	Körperoberfläche
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
Delay	Verzögerte Kontrastmittelanflutung
ED	Enddiastole
EDV	Enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	Endsystolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
ES	Endsystole
FoV	Field of View
Gd-DTPA	Gadolinium-Diäthylentriaminpentaessigsäure
KHK	Koronare Herzkrankheit

KM	Kontrastmittel
KoM	Kollateralisiertes Myokard
LAD	Ramus interventricularis anterior
MRT	Magnetresonanztomographie
MRPI	MR First-pass Perfusion Bildgebung
RCA	Rechte Koronararterie
RPP	Rate Pressure Product, mmHg/min
RWT	Regionale Wanddickenzunahme
SI	Signalintensität
SNR	Signal-to-Noise Ratio
SV	Schlagvolumen
TI	Inversionszeit
TID	Transmurale Infarktausdehnung
TR	Repetitionszeit
TE	Echozeit

2. Einleitung

2.1 Untersuchung von kollateralisiertem Myokard am Patienten

Das Vorhandensein myokardialer Kollateralgefäße war lange Zeit ein unterschätzter Faktor bezüglich Prognose und Verlauf bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (23). Ein koronarer Kollateralkreislauf ermöglicht dabei eine alternative Blutversorgung einer Myokardregion bei Insuffizienz des eigentlich versorgenden Koronargefäßes (37). Qualitative und quantitative Unterschiede bei der Ausbildung eines koronaren Kollateralkreislaufs spielen eine entscheidende Rolle für das Überleben von Herzmuskelgewebe im Falle eines Koronarverschlusses (10). So konnte gezeigt werden, dass nach Koronarverschluss ein Herzmuskelareal länger vor Infarzierung geschützt war, wenn Kollateralen nachweisbar waren (38).

Neue Therapiekonzepte wie die myokardiale Gentherapie (27), die transmyokardiale Laserrevaskularisierung (51) oder die Applikation proangiogenetischer Faktoren sollen die Ausbildung der koronaren Mikrozirkulation und koronarer Kollateralen fördern. Endpunktstudien zur Beurteilung von Ausmaß und Funktion der Kollateralisierung nach einer solchen Therapie stehen aber noch aus. Grund hierfür ist nicht zuletzt die Schwierigkeit, Erfolg und Wirksamkeit der Kollateralisierung mit nicht-invasiven Methoden zu verifizieren.

Der Nachweis koronarer Kollateralgefäße mittels Angiographie ist auf Grund der geringen Größe der Gefäße schwierig und nur indirekt und semiquantitativ möglich (44). Funktionelle Untersuchungen der Kollateralgefäße erfordern quantitative Methoden, wie die Bestimmung einer Flussreserve im kollateralisierten Gebiet. Hierzu ist ein invasives Vorgehen mit intrakoronaren Dopplerflussmessungen (Flow Reserve und Fractional Flow Reserve) notwendig (33).

In der Klinik verfügbare, nicht-invasive Methoden zur myokardialen Perfusionsmessung wie die Myokardszintigraphie sind nicht in der Lage, den Blutfluss absolut zu quantifizieren. Folglich ist nur eine indirekte Beurteilung der Kollateralperfusion durch einen Vergleich von kollateralabhängigem und antegrad

perfundiertem Myokard (5) möglich. Als nicht-invasives Verfahren zur absoluten Quantifizierung der Myokardperfusion steht bisher die Positronen-Emissions Tomographie (PET) zur Verfügung (38). Nachteil dieser Methode ist, neben der Strahlenexposition, eine begrenzte klinische Verfügbarkeit.

Es konnte gezeigt werden, dass mittels MRT die regionale myokardiale Perfusion nicht nur qualitativ (39) sondern auch absolut quantitativ (18) bestimmt werden kann. Neben der fehlenden Strahlenexposition und Invasivität der Methode sowie der guten Verträglichkeit der MR-Kontrastmittel ist weiter von Vorteil, dass sie eine kombinierte Messung von myokardialer Perfusion (49), Funktion (16) und Vitalität (34) in einem Untersuchungsgang zulässt.

Aufgrund der oben genannten Vorteile wäre die Methode geeignet, serielle Untersuchungen am Patienten durchzuführen. Die Möglichkeit der absoluten Quantifizierung myokardialer Parameter wie Funktion und Perfusion erlaubt die Anwendung der MRT zur Überwachung klinischer Therapiestudien (z.B. myokardiale Gentherapie). Um solche Studien mittels MRT durchführen zu können, ist es notwendig Normwerte zu ermitteln (29).

In tierexperimentellen Studien konnte die kardiale MRT bereits zur Detektion und näheren Charakterisierung von kollateralisiertem Myokard angewendet werden (22). Die Untersuchung der Kollateralgefäße und Quantifizierung der Perfusion in kollateralisiertem Myokard beim Menschen mit der MRT steht aber bisher noch aus.

2.2 Fragestellung

In dieser Arbeit wurden mit kardialer MRT Funktion, Perfusion und Vitalität des linksventrikulären Myokards bei 30 Patienten mit chronischem Koronargefäßverschluss untersucht. Dabei wurden die Kollateralen koronarangiographisch nach Vorhandensein und Füllungsgrad eingeteilt (35). In der anschließend durchgeführten kardialen MRT Untersuchung wurde die Perfusion zunächst unter Adenosin-induzierter Hyperämie und danach in Ruhe untersucht.

Mit der Studie soll zum einen die Frage beantwortet werden, ob durch Messung der verzögerten Kontrastmittelankunft (Delay) die Detektion von kollateralisiertem Myokard zuverlässig gelingt.

Untersucht werden soll zum anderen der Zusammenhang zwischen angiographischem Kollateralisierungsgrad und kernspintomographisch bestimmter myokardialer Funktion und Perfusion sowie der regionalen Wanddickenzunahme (RWT).

Des Weiteren soll die Frage beantwortet werden, inwieweit die myokardiale Funktion und Perfusion vom Ausmaß der transmuralen Infarktausdehnung (TID) abhängig ist und ob mittels Quantifizierung der Perfusion eine Unterscheidung von antegrad perfundiertem und kollateralisiertem Myokard gelingt. Die Untersuchung soll einen Beitrag leisten, Normalwerte für Perfusion, regionale Wanddickenzunahme und Verzögerung der Kontrastmittelanflutung in kollateralisiertem Myokard mit unterschiedlichem Kollateralisierungsgrad bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu erarbeiten.

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

Eingeschlossen wurden 30 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 63 ± 11 Jahren. Darunter befanden sich 20 Männer und 10 Frauen. Bei allen Patienten wurde im Zeitraum von 48 Stunden nach einer Koronarangiographie eine MRT des Herzens durchgeführt. Einschlusskriterium war ein koronarangiographisch beschriebener Gefäßabbruch einer Hauptkoronararterie (LAD, RCx oder RCA). Eine Stenose > 50 % der beiden übrigen Herzkranzgefäße wurde mittels quantitativer Koronarangiographie vor der MRT ausgeschlossen. Zur Ermittlung der Normwerte für den Delay Parameter wurden die Perfusionsdaten von 17 gesunden Probanden (11 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 34 ± 9 Jahren mittels kardialer MRT untersucht.

Ein in den vergangenen 3 Monaten abgelaufener Myokardinfarkt beziehungsweise ein frisches Infarktereignis wurde unter Einbeziehung der Anamnese, eines 12-Kanal EKGs sowie durch die Bestimmung von Troponin-I im Serum ausgeschlossen. In unserem Patientenkollektiv war bei 12 Patienten die RCX, bei 10 Patienten die RCA und bei 8 Patienten die LAD verschlossen. Zum Zeitpunkt der MRT Untersuchung wurde keiner der Patienten der Klasse 4 der Canadian Cardiovascular Society Angina Classification (CCS) zugeordnet.

Betablocker, Nitrate und Calciumantagonisten wurden mindestens 24 Stunden vor der kardialen MRT Untersuchung abgesetzt, da diese Medikamente die Kollateralperfusion beeinflussen können (6). Aus demselben Grund wurden die Patienten aufgefordert, 12 Stunden vor der Untersuchung keinen Kaffee, Tee oder Schokolade und keine Methylxanthine zu sich zu nehmen. Alle Patienten wurden über die Untersuchung aufgeklärt. Dabei erfolgte eine standardisierte Aufklärung über die MRT-Untersuchung mit Gadolinium Kontrastmittel sowie eine separate Aufklärung über die Adenosin-Applikation. Die standardisierten Aufklärungsbögen entsprachen den Anforderungen der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Aufgrund der Interaktion mit dem Magnetfeld des Kernspintomographen wurden Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher oder ICD, mit Insulinpumpen oder transkutanen Nervenstimulatoren (TENS) nicht in die Untersuchung eingeschlossen. Sonstige metallische Implantate (Clips) oder Metallsplitter mit enger räumlicher Beziehung zu neurovaskulären Strukturen waren ebenso ein Ausschlusskriterium.

Kontraindikationen für Adenosin sind eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Adenosin, ein vorbestehender AV-Block II. oder III. Grades sowie eine vordiagnostizierte QT-Strecken Verlängerung. Weitere Ausschlusskriterien für Adenosin-Applikation sind Hypotension mit systolischen Werten < 90mmHg, Angina pectoris in Ruhe, dekompensierte Herzinsuffizienz, Asthma, sowie Patienten unter Dipyridamol Therapie. Patienten mit akutem Nierenversagen oder einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Magnevist™ konnten kontrastmittelbedingt nicht an der Untersuchung teilnehmen. Grundsätzlich nicht eingeschlossen wurden Patienten < 18 Jahre und Schwangere.

Die Studie ist von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt worden.

3.2 Durchführung der Koronarangiographie und Einteilung der Kollateralen

Die Koronarangiographie wurde in Standard Judkins Technik durchgeführt (9). Die Kollateralen wurden nach ihrem angiographischen Erscheinungsbild von zwei erfahrenen Untersuchern unabhängig von einander nach der Rentrop-Klassifikation (35) (0 = keine Füllung des distalen Gefäßes über Kollateralen, 1 = Füllung kleiner Seitenäste, 2 = Füllung großer Seitenäste, 3 = Füllung der epikardialen Hauptgefäße) eingeteilt.

Um eine Stenose >50 % im die Kollateralen versorgenden Gefäß auszuschließen, wurden die Bilder der Koronarangiographie mit Hilfe der ACOM Software (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) quantitativ ausgewertet.

3.3 Der Magnetresonanztomograph

Es wurde ein 1.5 Tesla Magnetresonanztomograph (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) mit einer 8-Kanal Spule und einem 12-Element phased-array body coil für die Untersuchung verwendet.

3.4 Das Kontrastmittel

Zur Untersuchung von Perfusion und später Kontrastaufnahme wurde Gadolinium-DTPA (Magnevist™, Bayer Schering Pharma AG, Berlin) verwendet. Bei Gadolinium-DTPA handelt es sich um ein etabliertes paramagnetisches Kontrastmittel, das bereits seit Jahren in der Routinediagnostik im Rahmen magnetresonanztomographischer Untersuchungen eingesetzt wird.

Als gelegentliche Nebenwirkungen wurden Übelkeit, Erbrechen, allergietypische Haut- und Schleimhautreaktionen, wie Juckreiz und Urtikaria beschrieben, ferner ein kurz anhaltendes Wärmegefühl nach der Injektion. Selten wurden Krämpfe beschrieben, die ebenso wie Kopfschmerzen, Schwindel, Kältezittern, Synkopen sowie Geschmackssensationen in keinem kausalen Zusammenhang mit der Kontrastmittelapplikation stehen müssen.

Für den Fall einer bei Gadolinium sehr selten auftretenden schweren allergischen Reaktion stehen in unmittelbare Nähe zum Gerät Notfallmedikamente, ein Defibrillator sowie qualifiziertes Personal zur Verfügung.

3.5 Adenosin

Für die Untersuchung unter Hyperämie wurde das Adenosinpräparat Adrekar™ (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt) verwendet. Dabei handelt es sich derzeit in der MRT Diagnostik noch um einen „off-label“ Gebrauch. Adenosin ist jedoch ein etabliertes Medikament, das insbesondere in der nuklearmedizinischen Durchblutungsdiagnostik des Herzens regelmäßig eingesetzt wird. Dabei entsprach

die Dosierung von Adenosin bei unseren Untersuchungen dem Protokoll etablierter nuklearmedizinischer Verfahren. Das Medikament wurde über einen Perfusor in einer Dosierung von 140 µg/kg Körpergewicht pro min infundiert. Häufige Begleiterscheinungen während der Infusion sind Brustschmerz, Brustdruck und Dyspnoe, Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Hals-, Nacken- und Kieferschmerzen, Schwitzen, Harndrang und Mundtrockenheit. Bei vorbestehenden Erkrankungen kann es zu Bronchospasmus, Hypotonie und höhergradigem AV-Block kommen. Selten sind Parästhesien, Tremor, Müdigkeit, Tinnitus und Sehstörungen.

Auf Grund der kurzen Halbwertszeit des Adenosins von wenigen Sekunden (~12 s) ist eine Antagonisierung in der Regel nicht notwendig. Sollten dennoch Beschwerden fortbestehen, stand Theophyllin als Antagonist zur Verfügung.

3.6 Die Durchführung der kardialen MRT Untersuchung

Vor der Untersuchung wurden dem Patienten zwei großlumige periphervenöse Zugänge (16-18 Gauge) für die separate Infusion von Kontrastmittel und Adenosin gelegt. Der Patient wurde in Rückenlage untersucht.

Während der Untersuchung wurde der Herzrhythmus über einen EKG-Monitor und die Sauerstoffsättigung durch Pulsoxymetrie kontinuierlich überwacht. Die Blutdruckmessung nach Riva-Rocci erfolgte im Intervall. Das RPP wurde in Ruhe und unter Hyperämie als mittlerer Blutdruck wie folgt berechnet:

RPP (mmHg/min) = Diastolischer Blutdruck + (systolischer – diastolischer Blutdruck)/3 x Herzfrequenz

Über einen Notknopf war es dem Patienten während der gesamten Untersuchung möglich, mit dem Untersucher Kontakt aufzunehmen und eventuell auftretende Symptome oder Beschwerden mitzuteilen.

Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Hypotonie, Kontrastmittelreaktionen sowie ein klaustrophobischer Anfall wurden als Abbruchkriterien der Perfusionsuntersuchung unter Adenosin-induzierter Hyperämie definiert. Die Gesamtdauer der Untersuchung inklusive Funktion, Perfusion und später Kontrastaufnahme (late enhancement) betrug 45-60 min.

3.6.1 Untersuchung der myokardialen Funktion

Es wurde eine TrueFISP cine Puls Sequenz verwendet. TR/TE 3,0/1,5 ms, Flipwinkel 50 Grad, Messfeld 280x380mm, Messmatrix 190x256, Schichtdicke 8 mm.

Die Funktion wurde global und regional quantitativ bestimmt. Für die exakte Quantifizierung der Muskelmasse ist die komplette Darstellung des linken Ventrikels von der Herzbasis bis zum Apex ausschlaggebend. Um die maximale Ausdehnung des linken Ventrikels zu erfassen, wurde zusätzlich ein enddiastolischer Längsachsenschnitt angefertigt.

Die Auswertung erfolgte auf einer Sun Sparc Workstation mit Argus^{TM} Software (Siemens Medical Solutions, Erlangen). Zunächst erfolgte die Definition der Enddiastole (ED) als erstes Bild nach der R-Zacke des EKG, sowie der Endsystole (ES) als das Bild mit der kleinsten LV-Fläche, in der Regel 240 bis 320 ms nach der R-Zacke. Enddiastolisches Volumen (EDV) und endsystolisches Volumen wurden durch Summation der Produkte aus der Fläche und dem Schichtabstand berechnet. Das Schlagvolumen (SV) berechnete sich aus der Formel SV = EDV-ESV, die Ejektionsfraktion (EF) aus EF = (SV/EDV) x 100%.

Durch Multiplikation des SV mit der Herzfrequenz wurde das Herzminutenvolumen berechnet. Zur Berechnung der enddiastolischen Muskelmasse wurde das Volumen des LV Myokards mit der spezifischen Muskelmasse (1,05 g/cm^3) multipliziert.

Linksventrikuläre und rechtsventrikuläre Parameter wurden auf die Körperoberfläche („body surface area“) bezogen, die berechnet wurde als:

$$\text{Body surface area (BSA in } m^2) = (\text{Körpergewicht in kg})^{0,425} \times (\text{Körpergröße in cm})^{0,725} \times 0,007184 \quad (32)$$

3.6.2 Die Untersuchung der regionalen Wanddickenzunahme

Die systolische regionale Wandverdickung (RWT in mm) wurde mit der centerline Methode (14) in jenen Schichtpositionen bestimmt, in denen die Perfusionsparameter akquiriert wurden. Ähnlich dem Procedere der Perfusionsbestimmung erfolgte die Unterteilung des in der kurzen Achse nahezu zirkulären Myokards in 6 Segmente, die im Falle der RWT Auswertung pro Segment wiederum in 10 weitere Subsegmente unterteilt wurden.

3.6.3 Untersuchung der myokardialen Perfusion

Es wurde eine T1-gewichtete single-shot Gradienten-Echo-Sequenz mit saturation recovery und linearem k-spacing verwendet. Die Parameter waren TR/TE 2,5 ms/1,2 ms, der Flipwinkel 18^o und Schichtdicke 10 mm, Messfeld 280x330 mm, Messmatrix 90x128. Die zeitliche Auflösung erlaubte die Akquisition von einem Bild in jeder der drei ausgewählten Schichten pro Herzschlag bis zu einer maximalen Herzfrequenz von 110/min. Pro Schicht werden 60 Bilder mit einer räumlichen Auflösung von 2-3 mm aufgenommen.

Nach der Untersuchung der myokardialen Funktion erfolgte zunächst die Untersuchung unter Adenosin-induzierter Hyperämie. Die Bildakquisition erfolgte EKG-getriggert und wurde drei Herzschläge vor Kontrastmittelgabe gestartet, um Referenzbilder und –signale vor der Kontrastmittelanflutung aufzunehmen. Pro

Schicht wurden 60 Bilder sequentiell aufgenommen. Nach etwa 10 Minuten wurde die Untersuchung in Ruhe wiederholt.

Zur Untersuchung der myokardialen Perfusion wurden Kurzachsenschnitte in drei Schichten aufgenommen: die erste Schicht basisnah, kurz unterhalb des aortalen Ausflusstrakts, die zweite midventrikulär und die dritte apexnah, kurz unterhalb des Papillarmuskelansatzes.

Jede Schicht wurde im Kurzachsenschnitt zirkulär in 6 Segmente unterteilt. Die Einteilung in kollateralisiertes und antegrad perfundiertes Myokard wurde primär koronarangiographisch unternommen.

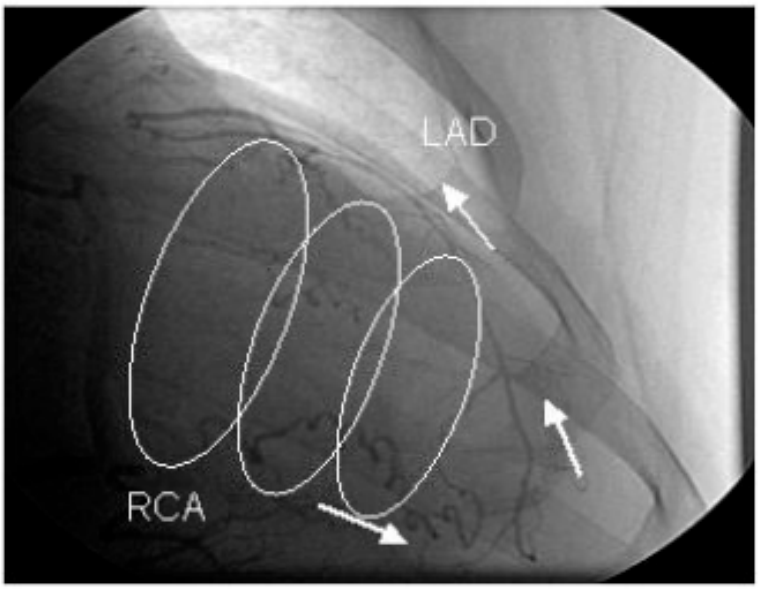


Abbildung 1: *Das Koronarangiogramm zeigt eine hinter dem ersten Diagonalast abgebrochene LAD, die sich über Kollateralen Rentrop Grad 3 aus der RCA füllen. Die drei Ringe repräsentieren einen basisnahen, einen midventrikulären und einen apexnahen Schnitt in kurzer Achse durch den linken Ventrikel, wie bei der MR Perfusionsbildgebung verwendet wurde.*

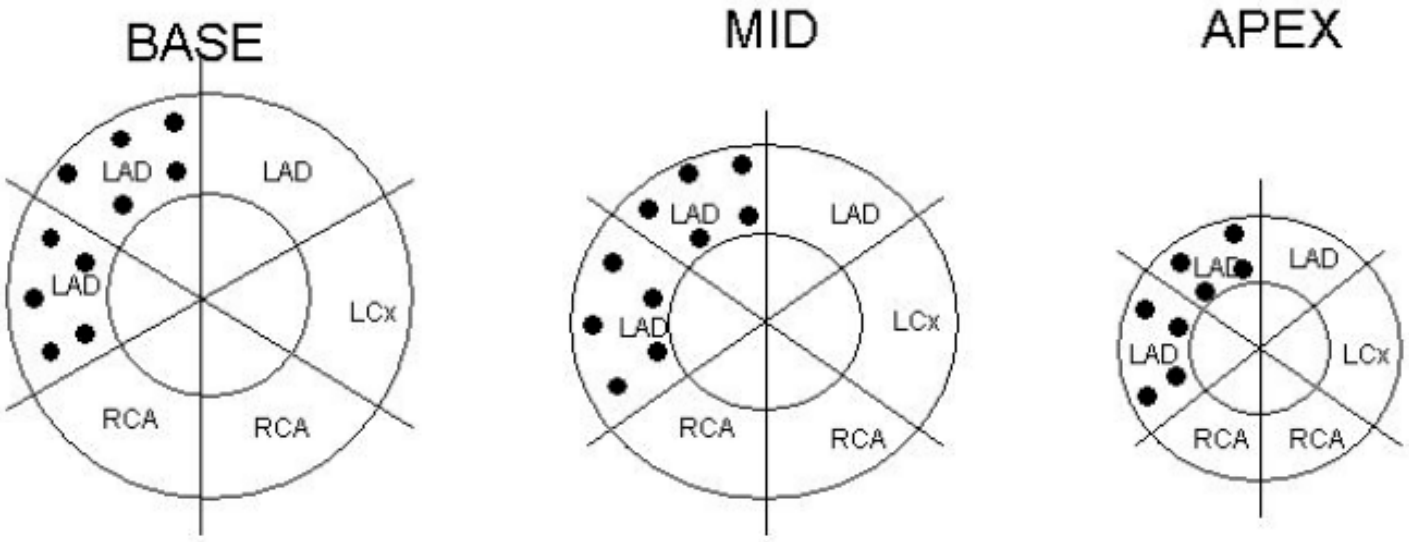


Abbildung 2: *Drei Schichten/Sechs Segment Modell: Segmentierung der MR Bilder des linken Ventrikels. Drei Schichten in kurzer Achse wurden basisnah, midventrikulär und apexnah aufgenommen. Jeder Schicht wurden die Subsegmente anterior, anterolateral, inferolateral, inferior, inferoseptal und anteroseptal zugeordnet. Die angewendete Segmentierung stimmt bei Perfusion, Funktion, später Kontrastaufnahme überein. Kollateralisierte Regionen sind schematisch durch schwarze Punkte gekennzeichnet. Versorgungsgebiete sind gekennzeichnet durch LAD – Ramus interventricularis anterior, RCx – A. circumflexa sinistra und RCA – A. coronaria dextra.*

Die regionale myokardiale Perfusion (ml/g/min) wurde mittels der maximalen Steigung der Impulsantwortkurve (SI-Kurve) und unter Verwendung des Fermi-Modells zur Entfaltung (Dekonvolution) der errechneten SI-Kurve (19) bestimmt. Zur Dekonvolution wurde Matlab™ (Version 6.5, The Math Works Inc.) verwendet. Die Perfusion wurde in ml/min/g aus der maximalen Amplitude der Impulsantwortkurve errechnet. Die myokardiale Perfusion wurde zum Rate Pressure Product (RPP, mmHg/min x 10.000) als einem Parameter für das Ausmaß der Herzarbeit normalisiert. Das RPP ist ein sensitiver Index für das Ausmaß der Herzarbeit und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs in Ruhe und unter Belastung (12).

Die Bilder wurden zumindest zum Teil in Atemanhaltephasen aufgenommen, um eine Verschiebung der vorher festgelegten Schichtpositionen durch die Atemexkursion zu verhindern und somit die spätere Bildanalyse zu vereinfachen.

Über einen peripher venösen Zugang wurden 0,05 mmol/kg Körpergewicht Gadolinium-DTPA (Magnevist™, Bayer Schering Pharma, Berlin) mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 6 ml/s über einen Injektor appliziert. Die Untersuchung erfolgte zunächst unter Adenosin-induzierter Hyperämie und >10 Minuten nach Ende der Adenosininfusion in Ruhe.

Zur Induktion der Hyperämie wurde Adenosin (140 µg/kg/min) über mindestens 3 Minuten bis zu einer Änderung der Herzfrequenz von 10 Schlägen verabreicht. Vor der nachfolgenden Untersuchung zur Vitalität wurden erneut 0,1 mmol/kg/KG Magnevist™ zu einer kumulativen Dosis von 0,2 mmol/kg/KG infundiert.

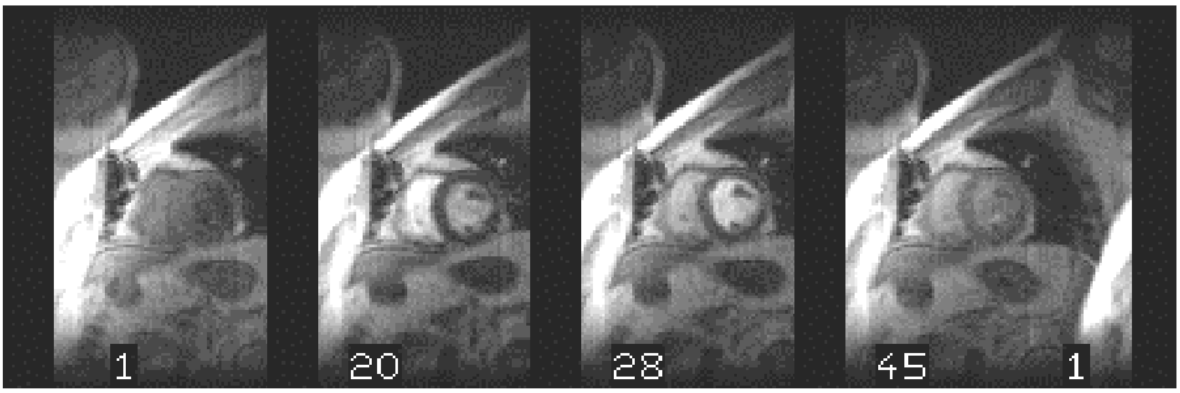


Abbildung 3: *Erste Passage („First-pass“) des Kontrastmittels durch das Herz. 4 (Bild 1, 20, 28, 45) von insgesamt 60 Einzelschichtaufnahmen der linksventrikulären kurzen Achse sind exemplarisch dargestellt: Bild 1 (vor Kontrastmittel), Bild 20 (maximaler Kontrast im rechtsventrikulären Cavum), Bild 28 (maximaler Kontrast im linksventrikulären Cavum), Bild 45 (maximaler Kontrast im Myokard).*

3.6.4 Die Auswertung der myokardialen Perfusion

Die Datenanalyse erfolgte geblindet hinsichtlich Patientenname, klinischem und koronarangiographischen Befund. Die myokardiale Perfusion wurde sowohl im antegrad perfundierten als auch im kollateralisierten Myokard in ml/min/g bestimmt. Regionen mit durch Kollateralen versorgtem Myokard wurden mittels Koronarangiographie durch die individuelle kardiale Anatomie sowie durch den vorliegenden kardialen Versorgungstyp identifiziert.

Das in der kurzen Achse nahezu zirkuläre Myokard wurde durch nicht in die Auswertung der MRT Daten involvierte Kardiologen in 6 Segmente pro Schicht eingeteilt (Abbildung 2). Für jede Schichtposition wurden auf den aufgenommenen Perfusionsbildern in der kurzen Achse endo- und epikardiale Konturen eingezeichnet. Verwendet wurde hierzu die Argus Cardiac Image Analysis Software^{TM} (Siemens Medical Solutions, Iselin, NJ, USA).

Zunächst wurde ein Bild mit maximalem Kontrast zwischen Ventrikellumen und Myokard ausgewählt, das eine exakte Einzeichnung der Kontur erlaubte. Um die Auswertung zu vereinfachen, wurde im nächsten Schritt diese erste, manuell eingezeichnete Kontur automatisch auf die übrigen Bilder der Schicht übertragen. Die Überprüfung der Richtigkeit der automatischen Implementierung der Kontur auf die übrigen Bilder erfolgte visuell.

Dies ist ein kritischer Punkt in der Bildanalyse, da die endokardiale Grenze des Myokards zum Ventrikel hin vor Ankunft des Kontrastmittels im Ventrikel nur schwierig abgrenzbar ist. Bei Ankunft des Kontrastmittels im linken Ventrikel kommt es dort zu einer sehr starken Kontrastierung, die ein so genanntes spill-over oder Partialvolumeneffekte verursachen kann. Es empfiehlt sich daher, die endokardiale Kontur von der eigentlichen Myokardgrenze zum Ventrikel hin etwas abzusetzen, um derartige Artefakte und Störungen der später errechneten SI-Kurve zu vermeiden. Die Beziehung zwischen myokardialer Perfusion in Ruhe und unter Adenosin-induzierter Hyperämie wurde zum rate pressure product normalisiert (RPP, mmHg/min).

3.6.5 Die Erstellung der Signalintensitätskurve

Die endo- und epikardiale Kontur bilden einen Ring, der das Myokard in der kurzen Achse umfasst. Dieser Ring wurde zirkulär in 6 gleichgroße Sektoren unterteilt. Die Anordnung der Sektoren erfolgt im Uhrzeigersinn und orientiert sich in jeder Schicht an der Grenze zwischen linkem und rechtem Ventrikel. Die Grenze zwischen linkem und rechtem Ventrikel ist definiert als die Stelle der Herzvorderwand, an der linker und rechter Ventrikel auf dem Kurzachsenbild zusammentreffen.

Signalintensitätskurven (SI-Kurven) repräsentieren Änderungen der Signalintensität in einem oder mehreren Pixel. Die zur Erstellung dieser SI-Kurven verwendeten Bilder wurden in Serie im Abstand von 1 bis 2 R-R-Intervallen aufgenommen. Durch Aufzeichnung der Herzfrequenz wurde eine SI vs. Zeit –Kurve generiert (Abbildung 4), aus der verschiedene Parameter (peak SI, time to peak etc.) berechnet werden, die der Evaluation der myokardialen Perfusion dienen.

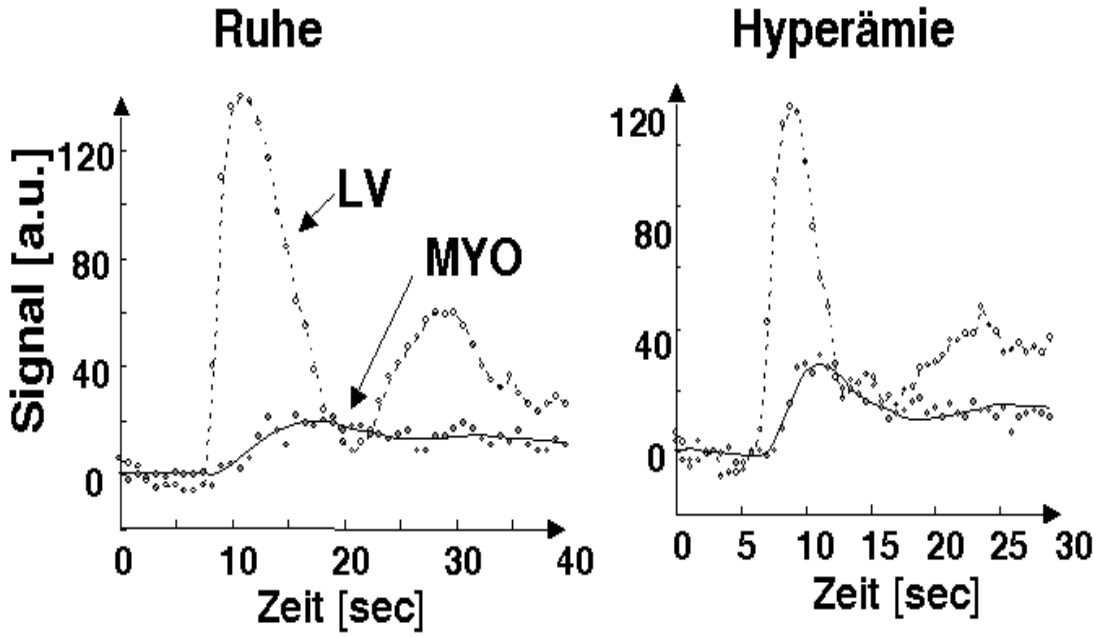


Abbildung 4: *Signalintensitäts-Zeitkurven (SI-Kurven). Jeder Punkt stellt die Signalintensität (a.u. – arbitrary units) in einer Herzmuskelregion (MYO) bzw. im linken Ventrikel (LV) zu einem bestimmten Zeitpunkt während der ersten Passage (First-pass) des Kontrastmittels durch das Herz dar. Die Passage des Kontrastmittels wird dabei unter Ruhebedingungen und während Adenosin-induzierter Hyperämie aufgezeichnet (30).*

3.6.6 Die absolute Quantifizierung der myokardialen Perfusion

Es wurde die Fermi-Funktion als empirisches Model für die Impulsantwort verwendet.

$$R(t) = \frac{A}{1 + \exp\left[-(\tau - \omega)\right]} \qquad (4)$$

A, ω und τ sind die Modellparameter der Funktion. Die Form der Fermi-Funktion stellt eine vertretbare Annäherung an die Impulsantwortkurve eines intravaskulären Tracers dar (4).

Der Teil der SI-Kurve zwischen Fuß und Gipfel hat verglichen mit den Kurvenanteilen jenseits des Gipfels eine höhere Sensitivität für Flussveränderungen. Zusätzlich ist die zeitlich frühe Kontrastierung des Myokards relativ insensitiv hinsichtlich eines Übertritts des Kontrastmittels durch die Kapillarwand in das Interstitium (20). Durch die Anwendung des Fermi-Modells an den vorderen Teil der Kurve kann der myokardiale Blutfluss bestimmt werden.

Das Fermi-Modell hat drei veränderbare Parameter. Diese werden optimiert und an die gemessenen Daten angepasst, um den myokardialen Blutfluss zu bestimmen. Die Parameter A, ω und τ stehen in keinerlei direktem Zusammenhang zu physiologischen Parametern des myokardialen Blutflusses. Die Verwendung des Fermi-Modells zur absoluten Quantifizierung des myokardialen Blutflusses wurde durch den Vergleich der Daten validiert (29).

3.6.7 Die verzögerte Kontrastmittelanflutung in kollateralisiertem Myokard

Die Bestimmung der verzögerten Kontrastmittelanflutung (Delay) dient der Detektion von kollateralisiertem Myokard. Mit Matlab™ (Version 6.5, The Math Works Inc.) wurde die Verzögerung der Kontrastmittelanflutung (Delay-Zeit t_d) errechnet. Diese ist definiert als die zeitliche Differenz zwischen der Ankunft des Kontrastmittels in der

zu untersuchenden myokardialen Region und der Ankunft des Kontrastmittels im Lumen des linken Ventrikels (Abbildung 5).

Um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten, muss die Delay-Zeit t_d in Abhängigkeit vom Abstand der aufgenommenen Schicht von der Herzbasis korrigiert werden. Die korrigierte Delay-Zeit (Δt_d) wurde berechnet als die Verzögerung der Kontrastmittelanflutung im betreffenden Sektor (t_d) minus der minimal zu beobachtenden Verzögerung in der betreffenden Schicht. Die Methode ist am Tiermodell validiert (17).

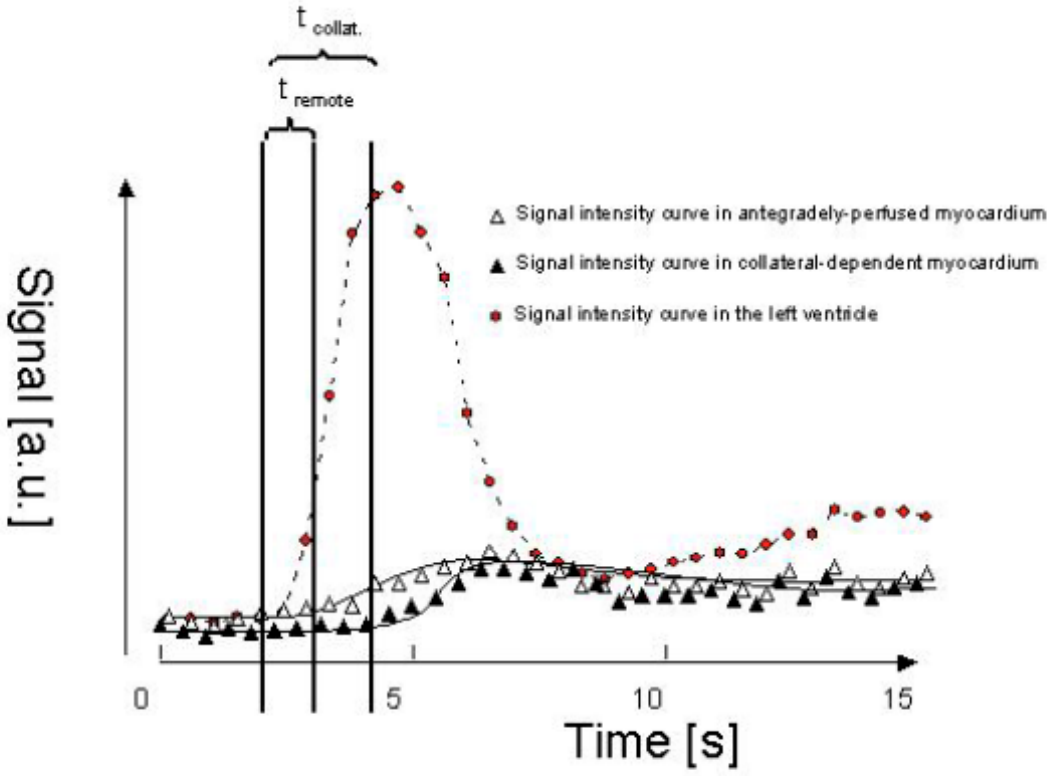


***Abbildung 5**: Dargestellt sind die linksventrikuläre Inputkurve und die Signalintensitätskurve in kollateralisiertem und antegrad perfundiertem Myokard. t_{remote} ist definiert als die Zeitspanne zwischen der Kontrastmittelankunft im linken Ventrikel und der Kontrastmittelankunft in antegrad perfundiertem Myokard. $t_{collat.}$ ist definiert als die Zeitspanne zwischen der Kontrastmittelankunft im linken Ventrikel und der Kontrastmittelankunft in kollateralisiertem Myokard. Die Verzögerung der Kontrastmittelankunft (Delay) in antegrad perfundiertem und kollateralisiertem Myokard unterschied sich signifikant. Die Legende (a. u.) an der Ordinate steht für arbitrary units.*

3.6.8 Die Vitalitätsdiagnostik

Den Perfusionsbildern folgte die Aufnahme der late enhancement Bilder zur Beurteilung der myokardialen Vitalität. Hierzu wurde eine stark T1-gewichtete Turbo FLASH Sequenz mit Inversionspuls verwendet: TR/TE 11/4.4 ms, TI 260-290 ms, Schichtdicke 8 mm und ein Inkrement von 10, FoV 280x340 mm, Matrix 166x256. Die Bildaufnahme wurde 10-20 min nach der letzten Kontrastmittelgabe durchgeführt.

3.6.9 Die späte Kontrastmittelaufnahme

Bei dem als late enhancement Technik bezeichneten Verfahren kommt es bei Aufnahmen >10 min nach Kontrastmittelgabe zu einer Demarkation des narbig veränderten Myokards als hyperintenses Areal in T1-gewichteten Aufnahmen (Abbildung 6).

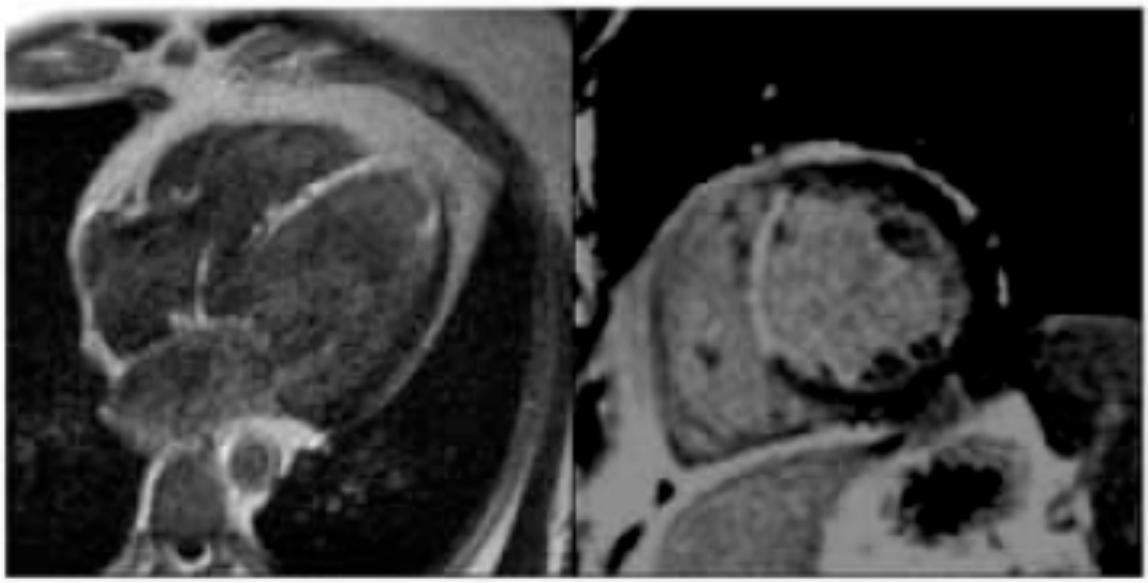


Abbildung 6: *Late enhancement Bilder eines Patienten mit chronischem Verschluss der LAD distal des ersten Diagonalastes sowie einer transmuralen Infarktausdehnung deutlich >50%.*

Ein optimaler Kontrast zwischen der hyperintensen Infarktzone und normalem Myokard wird erzielt, wenn die Bildakquisition erst >10 min nach Kontrastmittelapplikation stattfindet, so dass ein Auswaschen des Kontrastmittels aus dem Blut erfolgen kann (32).

Die late enhancement Technik eignet sich aufgrund der hohen räumlichen Auflösung sehr gut zur Bestimmung von Lokalisation und Ausmaß eines Myokardinfarktes. Das Infarktvolumen kann durch Multiplikation der zweidimensionalen Infarktfläche mit der Schichtdicke der Aufnahmen errechnet werden. Kim et al. nutzten diese Technik, um Myokardregionen mit reversibler Dysfunktion zu identifizieren und somit den Erfolg einer Revaskularisationsmaßnahme vorherzusagen (22).

3.6.10 Die transmurale Infarktausdehnung

Die transmurale Infarktausdehnung (TID in %) wurde in den den Perfusionsaufnahmen korrespondierenden Schichten bestimmt. Als Infarktareale werden Regionen klassifiziert, in denen die Signalintensität 10 Minuten nach der Kontrastmittelapplikation über zwei Standardabweichungen über der Signalintensität in koronarangiographisch antegrad perfundiertem Myokard liegt. Die transmurale Infarktausdehnung wurde berechnet als kontrastverstärkte Fläche in kollateralisiertem Myokard (mm^2) x 100/Gesamtfläche des kollateralisierten Myokards (mm^2).

3.7 Statistik

Zur Datenanalyse wurde SPSS (Ausgabe 10, SPSS Inc., Chicago, USA) verwendet. Der Students t-Test wurde zur Berechnung der Signifikanz zwischen den Regionen beim selben Patienten eingesetzt. Um die Signifikanz zwischen Regionen und Gruppen zu berechnen, wurde die Varianzanalyse (ANOVA) verwendet. Zeigte ANOVA signifikante Ergebnisse an, wurde die Bonferoni-Korrektur als post-hoc Test für multiple Vergleichstests eingesetzt.

Schwellenwerte wurden durch eine ROC-Analyse (Receiver Operated Characteristics) und die AUC (area under the curve) ermittelt. Um das Signifikanzniveau für diskontinuierliche Variablen zu prüfen, wurde der Chi-Square Test durchgeführt.

Die Beziehung zwischen der transmuralen Infarktausdehnung und der Perfusion, der regionalen systolischen Wandverdickung (RWT) oder der Rentrop Skala wurden durch den Spearman Rang Korrelations-Koeffizienten (rho) bestimmt. Stetige Daten wurden als mittlere Standardabweichung angegeben. $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

Bei 30 Patienten wurden anhand der Koronarangiographie und des 6 Segment/3 Schichten Modells (Abbildung 2) 135 Regionen kollateralisierten Myokards und 405 Regionen antegrad perfundierten Myokards identifiziert.

Um den Zusammenhang zwischen dem angiographisch erfassten Füllungsgrad der Kollateralen und der myokardialen Funktion und Perfusion zu bewerten, wurden die Patienten nach Rentrop in angiographisch geringe (0-1) oder deutliche Kollateralisierung (2-3) eingeteilt.

Kollateralisierte Myokardregionen wurden nach ihrer transmuralen Infarktausdehnung weiter unterteilt: bei 9 Patienten bzw. 48 Regionen fand sich eine TID von < 25%, bei 6 Patienten bzw. 18 Regionen eine TID von 25-50%, bei 4 Patienten bzw. 28 Regionen eine TID von 50-75% und bei 11 Patienten bzw. 41 Regionen eine TID von > 75%.

Transmurale Ausdehnung des Infarktes (TID)	<50% n=15	>50% n=15
Alter in Jahre	63 ± 9	62 ± 11
Geschlecht	Männlich 73% Weiblich 27%	Männlich 87% Weiblich 13%
Auswurffraktion (EF in %)	57 ± 7	46 ± 14
LVEDP (mmHg)	10 ± 4	8 ± 7
CCS Index	2,3 ± 0,7	2,1 ± 0,9
RPP (mmHg/min)		
In Ruhe	6373 ± 1445	6137 ± 967
Unter Hyperämie	7531 ± 1774*	7919 ± 1862*
Gefäßverschluss		
LAD	27%	27%
RCx	40%	40%
RCA	33%	33%
Risikofaktoren		
Rauchen	67%	53%
Hyperlipidämie	80%	80%
Diabetes	7%	7%
Bluthochdruck	80%	80%

Tabelle 1: *Einteilung des Patientenkollektivs nach der transmuralen Infarktausdehnung, p<0,01 Hyperämie vs. Ruhe.*

4.1 Abhängigkeit der myokardialen Perfusion von der transmuralen Infarktausdehnung

Die myokardiale Perfusion war in kollateralisiertem Myokard in Ruhe (Abbildung 8) und unter Hyperämie (Abbildung 7) von n = 15 Patienten mit ≥50% TID (69 Regionen, 0,84 ± 0,19 und 1,34 ± 0,43 ml/min/g) signifikant geringer als bei n = 15 Patienten mit <50% TID (66 Regionen, 1,08 ± 0,22 ml/min/g, p<0,02 und 2,21 ± 0,73 ml/min/g, p<0,01) und im antegrad perfundiertem Myokard (1,14 ± 0,20 ml/min/g, p<0,001 und 2,46 ± 0,82 ml/min/g, p<0,001). Die Perfusion in Regionen mit einer transmuralen Infarktausdehnung <50% war im Vergleich zum antegrad perfundierten Myokard nicht signifikant reduziert.

Perfusion unter Hyperämie mit Adenosin

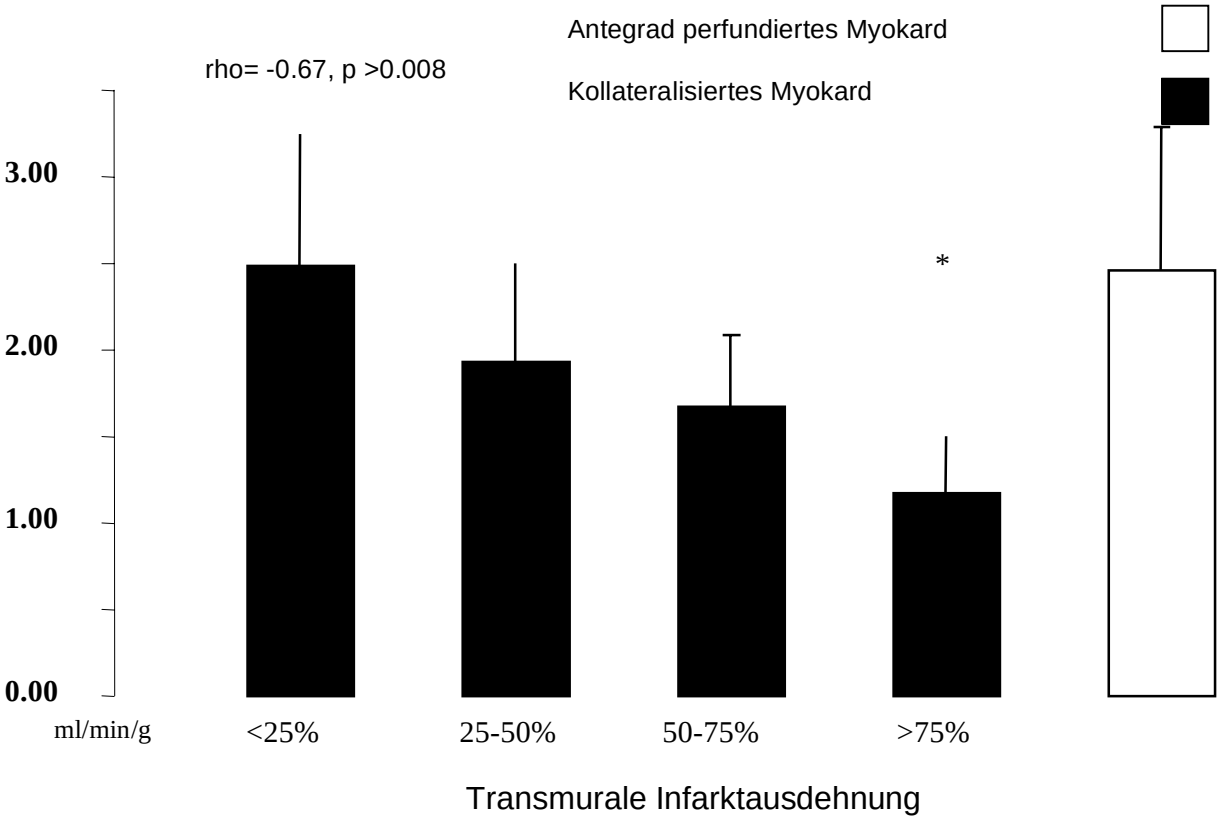


Abbildung 7: *Perfusion unter Hyperämie in Abhängigkeit von der transmuralen Infarktausdehnung.*

Myokardiale Perfusion in Ruhe

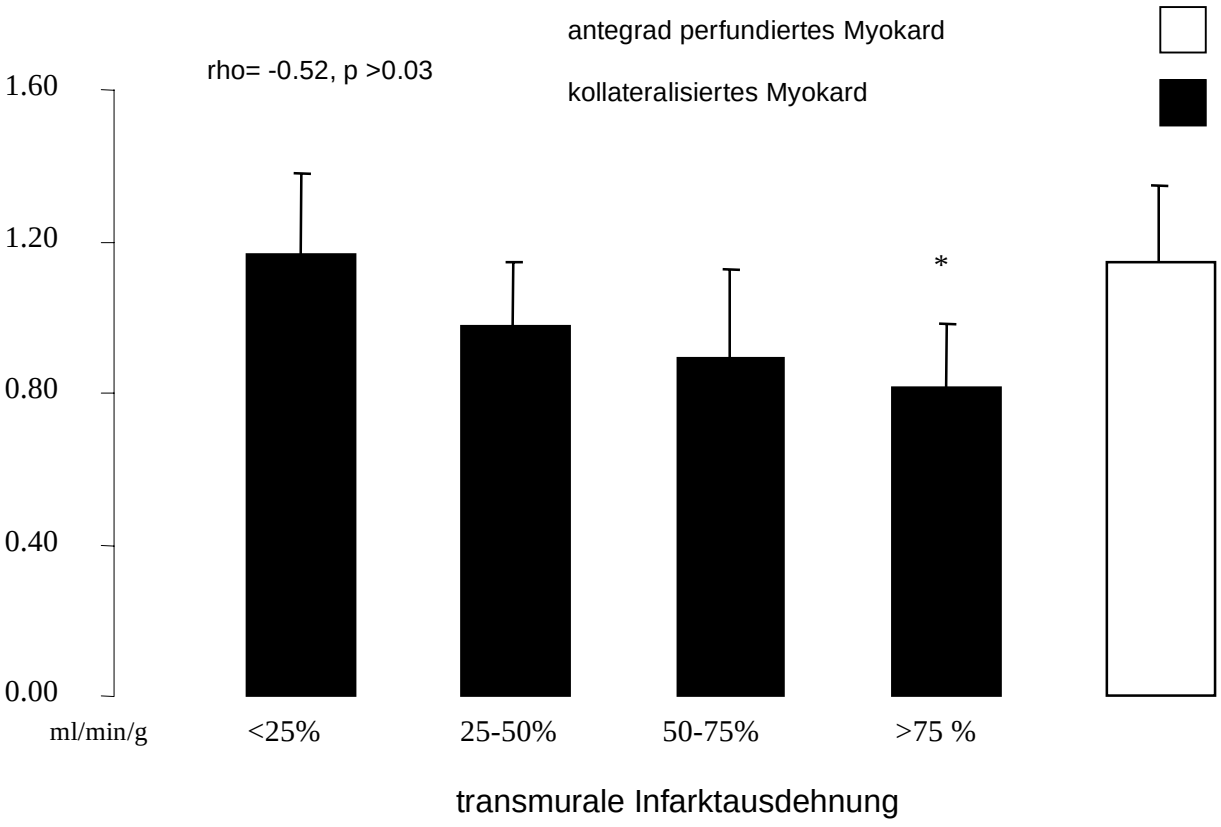


Abbildung 8: *Perfusion in Ruhe in Abhängigkeit von der transmuralen Infarktausdehnung.*

4.2 Abhängigkeit der regionalen Wanddickenzunahme von der transmuralen Infarktausdehnung

Die regionale Wanddickenzunahme (RWT) war in kollateralisiertem Myokard bei einer transmuralen Infarktausdehnung ≥50% (1,0 ± 1,0mm) signifikant geringer im Vergleich zu Patienten mit einer transmuralen Infarktausdehnung <50% (4,0 ± 2,6 mm, $p<0,001$) und antegrad perfundiertem Myokard (4,3 ± 1,7 mm, $p<0,0001$). Es zeigte sich somit eine signifikante inverse Korrelation zwischen der transmuralen Infarktausdehnung im Myokard und der regionalen Wanddickenzunahme (RWT).

Bei einer TID <50% fand sich kein signifikanter Unterschied in der regionalen systolischen Wanddickenzunahmen zwischen antegrad perfundiertem und kollateralisiertem Myokard (4,6 ± 1,8 mm vs. 3,9 ± 2,6 mm, Abbildung 9).

Regionale Wanddickenzunahme

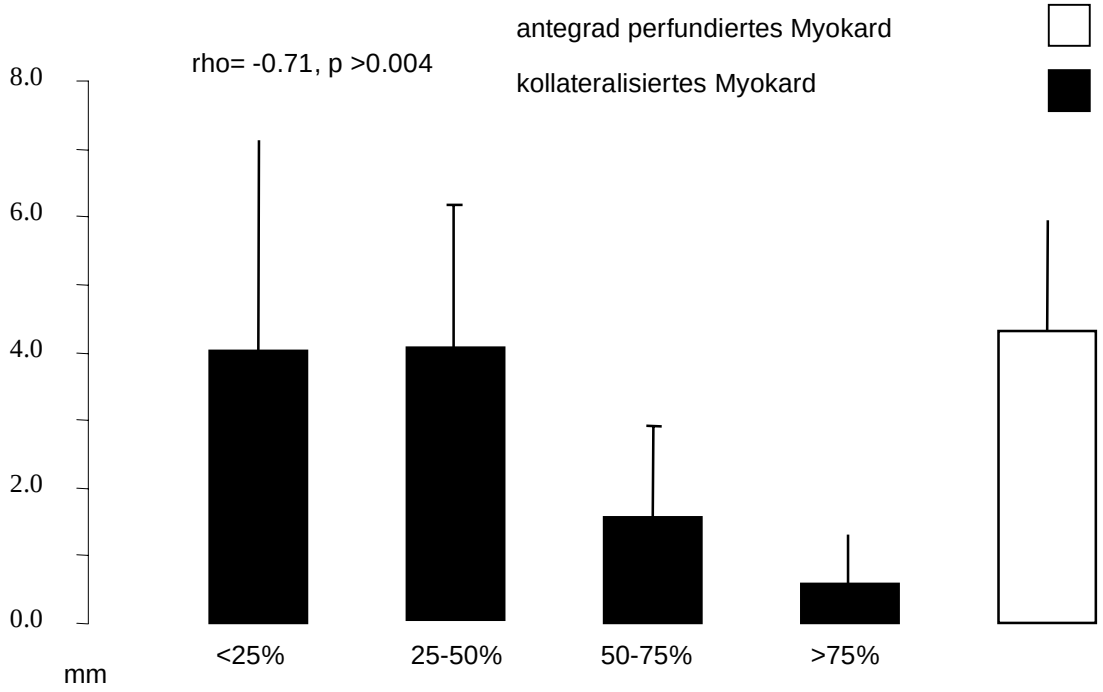


Abbildung 9: *Abhängigkeit der regionalen Wanddickenzunahme von der transmuralen Infarktausdehnung.*

4.3 Abhängigkeit der transmuralen Infarktausdehnung vom angiographischen Kollateralisierungsgrad

Keine signifikante Korrelation fand sich zwischen dem Ausmaß der transmuralen Infarktausdehnung und dem angiographischen Füllungsgrad der Kollateralen nach Rentrop (Abbildung 10).

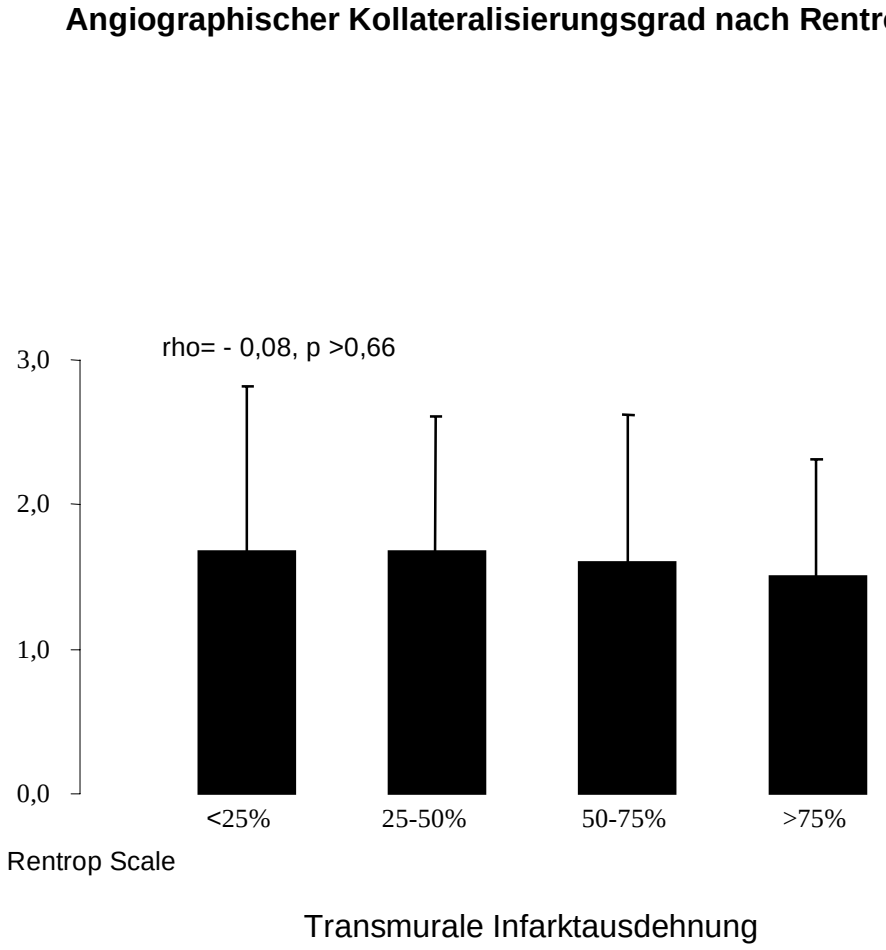


Abbildung 10: *Abhängigkeit der transmuralen Infarktausdehnung vom angiographischen Kollateralisierungsgrad nach Rentrop.*

4.4 Abhängigkeit der Perfusion vom angiographischen Kollateralisierungsgrad

Im Vergleich der Myokardregionen mit guter Kollateralisierung (Rentrop 2-3) und Regionen mit geringer Kollateralisierung (Rentrop 0-1) zeigte sich, dass die Perfusion in gut kollateralisierten Regionen (n=18, Rentrop Grad 2-3, Ruheperfusion 1,00 ± 0,25 ml/min/g, Perfusion unter Hyperämie 1,88 ± 0,86 ml/min/g) sich nicht signifikant von der in angiographisch gering kollateralisierten Regionen (n = 12, Rentrop Grad 0-1, Ruheperfusion 0,96 ± 0,29 ml/min/g, Perfusion unter Hyperämie 1,82 ± 0,81 ml/min/g, p = 0,36) unterschied.

Somit erlaubt der koronarangiographische Kollateralisierungsgrad eingeteilt nach Rentrop keinen Rückschluss auf das Ausmaß der myokardialen Perfusion in korrespondierenden Regionen.

4.5 Abhängigkeit der regionalen Wanddickenzunahme vom angiographischen Kollateralisierungsgrad

In ähnlicher Weise fand sich kein signifikanter Unterschied in der regionalen systolischen Wanddickenzunahme zwischen Myokardregionen mit koronarangiographisch gutem Kollateralisierungsgrad (n = 18, Rentrop Grad 2-3, RWT 2,9 ± 2,8mm) und Myokardregionen mit koronarangiographisch geringem Füllungsgrad der Kollateralen (n = 12, Rentrop Grad 0-1, RWT 1,8 ± 1,7 mm, p = 0,36).

4.6 Die verzögerte Kontrastmittelankunft

Für die Untersuchung der verzögerten Kontrastmittelanflutung (Delay) wurden die Daten 17 gesunder Probanden in die Studie mit eingeschlossen. In der Gruppe der Probanden wurden 306 Regionen (6 Segmente x 3 Schichten x 17 Probanden) untersucht.

Die unkorrigierte Verzögerung der Kontrastmittelanflutung (t_d) betrug 1,7 ± 0,7 s im Myokard der gesunden Probanden und 1,6 ± 1,0 s im antegrad perfundiertem Myokard der untersuchten Patienten. Der Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 2 zeigt die schichtkorrigierte Delay-Zeit (Δt_d) in Ruhe und unter Adenosin-induzierter Hyperämie in antegrad perfundiertem und kollateralisiertem Myokard von Patienten und im Myokard gesunder Probanden.

Tabelle 2: *Schichtkorrigierte Delay-Zeit (Δt_d in Sekunden) in antegrad perfundiertem und kollateralisiertem Myokard von Patienten sowie im Myokard gesunder Probanden in Ruhe und während Adenosin-induzierter Hyperämie.*

	Patienten		Probanden
Δt_d (in s)	Antegrad perfundiert	Kollateral-perfundiert	normales Myokard
Regionen	n=405	n=135	n=306
Ruhe	0,9±0,7*	1,7±1,0	0,8±0,4
Hyperämie	0,4±0,3#	1,1±0,6	0,3±0,3#

p<0,001 Ruhe vs. Hyperämie in allen Gruppen

*p<0,01 antegrad perfundiertes vs. kollateralisiertes Myokard

#p<0,001 antegrad perfundiertes vs. kollateralisiertes Myokard

Abbildung 11: *Analyse der schichtkorrigierten Delay-Zeit in Ruhe in antegrad perfundiertem und kollateralisiertem Myokard bei Patienten und im Myokard gesunder Probanden. Der cut-off value für die Ruhe Δt_d > 1,0 s aus der ROC Analyse stellt am besten Sensitivität und Spezifität zur Identifizierung von kollateralisiertem Myokard dar (30).*

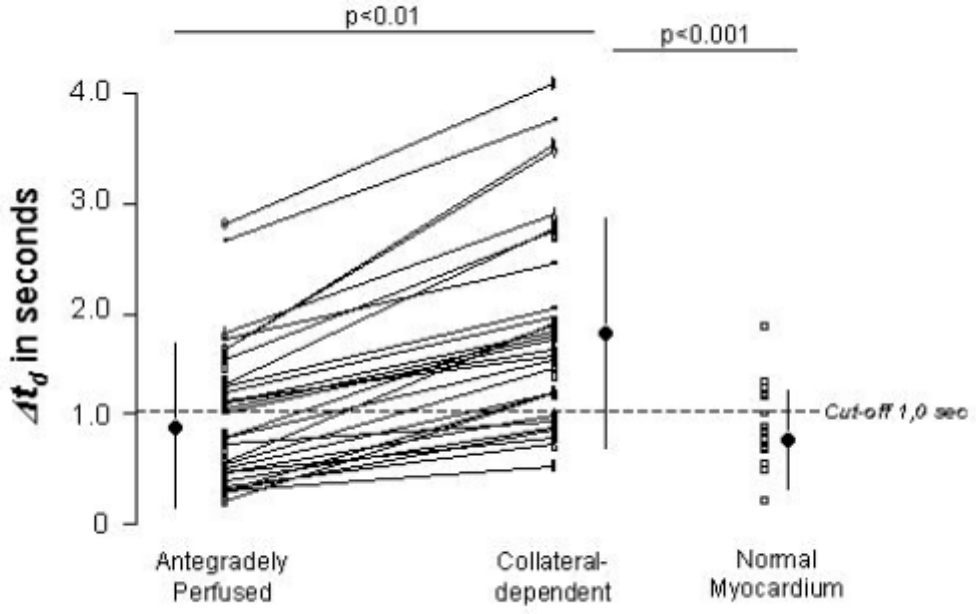
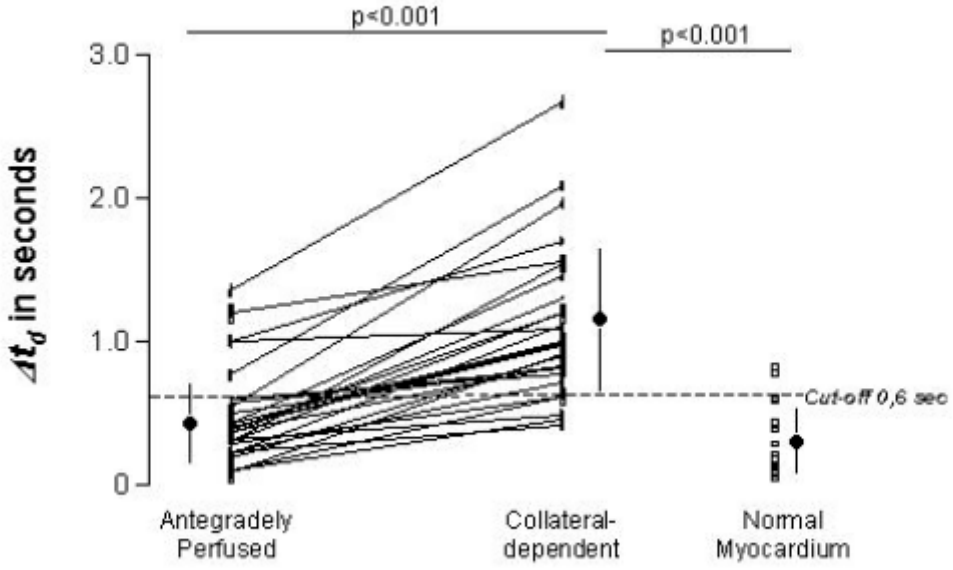


Abbildung 12: *Analyse der schichtkorrigierten Delay-Zeit in Ruhe und während Adenosin-induzierter Hyperämie in antegrad perfundiertem und kollateralisiertem Myokard bei Patienten und im Myokard gesunder Probanden. Der cut-off value Δt_d >0,6 s unter Adenosin-induzierter Hyperämie wurde durch eine ROC Analyse errechnet und zeigte die höchste Sensitivität und Spezifität, um kollateralisiertes Myokard zu identifizieren (30).*



Die Ergebnisse einer ROC Analyse zur Identifizierung von kollateralisiertem Myokard durch die schichtkorrigierte Verzögerung der Kontrastmittelankunft bzw. durch die myokardiale Perfusion sind in Tabelle 3 dargestellt. Der cut-off value von Δt_d >0,6 s unter Adenosin-induzierter Hyperämie zeigte eine maximale Sensitivität von 90% und eine maximale Spezifität von 83%, um kollateralisiertes Myokard zu identifizieren.

Tabelle 3: *ROC-Analyse für die Identifizierung von kollateralisiertem Myokard.*

Parameter	Cut-off value	Sensitivität %	Spezifität %	AUC	CI
$\Delta t_{d\ Ruhe}$	> 1,0 s	77	67	0,79	0,66 – 0,88
$\Delta t_{d\ Hyperämie}$	> 0,6 s	90	83	0,89	0,78 – 0,96
Myokardiale Perfusion in Ruhe	< 1,0 ml/min/g	65	85	0,69	0,54 – 0,84
Myokardiale Perfusion unter Hyperämie	< 1,6 ml/min/g	55	93	0,70	0,52 – 0,84

Δt_d – Schichtkorrigierte Delay-Zeit

AUC - Area under the Curve

CI – Konfidenzintervall

4.7 Abhängigkeit zwischen der transmuralen Infarktausdehnung, dem angiographischen Füllungsgrad der Kollateralen, der myokardialen Perfusion und der schichtkorrigierten Delay-Zeit

Es bestand kein signifikanter Unterschied in der schichtkorrigierten Verzögerung der Kontrastmittelanflutung zwischen den 41 kollateralisierten Myokardregionen mit einer transmuralen Infarktausdehnung >50% und den 91 kollateralisierten Myokardregionen mit einer transmuralen Infarktausdehnung <50%. Dies galt sowohl für die Untersuchung in Ruhe (Δt_d in Ruhe 1,8 ± 0,8 s vs. 1,6 ± 0,8 s, p>0,05) als auch für die Untersuchung unter Adenosin-induzierter Hyperämie (Δt_d unter Hyperämie 1,2 ± 1,0 s vs. 1,0 ± 0,4 s, p>0,05).

In Abhängigkeit vom angiographischen Füllungsgrad der Kollateralen zeigten sich signifikante Schwankungen der schichtkorrigierten Verzögerung der Kontrastmittelanflutung (Δt_d). In Myokardregionen mit geringer Kollateralisierung Rentrop Grad 0-1 (52 Regionen, bzw. 12 Patienten) war Δt_d signifikant länger als in den gut kollateralisierten Myokardregionen Rentrop Grad 2-3 (83 Regionen, bzw. 18 Patienten). Dies ließ sich sowohl in Ruhe (2,1 ± 0,9 s vs. 1,4 ± 0,8 s, p<0,04) als auch unter Adenosin-induzierter Hyperämie (1,4 ± 0,7 s vs. 0,8 ± 0,5 s, p>0,03) nachweisen.

5. Diskussion

In der Studie wurden myokardiale Perfusion, Funktion und Vitalität bei Patienten mit Gefäßverschluss mittels kardialer Magnetresonanztomographie untersucht. Funktion und Perfusion in Ruhe und unter Adenosin-induzierter Hyperämie in kollateralisiertem Myokard mit einer transmuralen Infarktausdehnung <50% unterschieden sich nicht signifikant von der Funktion und Perfusion in gesundem, antegrad perfundiertem Myokard ohne relevante Stenose im versorgenden Gefäß.

In kollateralabhängigem Myokard mit einer transmuralen Infarktausdehnung >50% hingegen war die Funktion deutlich eingeschränkt und die Perfusion signifikant niedriger als in gesundem, antegrad perfundierten Myokard bzw. in kollateralisiertem Myokard mit einer transmuralen Infarktausdehnung <50%.

Es zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen der transmuralen Infarktausdehnung (TID) und der Perfusion in Ruhe und Hyperämie sowie der regionalen systolischen Wandverdickung (RWT).

Der angiographische Füllungsgrad der Kollateralen nach Rentrop korrelierte nicht mit der transmuralen Infarktausdehnung. Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Funktion und Perfusion zwischen Regionen mit hohem und geringem koronarangiographisch bestimmten Füllungsgrad der Kollateralen nach Rentrop.

5.1 Die Bedeutung des koronarangiographischen Nachweises von Kollateralen

Schon in früheren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass der koronarangiographische Nachweis von Kollateralen keinen zuverlässigen Rückschluss auf das Vorhandensein von vitalem Myokard erlaubt (8) und demnach auch kein enger Zusammenhang zwischen koronarangiographischem Füllungsgrad der Kollateralen und regionaler myokardialer Funktion und Perfusion besteht.

Einer der wesentlichen Gründe hierfür ist die eingeschränkte Bildauflösung in der konventionellen Koronarangiographie, bei der Kollateralen mit einem Durchmesser

<100 µm nicht detektiert und somit auch nicht bewertet werden können. Darüber hinaus werden koronarangiographisch vor allem epikardiale arterielle Gefäße dargestellt, die nur eingeschränkt einen Rückschluss auf die tatsächliche myokardiale Perfusion erlauben (30). Weshalb nicht vitales Myokard bei manchen Patienten eine koronarangiographisch gute Kollateralisierung zeigt, ist allerdings noch unklar.

Trotz eines weitgehend noch unverstandenen Pathomechanismus wurde das Phänomen der Kollateralisierung nach Koronarverschluss wiederholt beschrieben (40). Es wird spekuliert, dass es nach einem koronararteriellen Verschluss zwar zu einer Kollateralisierung der subepikardialen Schichten kommt (38), subendokardial jedoch eine Nekrose nicht verhindert werden kann.

Präformierte Kollateralen, die in der Lage sind, eine Ischämie während eines kurzzeitigen Koronarverschlusses zu verhindern, existieren bei 20-25% der Menschen mit normal angelegtem Koronarsystem (50). Ob diese präformierten Kollateralen jedoch in der Lage sind, einen Infarkt im Falle eines akuten irreversiblen Koronarverschlusses zu verhindern, ist unbekannt.

Diese früheren Ergebnisse werden durch die in unserer Studie demonstrierte, signifikante inverse Korrelation zwischen transmuraler Infarktausdehnung und regionaler Funktion und Perfusion in kollateralisiertem Myokard bestätigt. Ferner zeigte sich, dass regionale Funktion und Perfusion keine verwertbare Korrelation zum angiographischen Füllungsgrad der versorgenden Kollateralen haben.

5.2 Die Bedeutung der transmuralen Infarktausdehnung für Funktion und Perfusion in kollateralisiertem Myokard

Unsere Untersuchungen zeigten, dass die Perfusion in kollateralisiertem Myokard im Vergleich zu antegrad perfundiertem Myokard zwar aufrechterhalten ist, jedoch abhängig von der transmuralen Ausdehnung des Infarktes (<50% TID oder ≥50% TID). Bei unseren Patienten mit KHK zeigte weder das kollateralisierte noch das antegrad perfundierte Myokard normale Perfusionswerte, wie sie bei gesunden

Probanden (mittlere Ruheperfusion bzw. Perfusion unter Adenosin-induzierter Hyperämie 1,1 ml/min/g bzw. 4,2 ml/min/g) erhoben wurden (29).

Sambuceti et al. (39) berichten, dass die Perfusion in antegrad perfundiertem Myokard ähnlich der in kollateralisiertem Myokard ist, was mit unseren Messungen übereinstimmt. Arani et al. (3) hingegen berichten, dass in dicht kollateralisiertem Myokard, das ausschließlich von Kollateralen versorgt wird, der Koronarfluss niedriger ist als die Ruhedurchblutung. Weder Sambuceti noch Arani bezogen die transmurale Ausdehnung des Infarktes (TID) als Faktor in ihre Studien mit ein.

Wir konnten zeigen, dass bei Patienten mit komplett durch Kollateralen versorgten Myokardarealen und einer TID <50% die regionale Perfusion sich nicht signifikant von Arealen mit antegrader Perfusion unterscheidet, während bei Patienten mit TID ≥50% die Perfusion signifikant vermindert war. Diese Ergebnisse zeigen die Bedeutung der transmuralen Ausdehnung des Infarkts (TID) für die myokardiale Perfusion und könnten eine mögliche Erklärung für die widersprüchlichen Studien von Sambuceti und Arani sein (39, 3).

Nach Kim et al (22) korreliert das Ausmaß der transmuralen Infarktausdehnung (TID) eng mit der Wahrscheinlichkeit einer Erholung der myokardialen Funktion nach Reperfusion. Dabei sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Erholung mit zunehmender transmuraler Infarktausdehnung.

Insbesondere im Falle einer mittelgradigen transmuralen Infarktausdehnung (TID 25-75%) ist jedoch eine Vorhersage über die funktionelle Erholung von dysfunktionalem Myokard nach Reperfusion unsicher. Somit spielt gerade in diesen Fällen die zusätzliche Untersuchung der Perfusionswerte unter Hyperämie oder Daten zur Kontraktionsreserve eine wichtige Rolle, um die Vorhersagegenauigkeit erhöhen.

Eine ROC-Analyse zeigte, dass eine hyperämische Perfusion von mehr als 1,1 ml/min/g sowie eine regionale systolische Wandverdickung (RWT) von mehr als 1 mm mögliche geeignete Parameter zum Ausschluss einer TID >50% in kollateralisiertem Myokard sind.

Hingegen war ein guter koronarangiographischer Füllungsgrad der Kollateralen (Rentrop 2-3) nicht mit einer geringeren transmuralen Ausdehnung des Infarktes verbunden (TID <50%) und zeigte auch keine bessere Funktion oder Perfusion des kollateralisierten Myokards an.

5.3 Die systolische regionale Wandverdickung in Abhängigkeit von der transmuralen Infarktausdehnung

Im Vergleich mit kürzlich publizierten Daten zur systolischen regionalen Wandverdickung (RWT) bei gesunden Probanden (6,1 ± 1,7 mm), zeigte sich in unserem Patientenkollektiv mit koronarer Herzkrankheit im kollateralisierten Myokard mit einer transmuralen Infarktausdehnung <50% (3,9 ± 2,6 mm) wie auch im antegrad perfundierten Myokard (4,6 ± 1,8 mm) eine Einschränkung der regionalen systolischen Wandverdickung (15). Ist die Kollateralisierung des Myokards nicht ausreichend, um eine transmurale Infarktausdehnung >50% zu verhindern, ist die regionale Wandverdickung noch ausgeprägter und signifikanter eingeschränkt.

Dies bestätigt die Daten aus einer Studie an Schafen von Kramer et al. (24) und einer an Schweinen von Mühling et al (31), die zeigten, dass die Funktion in von der Infarktregion entfernten Myokardregionen gleichfalls eingeschränkt war. Als Ursache wurden eine eingeschränkte vasodilatatorische Kapazität, eine Alteration der regionalen Belastung des Myokards sowie eine mechanische Zugbelastung der dem Infarkt angrenzenden Regionen diskutiert.

Bei Patienten mit einer transmuralen Infarktausdehnung <50% bestand kein Unterschied in der regionalen Wandverdickung zwischen kollateralisierten Myokardregionen und antegrad perfundierten Myokardregionen. Obgleich die Patientenpopulationen leicht unterschiedlich waren, stimmten unsere Ergebnisse mit den Daten von Marhold et al (28) insoweit überein, als dass eine signifikante Einschränkung der kontraktilen Funktion nur bei Patienten mit reperfundierten chronischen Infarkten und einer transmuralen Infarktausdehnung von >50% nachweisbar war.

5.4 Die Verzögerung der Kontrastmittelankunft in Abhängigkeit von Perfusion und transmuraler Infarktausdehnung

Die schichtkorrigierte Delay-Zeit erlaubt eine Unterscheidung zwischen antegrad perfundiertem und kollateralisiertem Myokard, unabhängig vom Ausmaß der transmuralen Infarktausdehnung (TID).

Im Gegensatz dazu ist die Ruheperfusion in kollateralisiertem Myokard im Vergleich zu antegrad perfundiertem Myokard nicht signifikant gemindert. Unsere Daten erlauben diese Aussage aber nur mit der Einschränkung, dass keine hämodynamisch wirksame Stenose des die Kollateralen versorgenden Gefäßes vorhanden ist und die transmurale Infarktausdehnung <50% liegt. Dies bestätigt, dass unter diesen Umständen die koronaren Kollateralen eine Grundversorgung der myokardialen Perfusion aufrechterhalten können.

Die Perfusion unter Adenosin-induzierter Hyperämie liegt in kollateralisiertem Myokard signifikant unter der in antegrad perfundiertem Myokard. Dies zeigte sich unabhängig vom angiographischen Kollateralisierungsgrad. Allerdings zeigte sich auch, dass die Perfusion unter Hyperämie in kollateralisiertem Myokard mit einer transmuralen Infarktausdehnung <50% nahezu der in antegrad perfundiertem Myokard entsprach.

Insgesamt betrachtet sind unter Adenosin-induzierter Hyperämie erhobene Perfusionsdaten kein optimaler Parameter zur Unterscheidung von antegrad perfundiertem und kollateralabhängigem Myokard. Ursächlich hierfür sind unter anderem Koronarstenosen ohne kompensatorische Kollateralen, die die Myokardperfusion unter Hyperämie signifikant einschränken können (13).

5.5 Abhängigkeit der Verzögerung der Kontrastmittelankunft vom angiographischen Füllungsgrad der Kollateralen

In dieser Studie zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen der Verzögerung der Kontrastmittelankunft (Delay) in kollateralisiertem Myokard und dem

angiographischen Kollateralisierungsgrad nach Rentrop. Eine Zunahme des Kollateralisierungsgrades nach Rentrop bewirkte eine reduzierte Verzögerung der Kontrastmittelankunft. Perfusionswerte hingegen erlaubten keine Differenzierung zwischen Regionen von starkem oder geringem Kollateralisierungsgrad.

Grundlage der MR first-pass Perfusion Bildgebung ist die Bestimmung der Signalkinetik im myokardialen Gewebe nach kompakter Kontrastmittelinjektion. Die einzelnen Elemente der Boluskinetik (Zeitdauer zwischen Ankunft des Kontrastmittels und peak intensity oder das Verteilungsmuster des Kontrastmittels in der untersuchten myokardialen Region) werden von Faktoren wie der Kapillardichte, dem Kapillarquerschnitt und der Übertrittsrate des Kontrastmittels in das Interstitium von kollateralisiertem Myokard beeinflusst (45).

Der Delay wird als zeitliche Verzögerung der Kontrastmittelanflutung durch Subtraktion des minimalen, schichtkorrigierten Delay berechnet und wird in erster Linie durch die retrograde Anflutung des Kontrastmittels über Kollateralen verursacht. Würde man den Delay zwischen der Kontrastmittelankunft im linken Ventrikel und Beginn der Kontrastierung der betrachteten myokardialen Regionen außer acht lassen, würde dies zu einer Unterbewertung des myokardialen Blutflusses in kollateralisiertem Myokard führen.

In ähnlicher Weise könnte jeder Gradient im myokardialen Blutfluss von der Herzbasis nach apikal eine von der Herzbasis nach apikal zunehmende Verzögerung der Kontrastmittelankunft repräsentieren oder eine zunehmende Streuung des arteriellen Inputs anzeigen. Beide Faktoren könnten mit zunehmender Ausprägung der koronaren Herzerkrankung bzw. Anzahl der Risikofaktoren zunehmen. Anstelle der Annahme einer konstanten Verzögerung ist somit die Miteinbeziehung von Fluss und Verzögerung für die nicht invasive Bewertung des myokardialen Blutflusses insbesondere bei kollateralabhängigem Myokard und in Ruhe von besonderer Wichtigkeit.

5.6 Einfluss von Adenosin auf die Verzögerung der Kontrastmittelankunft

Die Verzögerung der Kontrastmittelanflutung nahm unter Infusion von Adenosin ab. Adenosin reduziert den Gefäßwiderstand, was zu einem schnelleren Fluss im zuführenden koronaren Gefäß führt und ein verkürztes Delay der Kontrastmittelanflutung im myokardialen Gewebe verursacht. Somit ist die Verzögerung der Kontrastmittelanflutung abhängig von der Passagedauer des Kontrastmittels durch die zuführenden koronaren Gefäße oberhalb der Mirkozirkulation der ROI, einschließlich der Kollateralzirkulation. Zusätzlich wird die Perfusion durch aktive Regulation und die metabolische Aktivität der distal der Kollateralen gelegenen Mikrozirkulation beeinflusst (21). Der Gefäßwiderstand der Mikrozirkulation erhöht die Heterogenität des Delay-Parameters.

Dies zeigte die verminderte Überschneidung der Daten von kollateralisiertem und antegrad perfundiertem Myokard und eine geringere Varianz der schichtkorrigierten Delay-Zeit im Vergleich zu den Ruhedaten (Abbildungen 11 und 12). Somit kann der Einfluss der Mikrozirkulation auf den Delay-Parameter durch die Infusion von Adenosin reduziert werden, was wiederum zu einer verminderten Datenüberschneidung und Varianz des Delay-Parameters führt.

Diese Ergebnisse werden durch eine frühere Studie gestützt, in der gezeigt wurde, dass mit zunehmender Atherosklerose zwar die Varianz der basalen koronaren Dopplerflussgeschwindigkeit durch Adenosin gesteigert wird, nicht jedoch unter Hyperämie (48). Dies erklärt die durch eine ROC Analyse berechnete höhere Sensitivität und Spezifität des Delay-Parameters unter Hyperämie im Vergleich zum Delay in Ruhe für die Identifikation von kollateralisiertem Myokard.

Wie andere gehen auch wir davon aus, dass weder die Quantifizierung des Flusses noch die Quantifizierung der Flussreserve als Parameter in der Lage sind, kollateralisiertes Myokard sicher zu identifizieren, da neben dem myokardialen Kollateralisierungsgrad eine Reihe weiterer Faktoren die myokardiale Perfusion beeinflussen (39).

Durch die zusätzliche Bestimmung von Daten zur verzögerten Kontrastmittelanflutung (Delay) mittels myokardialer first-pass Perfusion Bildgebung (MRPI) über die übrigen Funktions-, Perfusions- und late enhancement Parameter hinaus ist eine höhere Zuverlässigkeit in der Identifizierung von kollateralisiertem Myokard und eine Unterscheidung von antegrad perfundiertem Myokard möglich.

5.7 Identifikation von kollateralisiertem Myokard mittels Echokardiographie

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen konnte auch mittels kontrastmittelgestützter Echokardiographie gezeigt werden, dass in kollateralisiertem Myokard im Vergleich zu antegrad perfundiertem Myokard die Kontrastierung verzögert eintritt (7, 43). Die mittels Echokardiographie gemessene Verzögerung der Kontrastmittelanflutung in antegrad perfundiertem Myokard beträgt in Ruhe etwa 5 s (26). Im Vergleich mit den von uns mittels MRPI erhobenen Daten zur nicht schichtkorrigierten Verzögerung der Kontrastmittelanflutung in antegrad perfundiertem Myokard in Ruhe von 1,6 – 1,7 s ist dies beträchtlich länger.

Ausgehend vom Stewart-Hamilton Prinzip (33) und bei einem Fluss von 1 ml/min/g wäre die Verzögerung zwischen Kontrastierung des linken Ventrikel und der Kontrastierung des Myokards in Ruhe etwa 1,5 s (17). Dieses Verzögerungsintervall korreliert sehr gut mit unseren Daten zur durchschnittlichen Verzögerung der Kontrastmittelanflutung für antegrad perfundiertes Myokard, nicht jedoch mit den mittels Echokardiographie erhobenen Daten.

Zwei Mechanismen könnten möglicherweise hierfür verantwortlich sein. Erstens umfasst die mittels Echokardiographie gemessene Verzögerung der Kontrastmittelanflutung die Zeit bis Beginn der myokardialen Kontrastierung plus die Zeit bis zur maximalen Kontrastierung des Myokards. Dieser echokardiographische Delay-Parameter entspricht somit der Summe aus der in unserer Studie gemessenen Verzögerung der Kontrastmittelanflutung plus der Zeit bis zur maximalen Kontrastierung des Myokards (Abbildung 5).

Zweitens wird bei der Messung der Verzögerung der Kontrastmittelankunft mittels Echokardiographie der Kontrastmittelsfluss während kontinuierlicher Kontrastmittelinfusion bestimmt. Nachdem ein steady-state erreicht ist, werden die Mikrobläschen durch einen uniplanaren hochenergetischen Ultraschallstrahl zerstört. Die Rate, mit der die Mikrobläschen in den Bereich des Ultraschallstrahls wieder eintreten, dient der Messung von Perfusion sowie der Verzögerung der Kontrastmittelanflutung. Dieses Wiedereintreten der Mikrobläschen ist sensitiv hinsichtlich der Messung des linksventrikulären Schlagvolumens sowie des Einströmens des Kontrastmittels in den Koronarbaum. Dies schließt auch Kollateralen mit ein, die außerhalb der Ebene des Ultraschallstrahls liegen. Beide Gesichtspunkte tragen zur Erklärung des Unterschieds zwischen dem mittels Echokardiographie und dem mittels MRPI erhobenen Delay-Parameter bei.

Die bei der Verwendung der Ultraschall-Mikrobläschen gemessene Delay repräsentiert somit nicht nur die Passage durch das die Kollateralen versorgende Gefäß, wie es bei der Erhebung des Delay mittels MRPI der Fall ist, sondern wird zusätzlich von der myokardialen Perfusion beeinflusst.

Folglich meinen wir, dass der mittels Echokardiographie erhobene Delay-Parameter weniger spezifisch für die Identifikation von kollateralisiertem Myokard ist, als die mittels myokardialer MR first-pass Perfusion Bildgebung erhobenen Daten der Verzögerung der Kontrastmittelanflutung.

5.8 Limitationen der Studie

Die Zahl der in dieser Studie von uns untersuchten Patienten war relativ klein. Dieser Nachteil wurde jedoch durch hochselektive Einschlusskriterien kompensiert.

In dieser Studie wurden ausschließlich Patienten ohne hämodynamisch relevante Stenose in dem die Kollateralen versorgenden Gefäß untersucht. Da bei fortgeschrittener KHK die Kollateralperfusion durch Stenosen in den die Kollateralen versorgenden Gefäßen beeinträchtigt sein kann, können die Resultate unserer

Studie nicht unkritisch auf Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung übertragen werden.

Darüber hinaus waren nur zwei unserer Patienten Diabetiker. Die diabetische Mikroangiopathie ist bei Diabetikern weit verbreitet und hat einen signifikanten Einfluss auf Funktion und Perfusion des kollateralisierten wie auch des antegrad perfundierten Myokards. Allerdings berichteten Seiler et al. erst kürzlich ähnliche Flussindizes in Kollateralen bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern (41).

Eine MRT-Funktionsuntersuchung unter Dobutamin-Stress zur Einschätzung der Kontraktionsreserve in kollateralisiertem Myokard wurde nicht durchgeführt. Diese Untersuchung könnte bei Patienten mit regionaler Funktionseinschränkung und einer 25-75%igen transmuralen Ausdehnung des late enhancement von Interesse sein.
Nach dem bisherigen Stand ist es gerade für dieses Patientenkollektiv außerordentlich schwierig, eine prognostisch zuverlässige Vorhersage über die Funktionsverbesserung des Myokards nach Revaskularisierung zu treffen (16).

Allerdings könnten die Ergebnisse der Perfusionsuntersuchung unter Adenosin-induzierter Hyperämie Rückschlüsse auf die Kontraktionsreserve in kollateralisiertem Myokard erlauben. Eine erhaltene, durch Adenosin induzierbare Hyperperfusion in Regionen mit eingeschränkter Funktion scheint ein nützlicher Hinweis auf das Ausmaß der Kontraktionsreserve zu sein, da gezeigt wurde, dass die Erhöhung des myokardialen Blutflusses unter Dobutamin geringer ist als unter Adenosin (42).

Die von uns verwendete Methode zur Beurteilung der transmuralen Infarktausdehnung (TID) neigt zur Überschätzung der TID, da stets die maximale Menge an Narbengewebe pro Sektor angezeigt wird. Dies ist eine der möglichen Erklärungen für die für uns überraschend hohen Perfusionswerte in Myokard mit errechneten transmuralen Infarktausdehnung > 50%. Bei der erneuten Durchsicht der Bilder unter diesem Gesichtspunkt konnte jedoch keine relevante Lastigkeit der Daten in diese Richtung festgestellt werden.

Darüber, wie hämodynamisch wirksame Stenosen im die Kollateralen versorgenden Gefäß den Unterschied im Delay zwischen antegrad perfundiertem und kollateralisiertem Myokard beeinflussen, kann im Moment nur spekuliert werden.

Eine frühere MR Studie hat gezeigt, dass hämodynamisch relevante epikardiale Stenosen zwar die Perfusionsreserve mindern (1, 2), aber zu keiner signifikanten Verzögerung der Kontrastmittelanflutung im Myokard führen (25). Dies zeigt den zusätzlichen Informationsgehalt, der von der Messung der myokardialen Perfusion und der Verzögerung der Kontrastmittelanflutung ausgeht.

Patienten mit koronaren Bypassgefäßen wurden nicht in die Studie mit eingeschlossen. Wiewohl spekulativ, gehen wir aufgrund der Abhängigkeit der Verzögerung der Kontrastmittelanflutung von der Gefäßlänge davon aus, dass ein langes Bypassgefäß zu einer Verlängerung dieser Verzögerung führt.

Obwohl die von uns beobachteten Unterschiede in der Verzögerung der Kontrastmittelanflutung zwischen antegrad perfundiertem und kollateralisiertem Myokard hochsignifikant waren, könnte eine Verbesserung der zeitlichen Auflösung zu einer weiteren Erhöhung der Sensitivität hinsichtlich der Identifikation von kollateralisiertem Myokard führen.

Die von uns verwendete Korrektur des Delay-Parameters insbesondere bei distal gelegenen Schichtpositionen ist allenthalben eine erste Annäherung. Die Korrektur könnte durch die Messung mehrerer schichtadaptierter minimaler Verzögerungszeiten zusätzlich verfeinert werden und gleichzeitig die allgemeine Abgängigkeit der Verzögerung der Kontrastmittelanflutung von der jeweiligen koronaren Schichtposition darstellen.

In unserer Studie wurde die Rentrop-Einteilung, eine etablierte koronarangiographische Klassifikation des Kollateralisierungsgrades (35), verwendet. Ein Ergebnis unserer Studie ist jedoch, dass eben diese angiographische Klassifikation des Kollateralisierungsgrades eine lediglich geringe Sensitivität und Spezifität für die Bewertung der myokardialen Funktion, Perfusion und Vitalität besitzt.

Wie kürzlich veröffentlicht, zeigt die Koronarangiographie in Kombination mit einem mathematischen Modell für die Flusskapazität der Kollateralen eine wesentlich bessere Korrelation von koronarangiographischen und klinischen Parametern (47). Diese neuen Modelle werden möglicherweise einige Einschränkungen der in dieser Studie verwendeten Klassifikation beheben können und die angiographische Bewertung von Kollateralen zuverlässiger machen.

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde mit kardialer MRT Funktion, Perfusion und Vitalität bei 30 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und chronischem Gefäßabbruch untersucht. Besonderes Augenmerk wurde auf die transmurale Infarktausdehnung (TID), die Ruheperfusion, die Perfusion unter Adenosin-induzierter Hyperämie sowie die systolische regionale Wandverdickung (RWT) in kollateralabhängigem und antegrad perfundiertem Myokard gelegt. Als neuer Parameter wurde die Verzögerung der Kontrastmittelankunft (Delay) in antegrad perfundiertem und kollateralisiertem Myokard untersucht.

Zunächst wurden die Kollateralen koronarangiographisch nach ihrem Vorhandensein und ihrem Füllungsgrad eingeteilt. Hierzu wurde die etablierte koronarangiographische Klassifikation nach Rentrop verwendet. Es folgte die kardiale MRT, mit der myokardiale Funktion und Perfusion zunächst unter Adenosin-induzierter Hyperämie und danach in Ruhe untersucht wurden. Zuletzt erfolgte die Untersuchung der Vitalität mittels der late enhancement Technik.

Dabei wurde der Zusammenhang zwischen koronarangiographischem Kollateralisierungsgrad und kernspintomographisch bestimmter Perfusion und systolischer, regionaler Wandverdickung ebenso untersucht wie die myokardiale Funktion und Perfusion in Abhängigkeit von der transmuralen Infarktausdehnung (TID).

Durch den Einsatz der first-pass Perfusion Technik und der Bestimmung der verzögerten Kontrastmittelanflutung (Delay) ist es möglich, kollateralisiertes Myokard zu identifizieren und von antegrad perfundiertem Myokard mit hoher Sensitivität und Spezifität abzugrenzen. Die Verzögerung der Kontrastmittelanflutung scheint dabei vom angiographisch erhobenen Füllungsgrad der Kollateralen beeinflusst zu sein, ist jedoch unabhängig vom Ausmaß der myokardialen Perfusion. Kollateralisiertes Myokard lässt sich folglich auch dann von antegrad perfundiertem Myokard unterscheiden, wenn die Perfusion sich in einem ähnlichen Bereich bewegt.

Bei den Patienten mit einer transmuralen Infarktausdehnung <50% in kollateralisiertem Myokard waren Ruheperfusion, die Perfusionsparameter unter Hyperämie sowie die regionale Wanddickenzunahme mit den Werten in antegrad perfundierten Myokard vergleichbar.

Bei den Patienten mit einer transmuralen Infarktausdehnung ≥50% in kollateralisiertem Myokard blieben die Perfusionsparameter in Ruhe und unter Hyperämie sowie die regionale Wanddickenzunahme signifikant unter den Werten, die in antegrad perfundiertem Myokard gemessen wurden.

Des Weiteren zeigte sich, dass Funktion und Perfusion in kollateralisiertem Myokard erhalten bleiben, wenn die transmurale Infarktausdehnung <50% beträgt, unabhängig von der koronarangiographischen Graduierung der Kollateralen nach Rentrop. In kollateralisiertem Myokard zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen der transmuralen Infarktausdehnung (TID) und der Ruheperfusion, der Perfusion unter Hyperämie, sowie der regionalen Wanddickenzunahme.

Im Gegensatz dazu zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen Rentrop 0-1 bzw. Rentrop 2-3 hinsichtlich Ruheperfusion, Perfusion unter Hyperämie und regionaler Wanddickenzunahme. Keine Korrelation konnte auch zwischen der transmuralen Infarktausdehnung (TID) und der koronarangiographischen Einteilung der Kollateralen nach Rentrop nachgewiesen werden. Es wurde deutlich, dass die durch kardiale MRT bestimmte transmurale Ausdehnung eines Myokardinfarktes (TID) eine bessere Korrelation mit quantitativen Parametern zeigt als der koronarangiographisch bestimmte Füllungsgrad der Kollateralen nach Rentrop.

Mit kardialer MRT ist es somit möglich, kollateralisiertes Myokard sicher zu identifizieren und mittels der erhobenen Daten zu myokardialer Funktion, Perfusion und Vitalität näher zu charakterisieren. Dies könnte besondere Bedeutung bei der Beurteilung der Erfolgsaussichten therapeutischer Interventionen sowie bei der Einschätzung der Prognose von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und kollateralisiertem Myokard haben.

7. Literaturverzeichnis

1. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M: *Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. Circulation 2000; 101: 1379-1383.*

2. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M: *Improvement of myocardial perfusion reserve early after coronary intervention: assessment with cardiac magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1557-1564.*

3. Arani DT, Greene DG, Bunnell IL, Smith GL, Klocke FJ: *Reductions in coronary flow under resting conditions in collateral-dependent myocardium of patients with complete occlusion of the left anterior descending coronary artery. J Am Coll Cardiology 1984; 3: 668-674.*

4. Axel L: *Tissue mean transit time from dynamic computed tomography by a simple deconvolution technique. Invest Radiol 1983; 18: 94-99.*

5. Beller GA, Gibson RS: *Sensitivity, specificity, and prognostic significance of noninvasive testing for occult or known coronary disease. Prog Cardiovasc Dis. 1987; 29: 241-270.*

6. Billinger M, Raeber L, Seiler C, Windecker S, Meier B, Hess OM: *Coronary collateral perfusion in patients with coronary artery disease: effect of metoprolol. Eur Heart J 2004; 25: 565-570.*

7. Coggins MP, Sklenar J, Le DE, Wei K, Lindner JR, Kaul S: *Noninvasive prediction of ultimate infarct size at the time of acute coronary occlusion based on the extent and magnitude of collateral-derived myocardial blood flow. Circulation 2001; 104: 2471-2477.*

8. Di Carli M, Sherman T, Khanna S, Davidson M, Rokhsar S, Hawkins R, Phelps M Schelbert H, Maddahi J: *Myocardial viability in asynergic regions*

subtended by occluded coronary arteries: relation to the status of collateral flow in patients with chronic coronary artery disease. J Am Coll Cardiology 1994; 23: 860-868.

9. Dotter CT, Judkins MP: *Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technique and preliminary report of its application. Circulation 1964; 30: 654-670.*

10. Fukai M, Ii M, Nakakoji T, Kawakatsu M, Nariyama J, Yokota N, Negoro N, Kojima S, Ohkubo T, Hoshiga M, Nakajima O, Ishihara T: *Angiographically demonstrated coronary collaterals predict residual viable myocardium in patients with chronic myocardial infarction: a regional metabolic study. J Cardiol. 2000; 35: 103-111.*

11. Gensini GG, Bruto da Costa BC: *The coronary collateral circulation in living man. Am J Cardiol 1969; 24; 393-400.*

12. Gobel FL, Norstrom LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y: *The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. Circulation 1978; 57: 549-556.*

13. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW: *Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. Am J Cardiol 1974; 33: 87-94.*

14. Holman ER, Buller VG, de Roos A, van der Geest AJ, Baur LH, van der Laarse A, Bruschke AV, van der Wall EE: *Detection and quantification of dysfunctional myocardium by magnetic resonance imaging. A new three dimensional method for quantitative wall thickening analysis. Circulation 1997; 95: 924-931.*

15. Holmvang G, Fry S, Skopicki HA, Abraham SA, Alpert NM, Fischman AJ, Picard MH, Gewirtz H: *Relation between coronary steal and contractile*

function at rest in collateral dependent myocardium of humans with ischemic heart disease. Circulation 1999; 99: 2510-2516.

16. Hundley WG, Hamilton CA, Rerkpattanapipat P: *Magnetic resonance imaging assessment of cardiac function. Curr Cardiol Rep. 2003; 5: 69-74.*

17. Jerosch-Herold M, Hu X, Murthy NS, Seethamraju RT: *Time delay for arrival of MR contrast agent in collateral-dependent myocardium. IEEE Trans Med Imaging 2004; 23: 881-890.*

18. Jerosch-Herold M, Wilke N: *MR first pass imaging: quantitative assessment of transmural perfusion and collateral flow. Int J Card Imaging. 1997; 13: 205-218.*

19. Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE: *Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. Med Phys 1998; 25: 73-84.*

20. Jerosch-Herold M, Wilke N, Wang Y: *Direct comparison of an intravascular and an extracellular contrast agent for quantification of myocardial perfusion. Int J Card Imaging. 1999; 15: 453-464.*

21. Kaul S, Jayaweera AR: *Coronary and myocardial blood volumes: noninvasive tools to assess the coronary microcirculation? Circulation 1997; 96: 719-724.*

22. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM: *The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med. 2000; 343: 1445-1453.*

23. Koerselman J, van der GY, de Jaegere PP, Grobbee DE: *Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease.Circulation. 2003; 107: 2507-2511.*

24. Kramer CM, Lima JA, Reichek N, Ferrari VA, Llaneras MR, Palmon LC, Yeh IT, Tallant B, Axel L: *Regional differences in function within noninfarcted myocardium during left ventricular remodeling. Circulation 1993; 88: 1279-1288.*

25. Kroll K, Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, Zhang Y, Bache RJ, Bassingthwaighte JB: *Modeling regional myocardial flows from residue functions of an intravascular indicator. Am J Physiol 1996; 271: 1643-1655.*

26. Lepper W, Belcik T, Wei K, Lindner JR, Sklenar J, Kaul, S: *Myocardial contrast echocardiography. Circulation 2004; 109: 3132-3135.*

27. Lewis BS, Flugelman MY, Weisz A, Keren-Tal I, Schaper W: *Angiogenesis by gene therapy: a new horizon for myocardial revascularization? Cardiovasc Res. 1997; 35: 490-497.*

28. Mahrhold H, Wagner A, Parker M, Regenfus M Fieno DS, Bonow, RO, Kim RJ, Judd RM: *Relationship of contractile function to transmural extent of infarction in patients with chronic coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 505-512.*

29. Mühling OM, Jerosch-Herold M, Panse P, Zenovich A, Wilson BV, Wilson RF, Wilke N: *Regional heterogeneity of myocardial perfusion in healthy human myocardium: assessment with magnetic resonance perfusion imaging. J Cardiovasc Magn Reson 2004; 6: 499-507.*

30. Mühling OM, Jerosch-Herold M, Cyran CC, Nabauer M: *Assessment of collateralized myocardium with Cardiac Magnetic Resonance Imaging: transmural extent of infarction but not angiographic collateral vessel filling determines regional function and perfusion in collateral-dependent myocardium. J Int Card 2006 [epub online ahead of printing].*

31. Mühling OM, Wang Y, Panse P: *Transmyocardial laser revascularisation preserves regional myocardial perfusion: an MRI first-pass perfusion study. Cardiovasc Res 2003; 57: 63-70.*

32. Nagel E, Grebe O, Paetsch I, Schnackenburg B, Langereck H: *Infarktdiagnostik. In: Nagel E, van Rossum AC, Fleck E: Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, Methodenverständnis und praktische Anwendung. Steinkopff Verlag Darmstadt (2002).*

33. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL: *Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation. 1993; 87: 1354-1367.*

34. Ramani K, Judd RM, Holly TA, Parrish TB, Rigolin VH, Parker MA, Callahan C, Fitzgerald SW, Bonow RO, Klocke FJ: *Contrast magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability in patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Circulation 1998; 98: 2687-2694.*

35. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA: *Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. J Am Coll Cardiol. 1985; 5: 587-592.*

36. Rovai D, Lombardi M, Ghelardini G, DeMaria AN, L'Abbate A: *Discordance between responses of contrast echo intensity to increased flow rate in human coronary circulation and in vitro. Am Heart J 1992; 124: 398-404.*

37. Sasayama S, Fujita M: *Recent insights into coronary collateral circulation. Circulation. 1992; 85: 1197-1204.*

38. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S: *An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. N Engl J Med. 1992; 327: 1825-1831.*

39. Sambuceti G, Parodi O, Giorgetti A, Salvadori P, Marzilli M, Dabizzi P, Marzullo P, Neglia D, L'Abbate A: *Microvascular dysfunction in collateral-dependent myocardium. J Am Coll Cardiol. 1995; 26: 615-623.*

40. Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB, Wassermann AG, Katz RJ, Varghese PJ, Sokil AB, Ross AM: *Temporal Evolution of the human collateral circulation after myocardial infarction. J Am Coll Cardol 1984; 4: 1088-1093.*

41. Seiler C: *The human coronary collateral circulation. Heart 2003; 89: 1352-1357.*

42. Skopicki HA, Abraham SA, Weissman NJ, Mukerjee AK, Alpert NM, Fischman AJ, Picard MH Gewirtz H: *Factors influencing regional myocardial contractile response to inotropic stimulation. Analysis in humans with stable ischemic heart disease. Circulation 1996; 94: 643-650.*

43. Swinburn JM, Lahiri A, Senior R: *Intravenous myocardial contrast echocardiography predicts recovery of dysynergic myocardium early after acute myocardial infarction. J Am Cardiol 2001; 38: 19-25.*

44. Van Liebergen RA, Piek JJ, Koch KT, de Winter RJ, Schotborgh CE, Lie KI: *Quantification of collateral flow in humans: a comparison of angiographic, electrocardiographic and hemodynamic variables. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 670-677.*

45. Van Rugge FP, Boreel JJ, van der Wall EE, van Dijkman PR, van der LA, Doornbos J, de Roos A, den Boer JA, Bruschke AV, van Voorthuisen AE: *Cardiac first-pass and myocardial perfusion in normal subjects assessed by sub-second Gd-DTPA enhanced MR imaging. J Comput.Assist.Tomogr. 1991; 15: 959-65.*

46. Werner GS, Figulla HR: *Direct assessment of coronary steal and associated changes of collateral hemodynamics in chronic total coronary occlusions. Circulation 2002; 106: 435-440.*

47. Werner GS, Ferrari M, Heinke S, Kuethe F, Surber R, Richartz BM, Figulla HR: *Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. Circulation 2003; 107: 1972-1977.*

48. Wieneke H, Schmermund A, Ge J, Altmann C, Haude M, Von Birgelen C, Baumgart D, Dirsch O, Erbel R: *Increased heterogeneity of coronary perfusion in patients with early coronary atherosclerosis. Am Heart J 2001; 142: 691-700.*

49. Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, Huang Y, Christensen BV, Stillman AE, Ugurbil K, McDonald K, Wilson RF: *Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging. Radiology 1997; 204: 373-384.*

50. Wustmann K Zbinden S, Windecker S, Meier B, Seiler C: *Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? Circulation 2003; 107: 2213-2220.*

51. Yamamoto N, Kohmoto T, Gu A, DeRosa C, Smith CR, Burkhoff D: *Angiogenesis is enhanced in ischemic canine myocardium by transmyocardial laser revascularization. J Am Coll Cardiol. 1998; 31: 1426-1433.*

8. Anhang

8.1 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. G. Steinbeck für die Möglichkeit, die Doktorarbeit an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Ludwig-Maximilians-Universität durchführen zu können.

In gleichem Maße danke ich Herrn Professor Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser dafür, die MRT Untersuchungen im Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität vornehmen zu können.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. M. Näbauer für das bereitgestellte Thema und seine eingehende Unterstützung während der gesamten Zeit herzlich bedanken.

Ebenso möchte ich Herrn Professor Dr. med. S. Schönberg für seine intensive Betreuung während der Durchführung der Untersuchungen im Institut für Klinische Radiologie herzlich Dank sagen.

Im Besonderen danke ich Herrn Dr. Olaf Mühling, meinem direkten Betreuer, der mit großer Geduld und ausdauernder Diskussionsbereitschaft mich über die Jahre unterstützt und geleitet hat. Sein fachlicher und menschlicher Rat haben großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit.

Dank gilt auch Herrn Dr. A. Huber, der mir bei auftretenden Schwierigkeiten immer ein aufgeschlossener Ansprechpartner war. Darüber hinaus möchte ich den technischen Assistentinnen und Assistenten der MRT im Institut für Klinische Radiologie des Klinikum Großhadern danken.

Meiner Familie gilt für ihre stetige moralische Unterstützung und das Einbringen ihrer fachlichen Kompetenz großer Dank. Dabei danke ich besonders meinem Vater und Vanessa für das Korrekturlesen, meiner Mutter für ihre Unnachgiebigkeit und meiner Schwester für die logistische Unterstützung.

8.2 Lebenslauf

Name:	Cyran
Vorname:	Clemens Christian Joachim
Geburtsdatum:	04. April 1979
Geburtsort:	München
Wohnort:	Pixisstraße 3
	81679 München
Familienstand:	ledig

Vater: Professor Dr. med. Joachim Cyran
Arzt

Mutter: Dr. med. Elisabeth Cyran
Ärztin

Geschwister: Carolin Cyran

Schulbildung

1985 Einschulung in die Königswieser Grundschule München.
1986 Wechsel an die Wartberg Grundschule Heilbronn.
1990 Robert-Mayer-Gymnasium Heilbronn.
1995 Einjähriger USA Aufenthalt an der Eureka Highschool St. Louis/Missouri; Graduation Class of 1996.
1998 Abitur am Robert-Mayer-Gymnasium Heilbronn.

Zivildienst

1998 – 1999 Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie (Direktor Prof. Dr. E. G. Suren), Klinikum am Gesundbrunnen, SLK-Kliniken Heilbronn GmbH.

Studium

November 1999	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München.
Oktober 2000	Erasmusprogramm an der Miguel-Hernández-Universidad Alicante, Spanien.
März 2002	Physikum an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München.
März 2003	1. Staatsexamen an der LMU München.
November 2004	Step 1 des USMLE.
März 2005	2. Staatsexamen an der LMU München.
April 2005	PJ Tertial Chirurgie an der Tulane University, New Orleans, LA, USA.
August 2005	PJ Tertial Radiologie, Institut für Klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor Prof. Dr. Dr. h. c. M. Reiser).
November 2005	PJ Tertial Innere Medizin, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor Prof. Dr. G. Steinbeck).
April 2006	3. Staatsexamen an der LMU München und Abschluss des Medizinstudiums.
Mai 2006	Approbation als Arzt.

Berufliche Laufbahn

Juli 2006	Postdoctoral Research Fellow University of California San Francisco Department of Radiology, Center for Pharmaceutical and Molecular (Direktor Robert Brasch, MD).

Praktika/Famulaturen

Juli 1998	Zweimonatiges betriebswirtschaftliches Praktikum bei TEMIC/Shanghai Bell Ltd. Shanghai, Volksrepublik China.
September 2002	Famulatur an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor Prof. Dr. G. Steinbeck).
Juli 2003	Famulatur an der Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der Charité Berlin (Direktor Prof. Dr. N. P. Haas).
März 2004	Famulatur am Pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor Prof. Dr. U. Löhrs).
Juli 2004	Famulatur am Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor Prof. Dr. Dr. h. c. M. Reiser).

Clemens C. J. Cyran