

**Magnetresonanztomographie, Mehrschicht-Spiral-CT und
Elektronenstrahl-CT zur morphologischen und funktionellen
Diagnostik der koronaren Herzkrankheit**

- Methodische Entwicklungen, experimentelle Ergebnisse und Perspektiven -

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach
Diagnostische Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Dr. med. Jens Rodenwaldt

geboren am 07.06.1965 in Göttingen

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Mlynek

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dietbert Hahn
2. Prof. Dr. med. Walter Heindel

eingereicht am: 08. Mai 2002

Datum des öffentlich-wissenschaftlichen Vortrages: 25. März 2003

1. Einleitung	1
2. Zielsetzungen.....	4
3. Grundlagen myokardialer Perfusion und Funktion	6
3.1. Blut- und Sauerstoffversorgung des Herzens	6
3.2. Funktionelle Struktur der Ventrikel	7
4. Pathophysiologie der Koronaren Herzkrankheit	9
4.1. Ätiologie und Risikofaktoren.....	9
4.2. Pathogenese der Arteriosklerose.....	10
4.3. Prädilektionsstellen von Läsionen	12
4.4. Klinische Manifestationsformen der KHK	12
4.5. Operative und interventionelle Therapieansätze.....	13
5. Bildgebende Diagnostik kardialer Erkrankungen	14
5.1. Echokardiographie	14
5.2. Nuklearmedizinische Verfahren	15
5.3. Selektive Koronarangiographie.....	16
5.4. Magnetresonanztomographie	18
5.5. Elektronenstrahl-Computertomographie.....	20
5.6. Mehrschicht-Spiral-Computertomographie	22
6. Magnetresonanztomographie des Herzens	25
6.1. Beurteilung myokardialer Perfusion mit MR-First-Pass Sequenzen.....	25
6.1.1. Physikalische Aspekte der MR-First-Pass Sequenzen	25
6.1.2. MR-Kontrastmittelgruppen und dessen Eigenschaften	26
6.2. Beurteilung myokardialer Funktion mit MR-Tagging Sequenzen	28
6.2.1. Physikalische Aspekte der MR-Tagging Sequenzen.....	29
6.2.2. Zweidimensionale Analyse der myokardialen Deformierung.....	30

6.3.	MR-Perfusions- und Funktionsmessungen bei akuter myokardialer Minderperfusion unterschiedlichen Ausmaßes: Eigene Untersuchungen	32
6.3.1.	Material und Methode.....	33
6.3.1.1.	Tiermodell	33
6.3.1.2.	Untersuchungsprotokoll	35
6.3.1.3.	MR-First-Pass Bildgebung und Datenanalyse	36
6.3.1.4.	Absolute Blutflußquantifizierung mit Radioisotopen.....	40
6.3.1.5.	MR-Tagging und Datenanalyse.....	41
6.3.1.6.	Statistische Analyse.....	42
6.3.2.	Ergebnisse.....	43
6.3.2.1.	Hämodynamische Daten.....	43
6.3.2.2.	Absolute Blutflußquantifizierung mit Radioisotopen.....	43
6.3.2.3.	MR-First-Pass Bildgebung und Datenanalyse	45
6.3.2.4.	MR-Tagging und Datenanalyse.....	47
6.4.	MR-Perfusions- und Funktionsmessungen bei chronischer myokardialer Minderperfusion: Eigene Untersuchungen.....	51
6.4.1.	Material und Methode.....	52
6.4.1.1.	Tiermodell	52
6.4.1.2.	Untersuchungsprotokoll	53
6.4.1.3.	Statistische Analyse.....	54
6.4.2.	Ergebnisse.....	55
6.4.2.1.	Hämodynamische Daten.....	55
6.4.2.2.	Absolute Blutflußbestimmung mit Radioisotopen.....	55
6.4.2.3.	MR-First-Pass Bildgebung und Datenanalyse	56
6.4.2.4.	MR-Tagging und Datenanalyse.....	58

7. Mehrschichten-Spiral-CT und Elektronenstrahl-CT der Koronararterien	60
7.1. Retrospektives EKG-Gating und Datenrekonstruktion der Mehrschicht-Spiral-CT	60
7.2. Prospektive EKG-Triggerung und Datenakquisition mit der Elektronenstrahl-CT	63
7.3. Röntgenkontrastmittel	64
7.3.1. Kontrastmittelgruppen und deren physikochemischen Eigenschaften	64
7.3.2. Kontrastmittel-Kinetik	65
7.3.3. Kontrastmittel Nebenwirkungen	66
7.4. Intraindividuelle Qualitätsvergleich der Mehrschicht-Spiral-CT und der Elektronenstrahl-CT für die nicht-invasive Koronarangiographie: Eigene Untersuchungen	67
7.4.1. Material und Methode	67
7.4.1.1. Tiermodell	67
7.4.1.2. Untersuchungsprotokoll	68
7.4.1.3. Datenanalyse	70
7.4.2. Ergebnisse	72
7.4.2.1. Quantitative Analyse	72
7.4.2.2. Qualitative Analyse	75
8. Diskussion....	77
8.1. Stellenwert der kardialen MRT	77
8.1.1. Diagnostische Möglichkeiten der kardialen MRT im akuten Stadium der myokardialen Ischämie	78
8.1.1.1. Technische Voraussetzungen	79
8.1.1.2. Bestimmung der Myokardperfusion mittels MRT	79
8.1.1.3. Bestimmung der Myokardfunktion mittels MRT	81
8.1.2. Diagnostische Möglichkeiten der kardialen MRT im chronischen Stadium der myokardialen Ischämie	82

8.1.2.1.	Myokardiale Wanddickenmessungen	82
8.1.2.2.	Myokardiale Funktionsmessungen in Ruhe	83
8.1.2.3.	Bestimmung der myokardialen Kontraktilitätsreserve	84
8.1.2.4.	Bestimmung der myokardialen Perfusionsreserve	85
8.1.2.5.	'Late Enhancement'	86
8.1.3.	Technische Entwicklungen	86
8.2.	Stellenwert der kardialen CT	88
8.2.1.	Stabilität der Untersuchung	88
8.2.2.	Technische Anforderungen	89
8.2.3.	Morphologische Bildgebung der Koronararterien	91
8.2.3.1.	Detektion und Graduierung von Stenosen	91
8.2.3.2.	Darstellung von Gefäßwandveränderungen	92
8.2.4.	Funktionelle Diagnostik des Herzens	93
8.2.5.	Vergleich der Mehrschicht-Spiral-CT mit der Elektronenstrahl-CT	94
8.2.6.	Technische Entwicklungen	96
8.3.	Vergleich der kardialen CT und MRT	98
8.4.	Übertragbarkeit tierexperimenteller Daten auf den Menschen	98
9.	Zusammenfassung	99
10.	Danksagung	105
11.	Literaturverzeichnis	106

1. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die koronare Herzkrankheit (KHK), sind seit Jahren unverändert die häufigste Ursache von Gesundheitsbeschränkungen, Krankenhausaufenthalt und Tod in den industrialisierten Ländern (Hill 1998; Windecker et al. 1999). Therapeutische Optionen bestehen für Patienten mit KHK insbesondere durch die in Deutschland flächendeckend zur Verfügung stehenden revascularisierenden Verfahren der koronaren Bypass-Chirurgie (coronary artery bypass graft, CABG) sowie durch die interventionelle, katheterbasierte Kardiologie. Letztere kommt hierbei im Verhältnis 1,4 : 1 in Europa und den USA häufiger zum Einsatz (Meyer et al. 1996; Windecker et al. 1999).

Für Therapieentscheidungen und zur Einschätzung der Individualprognose ist die verlässliche Beurteilung des Koronararterienstatus sowie der myokardialen Funktionalität und Vitalität Voraussetzung. Für die Abklärung der beiden letztgenannten Punkte werden heutzutage nuklearmedizinische und echokardiographische Techniken in der klinischen Diagnostik eingesetzt. Die Herzkatheteruntersuchung ist die Methode der Wahl zur morphologischen Beurteilung der Koronararterien, die in einem ständig steigenden Maß kombiniert mit interventionell-therapeutischen Maßnahmen, wie z.B. der Ballonangioplastie und der Stentimplantation verwandt wird. Die selektive Herzkatheteruntersuchung ist seit ihrer Einführung 1959 ein inzwischen ausgesprochen standardisiertes Verfahren und zeigt primär morphologische Veränderungen einer stenosierenden KHK sowie funktionelle Parameter der Beweglichkeit des Myokards, der Kontrastmittelverteilung wie auch von gemessenen hämodynamischen Druckwerten (Sones et al. 1959). Die Angiographie der Herzkranzgefäße ist allerdings auf die intraluminale Morphologie beschränkt, eine Darstellung der Gefäßwand selbst gelingt hierbei nicht. Trotz einer fortschreitenden Verfeinerung der Kathetertechniken und einer zunehmenden Verträglichkeit der Röntgenkontrastmittel handelt es sich um eine invasive diagnostische Methode mit den damit verbundenen Risiken und Komplikationen.

Seit Jahren wird deshalb intensiv nach nicht-invasiven und somit risikoarmen schichtbildgebenden diagnostischen Verfahren gesucht, welche die bisherige kardiale Bildgebung zumindest in Teilbereichen ersetzen oder ergänzen können. Aus dem breiten Spektrum der heute zur Verfügung stehenden Modalitäten bieten sich die Magnetresonanztomographie (MRT), die Mehrschicht-Spiral-

Computertomographie (MSCT) und die Elektronenstrahl-Computertomographie (Electron-Beam-Computertomography, EBCT) aufgrund ihrer technischen Möglichkeiten an.

Die MRT gestattet diagnostische Aussagen für die morphologische, funktionelle und metabolische Beurteilung des Herzens (Buchalter et. al. 1994; Crnac et. al. 1997; Cullen et. al. 1999; Dong et. al. 1998). Neben der bereits heute etablierten Diagnostik angeborener Herzfehler im Kindesalter erscheint der Einsatz insbesondere bei der koronaren Herzkrankheit zur Detektion von linksventrikulären Wandbewegungsstörungen und regionalen Perfusionsänderungen des Myokards erfolgversprechend (Atkinson et. al. 1990; Schaefer et. al. 1992; Stillman et. al. 1997). Bewegungsanalysen mit MR 'Tagging'-Verfahren sind in der Diagnostik einzigartig, da diese nicht-invasive Methode eine zeitlich und räumlich hoch aufgelöste Darstellung myokardialer Kontraktionsbewegungen ermöglicht und die separate Beurteilung von subendo- und subepikardialen Myokardbewegungen zuläßt (Axel und Dougherty 1989a, Young, 1994 #142; Zerhouni et. al. 1988). Ähnliche Bewegungsstudien waren zuvor nur nach chirurgischer Implantation von röntgendichten Markern durchführbar (Waldman et. al. 1985). Weitere Möglichkeiten in der Diagnostik der KHK bietet die MRT durch die Bestimmung der myokardialen Durchblutung mittels kontrastmittelunterstützter Perfusionsmessungen. Bereits vorliegende Forschungsergebnisse weisen nach, daß MRT Perfusionsmessungen verläßlich myokardiale Blutflußänderungen quantifizieren können (Eichenberger et. al. 1994). Ein reduzierter koronarer Blutfluß führt im allgemeinen zu Perfusionsstörungen, die sich primär in der subendokardialen Zone des Myokards manifestieren. Über diesen diagnostischen Ansatz können auch niedriggradige Koronarstenosen frühzeitig detektiert werden (Vatner 1980). Dies hat weitreichende diagnostische und therapeutische Bedeutung, da über eine subtile Erkennung und Quantifizierung von myokardialen Perfusions- und Funktionsstörungen zuverlässige Risikoabschätzungen, Therapieentscheidungen und Prognosebeurteilungen vorgenommen werden könnten.

Die bestehenden therapeutischen Verfahren CABG sowie Angioplastie mit und ohne Stentimplantation benötigen prinzipiell bildgebende Daten der Herzkranzgefäße. Seit 1983 wird die ultraschnelle Bildgebung der EBCT in spezialisierten Zentren für die nicht-invasive Koronarangiographie evaluiert. Derzeit anerkannte Indikationsgebiete sind neben dem Calcium-Scoring zur Abschätzung des koronaren Risikoprofils auch die angiographische Kontrolle nach CABG-Operation.

Erkenntnisse der letzten Jahre zur Pathophysiologie sowohl der Arteriosklerose wie auch der koronaren Herzkrankheit implizieren eine zunehmende Wichtigkeit der Wandstrukturen der Koronararterien selbst. Intensive Forschungsbestrebungen richten sich derzeit auf die MSCT, welche im klinischen Einsatz derzeit 4 Schichten parallel akquirieren kann und in unmittelbarer Zukunft mit 8, 16 und 32 simultanen Schichten ein Vielfaches dieser Leistung aufbringen wird. Gegenüber dem Einzeilen-Spiral-CT findet diese immense Steigerung der Datenakquisitionsmenge in einer verbesserten örtlichen und zeitlichen Auflösung der Untersuchungsprotokolle Niederschlag. Retrospektiv EKG-synchronisiert kann ein dreidimensionaler Volumendatensatz des gesamten Herzens für unterschiedliche Phasen des Herzzyklus erhoben werden, was unter Berücksichtigung der zeitlichen Komponente einer vierdimensionalen Datenakquisition entspricht. Die verschiedenen Koronararterien weisen bekanntermaßen während der verschiedenen Phasen des Herzzyklus ein unterschiedliches Ausmaß an Bewegung auf, welches zusätzlich noch großen interindividuellen Schwankungen unterworfen ist. Aus diesem Grund ist es unmöglich, einen einzigen Zeitpunkt im Herzzyklus zur optimalen Darstellung aller Koronararterienabschnitte festzulegen. Die vierdimensionale Datenakquisition mit der MSCT gestattet die jeweils beste, d.h. bewegungsärmste Phase für die Bildberechnung eines entsprechenden Koronararterienabschnittes sekundär auszuwählen. Aufgrund dieser Überlegungen ist zu erwarten, dass aus einem einzigen MSCT Datensatz optimale angiographische Rekonstruktionen für alle Abschnitte der Koronarien erstellt werden können. Die Vorteile der MSCT werden mit einer vermehrten Strahlenexposition des Patienten erzielt. Anatomiegerechte Modulationen des Röhrenstroms und eine Optimierung der Untersuchungsprotokolle werden die notwendige Exposition in naher Zukunft vermindern.

2. Zielsetzungen

Die Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit gliedern sich in zwei grundsätzliche Teilbereiche auf. Im ersten Abschnitt werden die diagnostischen Möglichkeiten der kardialen MRT für die myokardiale Perfusions- und Funktionsdiagnostik bei der akuten und chronischen Form der koronaren Herzkrankheit im Tierversuch hinterfragt. Im zweiten Abschnitt wird anhand eines Tiermodells die Abbildungsqualität der nicht-invasiven Koronarangiographie mit der MSCT untersucht und anschließend mit den Ergebnissen der EBCT verglichen.

Im ersten Abschnitt der Arbeit gilt es die Frage zu klären, ob mit quantitativen MRT-Techniken eine präzise Beurteilung der akuten und chronischen Form der Myokardischämie möglich ist. Hierfür wird die myokardiale Durchblutung mit MR-First-Pass (MRFP) Perfusionsmessungen bestimmt. Die kardiale Kontraktilität wird mit MR-Tagging Studien analysiert. Zum jetzigen Zeitpunkt existieren keine wissenschaftlichen Erkenntnisse darüber, in welchem Ausmaß der poststenotische koronare Blutfluß und Blutdruck reduziert sein muß, damit die daraus resultierende Ischämie aufgrund linksventrikulärer Funktionsstörungen mit MR-Tagging Analysen oder aufgrund myokardialer Perfusionsstörungen mit MRFP-Techniken diagnostiziert werden kann. Desweiteren ist ungeklärt, ob ein pharmakologischer Stresstest die diagnostische Aussagekraft der Verfahren verbessern kann.

Es ergeben sich folgende Fragestellungen an die kardiale MRT:

- (1) Welches Ausmaß akuter myokardialer Minderdurchblutung kann mit MRFP-Perfusionsmessungen und MR-Tagging Analysen in Ruhe diagnostiziert werden?
- (2) Welche Möglichkeiten bieten die MRFP-Perfusionsuntersuchungen und die MR-Tagging Messungen zum Nachweis chronischer Koronararterienverschlüsse in Ruhe und unter pharmakologischem Stress?

2. Zielsetzungen

Im zweiten Abschnitt der vorliegenden Arbeit werden methodische Faktoren bei der MSCT Koronarangiographie untersucht. Die Abbildungsqualität der MSCT wird mit der EBCT verglichen. Die Güte der koronarangiographischen Darstellungen wird über die Konturschärfe der Herzkranzgefäße definiert, die insbesondere vom Signal-zu-Rausch Verhältnis und von Bewegungsartefakten beeinflusst wird.

Folgende Fragestellungen richten sich an die kardiale CT:

- (3) Sind die nicht-invasive Koronarangiographie mittels MSCT und EBCT in der Bildqualität und Gefäßkonturschärfe vergleichbar?
- (4) Hat die Gefäßkonturschärfe Auswirkungen auf die diagnostische Aussagekraft beider Modalitäten?

3. Grundlagen myokardialer Perfusion und Funktion

3.1. Blut- und Sauerstoffversorgung des Herzens

Der Koronarkreislauf des Herzens ist ein Teil des großen Kreislaufs, der jedoch spezielle Eigenarten aufweist, die eng mit der Funktionsweise des Herzens verknüpft sind. Im menschlichen Herzen finden sich in der Regel zwei Koronararterien, die beide aus der Aortenwurzel entspringen. Im Tierversuch kann die Durchblutung des Herzens mittels elektromagnetischer Strömungsmessung direkt bestimmt werden. Beim Menschen ist man auf indirekte Meßmethoden angewiesen, bei denen u.a. die Aufnahme und Auswaschung von Fremdgasen (Argon, Xenon) im Herzen bestimmt wird, deren Löslichkeit im Gewebe bekannt ist. Derartige Messungen ergeben beim menschlichen Herzen in Ruhe eine Durchblutung von ca. 0,8 - 0,9 ml/g·min. Bezogen auf das Herzminutenvolumen beträgt der Anteil der Koronardurchblutung ca. 5%.

Im Unterschied zu anderen Organkreisläufen zeigt der Koronarkreislauf starke Schwankungen seines Blutstromes im Rhythmus von Systole und Diastole. Für diese phasischen Schwankungen sind einerseits die rhythmischen Pulsationen des Aortendrucks, andererseits aber vor allem Veränderungen des interstitiellen Myokarddrucks verantwortlich. Dieser wirkt von außen auf die in den mittleren und inneren Wandschichten des Herzens verlaufenden Gefäße ein. Dadurch wird der Einstrom in die linke Koronararterie im Beginn der Systole völlig unterdrückt. Erst in der Diastole, wenn der intramurale Druck absinkt, steigt der Einstrom an.

Schon bei normaler Ruhetätigkeit ist im Herzen die Sauerstoffentnahme aus dem Blut weit größer als in anderen Organen. Von 20 Volumen-Prozent (ml/dl) Sauerstoff des arteriellen Blutes extrahiert das Herz ca. 14 ml/dl. Bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch infolge Mehrbelastung ist kaum eine weitere Ausschöpfung möglich. Das Herz muß daher Vergrößerungen seines Sauerstoffbedarfs vor allem über eine erhöhte Durchblutung decken. Dies geschieht durch Weitstellung der Gefäße und damit Reduktion des Strömungswiderstandes. Der stärkste Dilatationsreiz für die Koronargefäße ist der Sauerstoffmangel. Maßzahl für die Steigerungsfähigkeit der koronaren Durchblutung ist die koronare Perfusionsreserve. Man versteht darunter das Verhältnis zwischen der maximalen Durchblutung unter Belastung und der Ruheperfusion. Für ein voll anpassungsfähiges Koronarsystem errechnet sich ein Wert zwischen 4 - 5 (Trautwein et. al. 1972).

3.2. Funktionelle Struktur der Ventrikel

Die ungleiche Ausbildung der Muskulatur beider Herzkammern ist ein Ausdruck der Anpassung des Herzens an die unterschiedliche Belastung der Ventrikel. Aber nicht nur hinsichtlich der Muskelmasse, sondern auch in ihrer funktionellen Struktur bestehen charakteristische Unterschiede. So verfügt der linke Ventrikel über eine kräftige Ringmuskulatur, die den Hauptanteil der Ventrikelwand ausmacht. An diesem Hohlzylinder aus zirkulär verlaufenden Fasern ist außen und innen eine Schicht aus sog. Spiralmuskeln angelagert, die von der Basis zur Spitze ziehen. Die kräftige Ringmuskulatur des linken Ventrikels ist sehr gut geeignet, den hohen Druck zu erzeugen, der für den Auswurf des Schlagvolumens in den großen Kreilauf benötigt wird. Bei normaler diastolischer Füllung erfolgt die Austreibung hauptsächlich durch die Verkürzung dieses Muskelanteils. Nimmt jedoch die Füllung der Herzkammer ab, so vermindert sich zwangsläufig der Ventrikelradius und somit auch der Verkürzungsspielraum der Ringmuskulatur. Die mehr in Längsrichtung verlaufenden Spiralmuskeln werden dagegen prozentual weniger entdehnt und können daher einen wachsenden Anteil der Austreibungsarbeit des linken Ventrikels übernehmen (Reindell und Roskamm 1977).

3.3. System der Koronararterien

Benannt sind die beiden Koronararterien nach der Lage ihrer Hauptstämme in der Kranzfurche (Sulcus coronarius) des Herzens. Die linke Koronararterie (left coronary artery, LCA) entspringt als linker Hauptstamm (left main coronary artery, LM) im oberen Anteil des linken aortalen Sinus, kreuzt hinter dem Truncus pulmonalis nach links und teilt sich in den Ramus interventricularis anterior (RIVA oder left anterior descending coronary artery, LAD) und in den Ramus circumflexus (left circumflex coronary artery, LCX). Die LAD verläuft im Sulcus interventricularis und gibt dabei Septal- und Diagonaläste ab, die das Kammerseptum und die anterolaterale Wand des linken Ventrikels versorgen. Die LCX zieht nach dorsal und perfundiert über 1 - 3 Marginaläste die laterale freie Wand des linken Ventrikels. Die rechte Koronararterie (right coronary artery, RCA) entspringt aus dem rechten aortalen Sinus und versorgt mit ihren Seitenästen das Myokard des rechten Ventrikels, das posteriore Kammerseptum und diaphragmale Anteile des linken Ventrikels. In ca. 75% liegt ein ausgeglichener Versorgungstyp vor, wobei die Hauptstämme beider Koronararterien von ähnlichem Kaliber sind. In ca. 12% der Fälle liegt eine Rechtsdominanz vor. Dabei hat sich die RCA auf Kosten der LCX stärker entwickelt und versorgt nahezu die

gesamte Hinterwand des linken Ventrikels. Bei der Linksdominanz, die ebenfalls in ca. 12% vorkommt, ist die proximale LCA kaliberstärker als die RCA und der gesamte linke Ventrikel einschliesslich des posterioren Septums wird über die LCA versorgt.

Länge und Durchmesser der Koronararterien variieren mit Herzgröße und Versorgungstyp. Insgesamt besteht eine enge Korrelation des Lumens der Koronararterien mit der Körperoberfläche. Bei gesunden Männern beträgt der Innendurchmesser des linken Hauptstammes $4,5 \pm 0,5$ mm. Die LAD ist in ihrem Anfangsteil durchschnittlich $3,8 \pm 0,3$ mm dick und verjüngt sich bis zur Herzspitze auf $1,7 \pm 0,4$ mm. Die Maße von LCX und RCA variieren an ihrem Ursprung um bis zu mehr als 1 mm in Abhängigkeit von dem Versorgungstyp (Dodge et. al. 1992). Durch einen geschlängelten Verlauf können sich die Herzkranzgefäße an die funktionsbedingten Form- und Größenvariationen des Herzmuskels anpassen. Die einzelnen Abschnitte der Koronararterien weisen während der verschiedenen Phasen des Herzzyklus ein unterschiedliches Ausmaß an Bewegung auf, welches zusätzlich großen interindividuellen Schwankungen unterworfen ist. Die Koronararterien sind funktionelle Endarterien. Der Verschluss einer Endarterie führt zur Nekrose des nachgeschalteten Organgebietes, obwohl in ihrer Endstrombahn, allerdings insuffiziente, Anastomosen zu anderen Arterien bestehen.

4. Pathophysiologie der Koronaren Herzkrankheit

4.1. Ätiologie und Risikofaktoren

Die koronare Herzkrankheit ist nach einem Vorschlag der WHO (1957) definiert als eine akute oder chronische Herzerkrankung durch Reduktion oder Unterbrechung der Blutversorgung des Myokards. Häufigste Ursache der KHK ist die Arteriosklerose der Herzkranzarterien mit ihren Komplikationen. Nur ca. 5% der fixierten Koronarstenosen sind nicht arteriosklerotisch bedingt und die meisten möglichen Ursachen sind extrem selten. Relativ häufig sind lediglich kongenitale Koronaranomalien (Bland-White-Garland-Syndrom, ektopter Koronararterienabgang, Gefäßatresien und kongenitale Koronaraneurysmata) oder Muskelbrücken, die Koronarsegmente mit intramyokardialen Gefäßverläufen darstellen. Von den seltenen Ursachen der Koronarstenosen sollen an dieser Stelle die Koronardissektion, die koronare Vaskulitis und die Intimahyperplasie nach Radiation genannt werden. Mehr als 80% der kardialen Todesfälle sind Folgen der KHK (Trautwein et al. 1972).

Die Arteriosklerose ist eine typische Alterskrankheit und doch ist das Alter nur ein pathogenetischer Teilfaktor. Es ist erwiesen, dass arteriosklerotische Gefäßveränderungen bereits im Kindesalter beginnen können und durch endogene, besonders aber exogene Faktoren beeinflusst werden. Diese Risikofaktoren werden nach ihrer Bedeutung unterschieden:

Risikofaktoren 1. Ordnung

Arterielle Hypertonie

Diabetes mellitus

Fettstoffwechselstörungen

Nikotinabusus

Lebensalter

Risikofaktoren 2. Ordnung

• Übergewicht

• Hyperurikämie

• Bewegungsmangel

• Stress

4.2. Pathogenese der Arteriosklerose

Die Arteriosklerose wird als dynamischer Prozess der Gefäßwand verstanden, bei der Schädigungsprozesse, aber auch Reparaturvorgänge eine wesentliche Rolle spielen. Die Entstehung von Gefäßstenosen kann in zwei Phasen gegliedert werden, wobei die erste Phase einen über Jahre fortschreitenden Prozess der Plaquebildung darstellt und die zweite Phase einer akuten Thrombusbildung entspricht (Reindell and Roskamm 1977).

1. Phase:

Frühveränderungen der KHK sind Intimadefekte und Fettablagerungen in der Intima (fatty streaks), wobei wahrscheinlich Makrophagen eine Schlüsselrolle spielen. An hämodynamisch besonders prädestinierten Stellen entstehen zunächst sehr kleine, später auch ausgedehntere Dehiszenzen und Lücken im Bereich der inneren Gefäßoberfläche, durch die Blutplasma und Fettsubstanzen in die innere Gefäßwandschicht gelangen können. Durch derartige lokale Endotheldefekte werden subendotheliale Mesenchymstrukturen freigelegt. Stoffwechselsubstanzen von angelagerten Thrombozyten werden als wesentlicher Reiz für eine spätere Proliferation von Bindegewebs- und glatten Muskelzellen angesehen. Typische Befunde sind gelbe Lipidflecke oder Plaques, die durch Ablagerungen von Neutralfetten und Lipiden aus dem Blut entstehen. Diese in der Frühphase streifenförmigen Lipidflecke sollen auch beim Menschen rückbildungsfähig sein. Im weiteren Verlauf der Erkrankung folgen Verquellungen und Aufsplitterungen der Lamina elastica interna, eine Vermehrung saurer Mukopolysaccharide und eine subendotheliale Fibrose mit Myoblastenproliferation. In die Intima eingedrungene Fettsubstanzen werden von Histiozyten und transformierten glatten Muskelzellen gespeichert. Die entstehenden Lipophagozyten werden als Schaumzellen bezeichnet. Als Reaktion wird die Proliferation von Fibro- und Myoblasten mit vermehrter Bildung von kollagenen und elastischen Fasern gesteigert. Dieser Prozess führt zur Gefäßwandverhärtung, zur Sklerose mit konsekutiver Lumeneinengung (Abb. 1). In fortgeschrittenen Entwicklungsphasen entstehen größere intramurale fettreiche Plaques, die durch lokale Ernährungsstörungen zu Verquellungsnekrosen neigen. Durch Zerstörung der elastischen Lamellen reduziert sich die Elastizität der Gefäßwand und es folgen dystrophische Verkalkungen.

4. Pathophysiologie der Koronaren Herzkrankheit

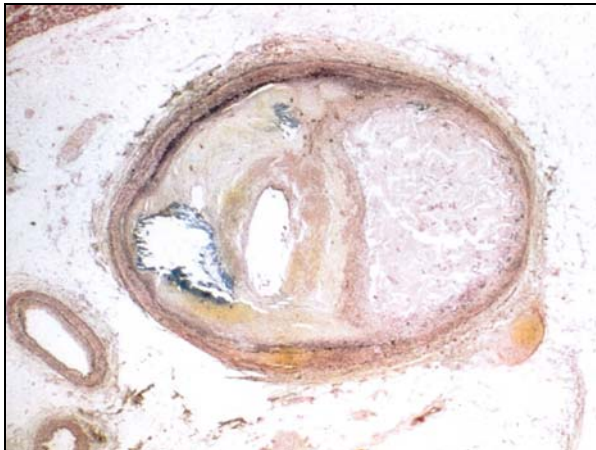


Abb. 1: Querschnitt durch eine arteriosklerotische Koronararterie mit hochgradiger Stenose und ovalärem Restlumen. Nachweis von Kalzifikationen links und von Lipidablagerungen rechts im Bild. Färbung: H.E.

2. Phase:

Die schnelle Phase mit Thrombusbildung entspricht der instabilen Angina pectoris oder dem Myokardinfarkt. Das Gefäßendothel ist eine nicht-thrombogene Oberfläche. Durch verschiedene Stoffe wird normalerweise die Haftung bzw. Aktivierung von Thrombozyten unterbunden (Prostaglandin I_2 , Gewebs-Plasminaktivator t-PA, endothelialer Relaxationsfaktor). Wird das Gefäßendothel an einer Stelle aufgebrochen und das thrombogene subintimale Gewebe freigelegt, entsteht jedoch ein kleiner Thrombus. Vermutlich reichen kürzere Phasen von Hypercholesterinämie, um eine Plaque aufquellen zu lassen. Der Thrombus wird meist langsam in den Plaque integriert. Es kann aber auch durch weitere Thrombenapposition auf dem Gefäßdefekt zu rascher Zunahme der Gefäßstenose kommen, das Lumen wird ganz oder teilweise verlegt (Abb. 2).

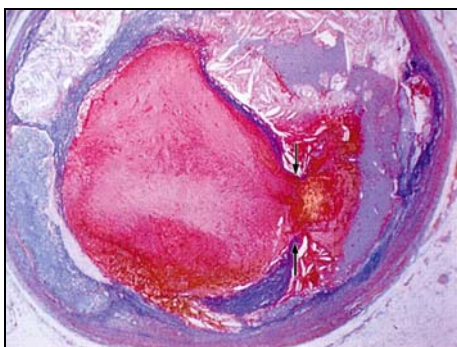


Abb. 2: Totale Okklusion einer arteriosklerotisch vorgeschädigten Koronararterie durch einen Thrombus. Die Pfeile markieren die Rupturstelle der fibrinösen Plaquekappe. Färbung: H.E.

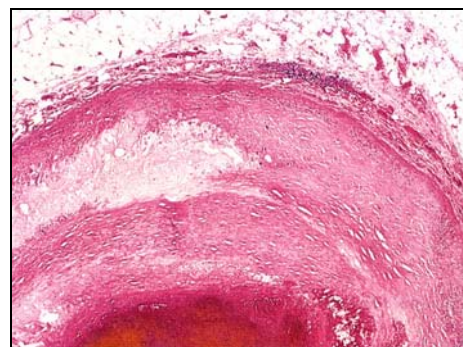


Abb. 3: Koronararterienausschnitt mit atherosklerotisch vernarbten Beeten, einem frischen Verquellungsherd und am unteren Bildrand einer akuten, die Lichtung verschliessenden Thrombose als Folge eines Deckplattenaufbruchs. Färbung: H.E.

Auch dieser größere Thrombus kann durch das körpereigene Fibrinolyse-System (Plasmin) eventuell wieder beseitigt werden. Dies erklärt eine spontane Wiedereröffnungsrate von über 20% von Infarktgefäßen binnen Stunden. Da der Plaque, auf dem der Thrombus entsteht, nicht groß sein muß, geht dem Herzinfarkt in bis zu 50% keine Angina pectoris voraus. Die beschriebenen, phasenweise ablaufenden Gefäßwandprozesse sind in den fortgeschrittenen Stadien meist in kombinierter Form vorhanden. Frische Endotheldefekte, bindegewebsartige Endothelverdickungen und fettreiche atheromatöse Plaques liegen neben fibrösen oder verkalkten Herden sowie frischen und älteren ulzerierenden Intimadefekten mit komplizierenden Thromben (Abb. 3).

4.3. Prädilektionsstellen von Läsionen

Für das Auftreten der Arteriosklerose an den Koronararterien und die Lokalisation von Stenosen gibt es Prädilektionsstellen. In einer Studie an über 14.000 autopsierten Leichen mit koronarer Herzkrankheit fanden sich nur 16% der Stenosen im distalen Drittel einer Koronararterie, jedoch 66% der hämodynamisch relevanten Einengungen waren im proximalen Drittel bzw. 40% im mittleren Drittel einer oder mehrerer Koronararterien lokalisiert (Hochman et. al. 1988). Die besondere Neigung der Herzkranzgefäße, bevorzugt im proximalen Abschnitt eine Atherosklerose zu entwickeln, läßt sich dadurch erklären, dass diese Gefäßsegmente den systolischen Druckstößen ausgesetzt sind. Hinzu kommt, dass durch die zahlreichen Richtungsänderungen vermehrt Scherkräften auftreten.

4.4. Klinische Manifestationsformen der KHK

Im frühen Stadium der KHK sind die Lumeneinengungen der Herzkranzgefäße hämodynamisch nicht wirksam und es tritt keine myokardiale Ischämie auf. Da dieses Stadium noch asymptomatisch ist, wird es auch als latente KHK bezeichnet. Die symptomatische KHK manifestiert sich in der stabilen Form der Angina pectoris. Die stabile, belastungsabhängige Angina beruht auf fixierten Koronarstenosen mit myokardialer Sauerstoffminderversorgung bei reproduzierbarer Kreislaufbelastung. Die instabile Angina pectoris wird verursacht durch hochgradige oder zunehmende Koronarstenosen bedingt durch Ruptur atheromatöser Plaques, Thrombozytenaggregation an der Arterienwand oder erhöhtem Vasotonus der Herzkranzgefäße. Die schwerste Form der KHK ist der Herzinfarkt als eine

zusammenhängende Herzmuskelnekrose infolge einer Ischämie. Am häufigsten, frühesten und schwersten betroffen sind die subendokardialen Myokardanteile, die physiologischerweise schlechter durchblutet werden. Komplikationen des Herzinfarktes sind Herzrhythmusstörungen, besonders ventrikuläre bis zum Kammerflimmern und der plötzliche Herztod.

4.5. Operative und interventionelle Therapieansätze

Die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten bestehen aus den direkten Revaskularisationsmaßnahmen durch Anlegen eines aortokoronaren Venen-Bypasses oder direkter Implantation der Arteria mammaria interna in das koronararterielle System. Die direkte Myokardrevaskularisation durch aortokoronaren Venenbypass mittels Unterschenkelvenen ist geeignet, proximale koronararterielle Verschlüsse oder Stenosen bei geeignetem peripheren Gefäßbett zu umgehen. Auch eine direkte Anastomosierung der hinter dem Sternum freigelegten linken Arteria mammaria interna mit der links anterior deszendierenden Koronararterie oder der rechten Arteria mammaria interna mit der rechten Koronararterie ist möglich. Alle Operationen werden in der Regel mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine und unter Myokardprotektionsmaßnahmen durchgeführt.

Die interventionellen kardiologischen Verfahren im Rahmen der KHK wurden nicht zuletzt durch die Einführung von Stentverfahren, insbesondere in Kombination mit medikamentösen Therapien, weiterentwickelt und konnten ihren klinischen Stellenwert zunehmend ausbauen (Fischman et. al. 1994). Bei der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) werden mit Hilfe eines Ballonkatheters arteriosklerotische Plaquebildungen in die Gefäßwand gepresst und somit das Koronarlumen erweitert. Bei instabilen Stenosen oder Komplikationen im Sinne einer Dissektion wird zusätzlich eine Stentimplantation notwendig. Die Anzahl durchgeführter Angioplastien betrug in Europa 1995 nahezu 279.000 mit einem Wachstum von 24% gegenüber dem Vorjahr. Dabei wurden additiv 80.400 Stentimplantationen durchgeführt, was einer Steigerung von 270% gegenüber 1994 bedeutete. Als Notfall-Intervention wurden 24% aller PTCA durchgeführt, alle übrigen als elektive Eingriffe (Windecker et al. 1999).

5. Bildgebende Diagnostik kardialer Erkrankungen

Für die bildgebende Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen gibt es heutzutage ein breites Spektrum unterschiedlicher Modalitäten. Zur Verfügung stehen hierbei das konventionelle Thoraxröntgen, die Echokardiographie, nuklearmedizinische Verfahren einschließlich Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sowie die Koronarangiographie. In zunehmendem Maße werden auch die Magnetresonanztomographie, die Mehrschicht-Spiral-Computertomographie und die Elektronenstrahl-Computertomographie eingesetzt. Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) ist aufgrund der Invasivität und des technischen Aufwandes bisher wenigen spezialisierten Forschungszentren vorbehalten. Die Indikation für die jeweilige bildgebende Modalität hängt primär von der klinischen Fragestellung ab.

5.1. Echokardiographie

Die Echokardiographie bietet sowohl strukturell-morphologische Darstellungen, als auch funktionelle Bewegungsanalysen von kardialen Strukturen. Es handelt sich dabei um eine Untersuchungsmethode, welche Ultraschallwellen benutzt, um das Herz zu untersuchen und welche ihre Information in Form von reflektierten Schallwellen, d.h. Echos aufzeichnet. In der echokardiographischen Diagnostik werden unterschiedliche Untersuchungsverfahren angewandt, welche sich im Hinblick auf ihre zugrunde liegende Technologie und ihre Abbildungseigenschaften erheblich unterscheiden. Es handelt sich hierbei um die eindimensionale oder TM-Echokardiographie (Time-Motion-Echokardiographie), um die zweidimensionale oder Schnittbildechokardiographie und um die Doppler-Echokardiographie.

Der TM-Modus ist die traditionelle echokardiographische Untersuchung mit Wiedergabe bewegter kardialer Strukturen. Die rasche Impulsfolge und die schnelle Bildwiederholungsrate ermöglichen eine suffiziente zeitliche Auflösung. Es können Durchmesser, Amplituden und Geschwindigkeiten von Bewegungsabläufen detailliert analysiert werden (Feigenbaum und Zaky 1968). Infolge der Limitationen der eindimensionalen Echokardiographie wurde eine Technik entwickelt, welche eine räumlich korrekte Darstellung des Herzens in mehreren

Abbildungsebenen ermöglicht und einen großen Abbildungssektor bei kleiner Schallkopfaufsatzfläche hat. Diese Untersuchungstechnik wird die sog. zweidimensionale oder Schnittbildechokardiographie genannt. Sie vereinigt die Vorteile eines großen Untersuchungswinkels mit der korrekten räumlichen Erfassung kardialer Strukturen und erlaubt eine Darstellung der Herzhöhlen und der großen Gefäße in mehreren Untersuchungsebenen (Kisslo et. al. 1977; Morgan et. al. 1978). Die Doppler-Echokardiographie stützt sich auf Schallphänomene, die sich beim gezielten Einsatz am bewegten Medium 'Blut' ergeben. Der Unterschied zwischen ausgesandter und rückkehrender Ultraschallfrequenz (Dopplershift) ist linear-proportional zur Bewegungsgeschwindigkeit der korpuskulären Blutbestandteile. Die Darstellung erfolgt als Zeit-Geschwindigkeitsdiagramm nach Spektralanalyse der verschiedenen Frequenzanteile. Zur Diagnostik werden der zeitliche Verlauf des Flußsignals in Diastole und Systole, das Frequenzspektrum und die Amplitude des Dopplersignals herangezogen.

5.2. Nuklearmedizinische Verfahren

Die Herzsintigraphie umfasst nicht-invasive, bildgebende Verfahren zur Darstellung des vital-perfundierten Myokards, akuter Herzmuskelnekrosen sowie die quantitative Analyse der globalen und sektorialen Funktion des linken und rechten Ventrikels. Die längsten Erfahrungen hat man mit der Thallium-201 (^{201}Tl) Myokardsintigraphie, die 1975 klinisch eingeführt worden ist (Pabst et. al. 1976). Zuerst eingesetzt bei abgelaufenen Herzinfarkten folgte eine extensive Erprobung bei koronarer Herzkrankheit und akutem Myokardinfarkt (Bull et. al. 1976; Felix et. al. 1975).

Das im Zyklotron hergestellte ^{201}Tl hat eine physikalische Halbwertszeit von 73 Stunden. Es sendet beim Zerfall zu 95% Röntgenstrahlen einer Energie zwischen 69 keV und 83 keV aus, zusätzlich Gammastrahlen von 167 und 135 keV, die von Gammakameras mit Mehrfachspektrometrie registriert werden. Biokinetische Grundlage ist das analoge Verhalten von Thallium und Kalium. Die myokardiale ^{201}Tl -Verteilung erfolgt in Abhängigkeit von der Myokardperfusion bei einer Extraktion von ca. 88% in der ersten Kreislaufpassage. Die Einschleusung in die Myokardzelle wird über die Na/K-sensitive ATPase gesteuert.

Bei Myokardischämie findet man eine reversible, belastungsinduzierte ^{201}Tl -Fixationsminderung im Versorgungsbereich der stenosierten Herzkranzarterie jeweils im Frühsintigramm und eine Normalisierung der myokardialen ^{201}Tl -Verteilung im

Spätszintigramm (Redistribution). Myokardnarben zeigen eine irreversible ^{201}Tl -Fixationsminderung oder -ausfall ohne Redistribution (Pohost et. al. 1977). Eine fehlende Myokardspeicherung ist allerdings kein absoluter Beweis für die Avitalität des Gewebes. Bei der kardialen Diagnostik wird die Myokardszintigraphie nach Arbeitsbelastung, in Ruhe und nach Dipyridamol-Gabe eingesetzt.

Neben $^{201}\text{Thallium}$ wird auch $^{99\text{m}}\text{Technetium-MIBI}$ als Radiotracer verwendet, was eine Ganzkörper-Strahlen-Exposition von nur 25% gegenüber ^{201}Tl besitzt. Im Gegensatz zu $^{201}\text{Thallium}$ erfolgt beim $^{99\text{m}}\text{Technetium-MIBI}$ keine Redistribution. Die Aufnahmetechnik unterscheidet die planare Szintigraphie und die SPECT. Die planare Szintigraphie hat eine relativ gute örtliche Auflösung von ca. 12 mm, stellt die verschiedenen koronaren Versorgungsgebiete jedoch nur mit Überlagerungen dar. Bei der SPECT Technik werden computerunterstützt Rekonstruktionen von Schnittebenen durch das Herz in verschiedenen Richtungen angefertigt, was eine praktisch überlagerungsfreie Darstellung der anatomischen Strukturen liefert. Nachteil ist die geringere örtliche Auflösung, die bei ca. 19 mm liegt. Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein szintigraphisches Verfahren zur Beurteilung des Myokardstoffwechsels und zur Bestimmung der regionalen Myokardperfusion. Der Einsatz dieses Verfahrens erfolgt bei wissenschaftlichen Fragestellungen in spezialisierten Zentren.

5.3. Selektive Koronarangiographie

Seit Einführung der selektiven Koronarangiographie 1959 stellt dieses Verfahren den Goldstandard der koronararteriellen Bildgebung dar (Sones et al. 1959). Die vielfältigen Möglichkeiten unterschiedlicher therapeutischer Interventionen sowie neuere, additive Verfahren, wie z.B. der intravaskuläre Ultraschall, der intrakoronare Doppler und die Angioskopie, haben diese Untersuchung im klinischen Alltag unverzichtbar gemacht (Pfeiler 2000).

Die selektive Koronarangiographie erlaubt eine räumlich und zeitlich hochauflösende Darstellung der Herzkranzgefäße bis weit in die Peripherie. Transarteriell werden die Koronarostien mit einem Katheter sondiert und Röntgenkontrastmittel injiziert. Mit Hilfe einer angeschlossenen Röntgenkamera kann man den Fluß des Kontrastmittelbolus durch den Koronararterienbaum mit bis zu 60 Bildern pro Sekunde und einer Ortsauflösung von ca. 5 Linienpaaren pro Millimeter verfolgen. Diese hohe zeitliche Auflösung ist notwendig um antegraden von retrogradem Blutfluß unterscheiden zu können. Die Auswertung der Angiogramme erfolgt im klinischen Alltag visuell. Die

führt dazu, dass die Beurteilung der Stenosemorphologie und die Graduierung von Gefäßstenosen einer großen Intra - und Interobservervariabilität unterworfen ist (Fisher et. al. 1982). Im allgemeinen werden Stenosen mit einer Reduktion des Gefäßlumens von unter 50% als hämodynamisch nicht relevant angesehen. Die Koronarangiographie ist auf die intraluminale Darstellung der Herzkranzgefäße begrenzt, und Wandstrukturen können nicht zur Abbildung gebracht werden. Aus diesem Grund ist es unmöglich, Frühstadien der koronaren Herzkrankheit nachzuweisen, die noch nicht zu einer Lumeneinengung geführt haben.

Neben den diagnostischen Indikationen bietet die selektive Koronarangiographie eine Vielzahl von Interventionsmöglichkeiten in Form von perkutanen transluminalen Koronarangioplastien, intrakoronarer Stentimplantationen, Rotationsangioplastien (Rotablation) oder intrakoronarer Lysetherapien. Durch zusätzliche Untersuchungen (Ventrikulographie, Druckmessungen, Messung von Herz-Zeit-Volumen) lassen sich im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung eine Reihe weiterer Informationen erheben. Die Strahlenexposition beträgt ca. 5 mSv für diagnostische Koronarangiographien und bis ca. 15 mSv bei Interventionen (Betsou et. al. 1998).

Nachteil der selektiven Koronarangiographie ist die Invasivität. In größeren Patientengruppen sterben ca. 0,15% der Patienten bei der Herzkatheteruntersuchung. Weitere schwerwiegende Komplikationen sind der Myokardinfarkt (ca. 0,8%), das Kammerflimmern (ca. 0,4%) und die zerebrovaskuläre Ischämie (ca. 0,4%). Bei Risikopatienten können diese Komplikationen bis zu zehnmal häufiger auftreten. Perforationen und Dissektionen der Koronararterien sind zwar seltene, jedoch sehr gefürchtete Komplikationen. In ca. 0,08% der Untersuchungen ist mit dem Auftreten einer notfallmäßig chirurgisch zu behandelnden Komplikation zu rechnen (de Bono 1993).

Allein 1998 wurden in Deutschland mehr als 510.000 Linksherzkatheteruntersuchungen durchgeführt, die Kosten von mehr als 800 Millionen DM verursachten (Mannebach et. al. 2001). In ca. 153.000 Fällen wurden diese Untersuchungen mit einer Intervention verbunden. Somit waren ca. 70% der Untersuchungen rein diagnostischer Art.

5.4. Magnetresonanztomographie

Die MRT basiert auf dem physikalischen Effekt der kernmagnetischen Resonanz (nuclear magnetic resonance, NMR). Dieser wurde bereits 1946 von F. Bloch und E. Purcell in Festkörpern entdeckt, aber erst 1973 von P. Lauterbur für die bildgebende Diagnostik nutzbar gemacht (Bloch 1946, Purcell, 1946 #15, Lauterbur, 1973 #14). Die ersten klinischen Geräte sind seit 1980 im Einsatz. Grundlage des Verfahrens ist die Kernspinresonanz von solchen Atomkernen, die aufgrund einer ungeraden Anzahl von Nukleonen einen Kerndrehimpuls (Spin) und somit ein magnetisches Moment besitzen. Für die Bildgebung eignet sich besonders der im menschlichen Körper häufig vorkommende Wasserstoff aufgrund seiner sehr hohen Nachweisempfindlichkeit zur Messung der kernmagnetischen Resonanz. Werden die Atomkerne in ein statisches Magnetfeld gebracht, richten sich ihre Drehachsen parallel oder antiparallel zum äußeren Feld aus. Dabei präzedieren diese um die Richtung des primären Magnetfeldes. Nach Anregung der Protonen durch einen Hochfrequenzimpuls beginnt die Relaxation der Protonen, die in den energetischen Grundzustand zurückkehren. Es werden eine Längs- und eine Querrelaxation unterschieden, die man als T_1 - und T_2 -Relaxation bezeichnet. Spezielle Aufnahmespulen dienen bei MR-Systemen zum Empfang des von den Protonen ausgesendeten Signals. Dieses Gemisch unterschiedlicher Signale wird mit Hilfe der Fourier-Transformation getrennt und nach Ortskodierung (Frequenz- und Phasenkodierung) werden die MRT-Bilder berechnet (Kreisler und Trümmler 1998).

Die schichtbildgebende Diagnostik des Herzens mittels MRT hat in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen. Dies ist der Ausdruck verbesserter Hard- und Softwarekomponenten, welche jetzt eine ultraschnelle Bildgebung ermöglichen. Hierzu zählen leistungsstärkere Gradientenfelder, die eine schnellere Datenakquisition und eine bessere Ortsauflösung ermöglichen sowie spezielle Körperoberflächenspulen, die über ein verbessertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis die Bildqualität steigern. Die inzwischen entwickelten Meßverfahren verkürzen die Meßzeiten bis herunter zu wenigen Millisekunden für die Akquisition einer einzelnen Schicht. Allgemein werden Spin-Echo-Vielschicht-Techniken mit variablen Repetitionszeiten und ultraschnelle Gradienten-Echo-Sequenzen angewendet. Grundlage der Abbildung des Herzens ist eine EKG-getriggerte Aufnahmetechnik. Die kontinuierlichen Pumpaktionen des Herzens machen eine Adaptation der kardialen MRT-Untersuchung an die myokardialen Kontraktionen erforderlich. Unterschiedliche Formen der EKG-Triggerung werden eingesetzt um die un-

vermeidlichen Bewegungsartefakte zu reduzieren. Der Einfluß der Atemverschieblichkeit auf Bildqualität und Detailerkennbarkeit kann bei nicht atemangehaltenen Sequenzen durch eine Mittelung der Daten relativ gering gehalten werden. Für kontrastmittelunterstützte angiographische Darstellungen oder funktionelle Untersuchungen bietet die ultraschnelle Bildgebung bereits eine Vielzahl von Sequenzen, die während eines Atemstillstandes akquiriert werden können. Eine atemsynchronisierte Aufnahmetechnik (Navigatortechnik) ist bei der 'Time-of-Flight'-Angiographie der Koronararterien notwendig. Die kardiale MRT ist bei der Beurteilung funktioneller Parameter der Herzleistung, bei der Berechnung intrakavitärer Volumina, bei der Bestimmung der linksventrikulären Muskelmasse und bei der Messung von Wanddickenveränderungen den konventionellen Vergleichsmethoden überlegen.

Durch die Einführung von Gadolinium-Diäthylentriaminpentaessigsäure (Gd-DTPA) (Magnevist[®], Schering AG, Berlin, Deutschland) als intravenöses Kontrastmittel in der magnetresonanztomographischen Bildgebung, hat sich auch das Indikationsgebiet der kardialen MRT deutlich erweitert. Das Kontrastmittel wird im extrazellulären Raum verteilt und mit einer Halbwertszeit von ca. 20 Minuten renal ausgeschieden. Gd-DTPA hat ähnliche pharmakokinetische und biodistributive Eigenschaften wie jodhaltige Röntgenkontrastmittel und kann aufgrund seiner Bolusapplizierbarkeit für dynamische Untersuchungen genutzt werden. Durch die Einführung einer MR-kompatiblen Druckspritze wurde die Kontrastmittelapplikation standardisiert. Erst diese technischen Voraussetzungen machten die Durchführung ultraschneller MR-Angiographien der herznahen Gefäße und kontrastmittelunterstützte Perfusionsmessungen möglich.

Neben den vielfältigen Vorteilen der MRT wirkt sich auf der anderen Seite der dem kernspintomographischen Verfahren inhärente Nachteil auch am Herzen aus, dass Kalk kein eigenständiges Signal hat. Die umschriebenen Verkalkungen der Koronararterien, welche für die Diagnostik der koronaren Herzkrankheit eine wichtige Rolle spielen, können mit der kardialen MRT nicht zuverlässig detektiert oder quantifiziert werden.

5.5. Elektronenstrahl-Computertomographie

Die CT-Geräte der ersten Generationen waren aufgrund ihrer langen Datenakquisitionszeiten pro Schicht völlig ungeeignet um Herzuntersuchungen durchzuführen. Aus diesem Grund wurde zu Beginn der 80er Jahre von Boyd und Mitarbeitern ein ultraschneller Computertomograph entwickelt (Boyd und Lipton 1983). Um eine möglichst kurze Akquisitionszeit zu erreichen, wurde ein Aufbau gewählt, der auf die mechanische Bewegung großer Bauteile verzichtete. Die entscheidende Innovation war es, über einen ultraschnell steuerbaren Elektronenstrahl sekundär die Röntgenstrahlung zu produzieren, die anschliessend den Patienten durchdringt. Im Gegensatz zur konventionellen CT arbeitet diese Elektronenstrahl-CT nicht mit einer Röntgenröhre, die aufwendig um den Patienten rotieren muß, sondern mit einem beschleunigten Elektronenstrahl. Dieser wird durch ein externes elektromagnetisches Feld fokussiert und auf Anodenringe mit Wolframtargets gelenkt, die sich unter dem Patienten befinden. Dort entsteht ein fächerförmiger Photonenstrahl, der den Patienten durchdringt und auf zwei Detektorring trifft, die halbkreisförmig über dem Patienten angeordnet sind (Abb. 4).

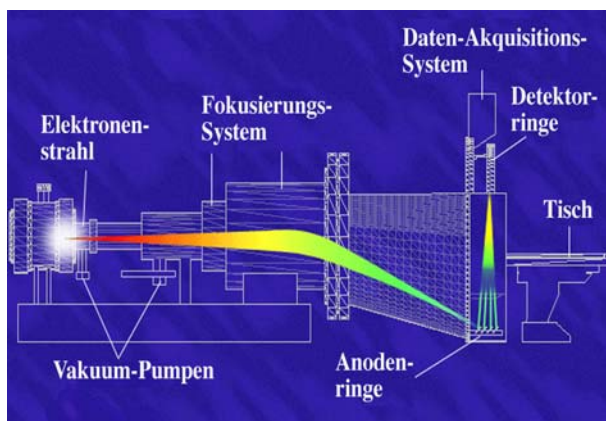


Abb. 4: Ein gebündelter Elektronenstrahl setzt beim Aufprall auf die Wolfram anodenringe elektromagnetische Energie frei, die als fächerförmiger Photonenstrahl den Patienten durchdringt. Der Verzicht auf die mechanische Bewegung großer Bauteile ermöglicht minimale Akquisitionszeiten von 50 ms.

Die EBCT-Scanner besitzen insgesamt vier Anodenringe sowie zwei Detektorringe. Durch Variation der angesteuerten Anoden- und Detektorringe können insgesamt acht verschiedene Schichtpositionen akquiriert werden, ohne dass eine Patientenbewegung stattfinden muß. In Abhängigkeit von der Indikation und Fragestellung können unterschiedliche Untersuchungsprotokolle durchgeführt werden. Die EBCT-Scanner besitzen minimale Akquisitionszeiten von 50 ms. Die Schichtdicke variiert zwischen 1,5 mm, 3 mm, 6 mm und 10 mm.

5. Bildgebende Diagnostik kardialer Erkrankungen

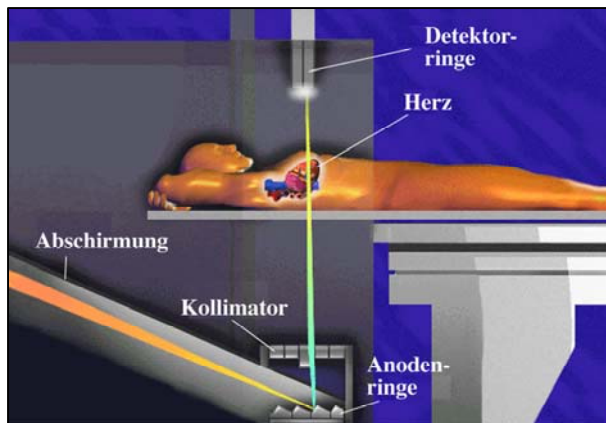


Abb. 5: Die kombinierte Ansteuerung von vier verschiedenen Anoden- und zwei Detektorringen ermöglicht die Akquisition von acht unterschiedlichen Untersuchungsschichten ohne Patientenbewegung.

Die Datenakquisition mit der EBCT erfolgt EKG-getriggert. Es werden drei unterschiedliche Untersuchungsmodi unterschieden. Der 'Flow-Mode' ist geeignet, um nach peripherer Kontrastmittelapplikation Signal-zu-Zeit-Kurven zu messen und anhand von Kontrastmittelverdünnungskurven das Herzminutenvolumen und evtl. Shuntvolumina zu berechnen. Im 'Cine-Mode' werden bis zu 17 EKG-getriggerte Schnittbilder pro Sekunde erstellt. Die aneinandergefügten Darstellungen können als Film betrachtet werden. Diese Methode ist besonders geeignet, um nach Kontrastmittellgabe die Wanddicke und das Volumen der Herzkammern im Verlauf eines Herzzyklus zu beurteilen. Beim 'Single-Slice- oder Volume-Mode' wird zu einem festgelegten Zeitpunkt im Herzzyklus ein Volumendatensatz lückenlos akquiriert, der sich insbesondere für angiographische Darstellungen und Rekonstruktionen eignet.

5.6. Mehrschicht-Spiral-Computertomographie

Mit der Einführung der Computertomographie 1971 stand erstmals ein Verfahren zur überlagerungsfreien zweidimensionalen Darstellung des Körpergewebes zur Verfügung. Die Entwicklung dieser Technik durch A. M. Cormack und G. Hounsfield wurde 1979 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet (Hounsfield 1973). Aufgrund hoher Kontrastauflösung bei gleichzeitig guter Ortsauflösung konnte sich das Verfahren schnell in der klinischen Anwendung etablieren. Mit Hilfe einer Röntgenröhre und eines Kollimators wird ein schmal fokussierter Röntgenstrahl erzeugt, der nur eine definierte Körperschicht durchdringt (Bunke 1998). Verschiedene Wechselwirkungen der elektromagnetischen Energie mit dem Körpergewebe führen zu einer Abnahme der Photonenflußdichte, die hinter dem Patienten durch ein Detektorsystem registriert wird. Das Ausmaß dieser Schwächung ist von verschiedenen Faktoren, wie den gewebespezifischen linearen Schwächungskoeffizienten und der Gewebedicke abhängig.

$$I_{(d)} = I_0 e^{-\mu d}$$

mit $I_{(d)}$ = Strahlenintensität hinter der durchstrahlten Materie
 I_0 = Strahlenintensität vor der durchstrahlten Materie
 e = Basis des natürlichen Logarithmus
 μ = Linearer Schwächungskoeffizient
 d = Dicke der durchstrahlten Materie

Zur Erstellung diagnostischer CT-Bilder müssen die erfaßten Intensitätsprofile durch Skalierung und Kalibrierung in die sog. CT-Werte umgewandelt werden. Diese werden zu Ehren des Erfinders als Hounsfield-Einheiten (HE) bezeichnet. Als Standardverfahren zur Bildberechnung wird ein gefilterter Rückprojektionsalgorithmus unter Verwendung eines definierten Faltungskerns verwendet. Die CT-Werte jedes Bildelementes (Pixel) geben das Ausmaß der in den zugehörigen Volumenelementen (Voxel) erfolgten Absorption an. Die Verteilung der gemessenen Schwächungskoeffizienten kommt somit nicht direkt zur Abbildung, sondern wird auf einer relativen Schwächungsskala, der Hounsfield-Skala, dargestellt (Bunke 1998).

Bei den CT-Geräten der ersten bis dritten Generation wurde der Patiententisch nach erfolgter 360° Abtastung eines Körperabschnittes um eine definierte Strecke fortbewegt und anschliessend eine erneute Abtastung begonnen. Diese Translations-Rotations-Technik wird als konventionelles CT bezeichnet. Nach Einführung der Schleifringtechnologie wurde 1989 erstmals über einen neuen Untersuchungsmodus, die sog. Spiral-CT berichtet (Kalender et. al. 1997; Kalender et. al. 1989). Bei der Spiral-CT wird während einer kontinuierlichen Röhrenrotation auch der Patiententisch mit einer definierten Geschwindigkeit durch die Scanebene bewegt. Im Gegensatz zur konventionellen CT wird bei der Spiral-CT eine Volumenabtastung realisiert. Der Schleifring wird zur Spannungsversorgung und parallel zur Datenübertragung benutzt. Die Datenakquisition erfolgt kontinuierlich, wobei der Fokus der Röntgenröhre sich auf einer spiralförmigen Bahn um den Patienten bewegt und ein Bild pro Röhrenrotation erzeugt. Hierbei handelt es sich um ein Einschicht-Spiral-CT.

Bei der Spiral-CT kann das Verhältnis des Tischvorschubs pro Röhrenrotation im Verhältnis zur Schichtdicke in einem weiten Rahmen nahezu frei gewählt werden. Dies wird als Tischvorschubfaktor ('pitch' oder Pitchfaktor) definiert. Für die Bildberechnung bedarf es aufgrund der spiralförmigen Objektabtastung spezieller Interpolationsalgorithmen, die heutzutage in einer Vielzahl zur Verfügung stehen (Kalender et. al. 1990). Bei den meisten Spiraltechniken wird derzeit ein 180° linearer Interpolationsalgorithmus verwendet (Polacin et. al. 1992).

1998 sind erstmals Mehrschicht-Spiral-CT Geräte in der klinischen Routine eingeführt worden, die eine simultane Abtastung mehrerer Schichten in z-Richtung während einer Röhrenrotation im Subsekundenbereich (0,5-0,8 s) ermöglichen (Abb. 6). Die Detektorbreite variiert bei den bisher eingesetzten Scannern zwischen 20 mm und 32 mm in z-Richtung und setzt sich je nach Hersteller aus einer unterschiedlichen Anzahl von Detektorelementen zusammen. Alle MSCT erlauben gegenwärtig die simultane Akquisition von vier parallelen Schichten in z-Richtung mit zumindest gleicher Abbildungsqualität wie bei der Einschicht-Spiral-CT. Durch die schnellere Volumenabtastung können längere Körperabschnitte in kürzerer Zeit oder mit dünnerer Schichtdicke untersucht werden. Erst diese immense Steigerung der Datenakquisitionsmenge pro Zeit macht eine suffiziente Untersuchung des Herzens und insbesondere der Koronararterien möglich. Kombiniert mit einer retrospektiven EKG-Synchronisierung können komplette dreidimensionale Datensätze der Herzens zu unterschiedlichen Zeiten des Herzzyklus aufgenommen werden, was einer vierdimensionalen Datenakquisition entspricht. Die nächste Generation der MSCT-Scanner ist bereits in der Entwicklung und Erprobung, welche dann 8, 16 bzw. 32 Schichten gleichzeitig untersuchen können.

5. Bildgebende Diagnostik kardialer Erkrankungen

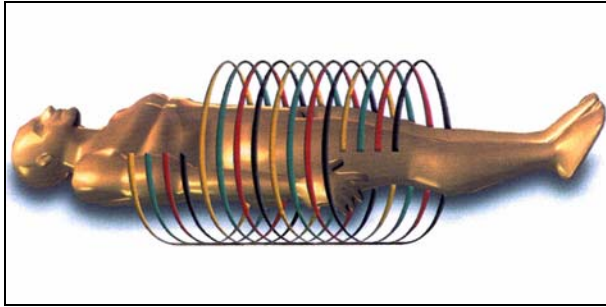


Abb. 6: Die Mehrschicht-Spiral-CT ermöglicht die simultane Akquisition von derzeit vier parallelen Schichten, mit verbesserter Orts- und Zeitsauflösung

6. Magnetresonanztomographie des Herzens

6.1. Beurteilung myokardialer Perfusion mit MR-First-Pass Sequenzen

Die allgemeine Grundlage für die nicht-invasive Bestimmung von gewebespezifischer Perfusion in First-Pass-Technik basiert auf Untersuchungsverfahren, welche mit geeigneter zeitlicher und örtlicher Auflösung Signal-zu-Zeit-Kurven von Indikatoren messen, wenn diese nach Bolusinjektion das Gewebe erstmalig zusammen mit dem Blut durchströmen (Canty et. al. 1991; Feinstein et. al. 1984; Schwaiger und Muzik 1991). Dynamische MRT-Untersuchungen mit einer zeitlichen Auflösung von einem Bild pro Herzschlag wurden mit Einführung von schnellen Gradienten-Echo-Sequenzen möglich (Haase et. al. 1989). Diese bildeten die Grundlage für die anschließende Evaluation der MR-First-Pass Perfusionmessungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Atkinson et al. 1990, Manning, 1991 #145).

6.1.1. Physikalische Aspekte der MR-First-Pass Sequenzen

Bei der Perfusionsbildgebung hängt die Wahl der geeigneten MR-Sequenz von der Art des Kontrastmittels, von dessen Dosis und dessen Verteilung in den unterschiedlichen Kompartimenten sowie von den zu erwartenden Signalunterschieden und von den physiologischen Gegenbenheiten des Organs ab, welches untersucht werden soll. Die vorgelegten Studien wurden mit einem T_1 -verkürzenden intravaskulären Kontrastmittel (Polylysin-Gd-DTPA) durchgeführt. Schnelle Turbo-Gradienten-Echo-Sequenzen, wie die Turbo-FLASH (fast-low-angle-shot), die Turbo-Grass (gradient recalled acquisition in the steady state) und die Turbo-FFE (fast field echo) mit kurzem TE und vorgeschaltetem Präparationsimpuls sind geeignet, um den Signalanstieg durch die Verkürzung der T_1 -Relaxationszeit zu messen (Wilke et. al. 1994).

Die Perfusionmessungen werden dynamisch durchgeführt. Die derzeitigen Turbo-FLASH Sequenzen gestatten die Akquisition von einem Bild pro Herzschlag an bis zu fünf unterschiedlichen Schichtpositionen wenn die Herzfrequenz unter 65 Schlägen pro Minute beträgt. Um die Sensitivität insbesondere für kleine Signal-

schwankungen zu optimieren wird der Meßsequenz ein Präparationsimpuls vorangestellt, der das Ausgangssignal des Myokardiums vermindert (Tsekos et. al. 1995). Die Untersuchung wird prospektiv EKG-getriggert durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Datenaufnahme immer zum gleichen Zeitpunkt im Herzzyklus erfolgt. So werden Schwankungen zwischen dem systolischen und diastolischen Blutvolumen des Myokards vermieden. Das Signal-zu-Rausch Verhältnis ist bei diesen ultraschnellen Messungen von größter Bedeutung. Aus diesem Grund werden sämtliche Perfusionmessungen mit Körperoberflächenspulen durchgeführt, die eine höhere Signalempfindlichkeit aufweisen. Zur Vereinfachung der Bildauswertung erfolgt die Akquisition bei Atemstillstand. Auf diese Weise können unnötige Bewegungsartefakte durch Atemexkursionen vermieden werden.

6.1.2. MR-Kontrastmittelgruppen und dessen Eigenschaften

Als Kontrastmittel in der MRT werden Substanzen eingesetzt, welche die Relaxationszeiten des Gewebes verändern und auf diese Weise die Signalintensitäten im Kernspintogramm beeinflussen. Bedeutung in diesem Sinne haben para- und superparamagnetische Stoffe, welche beide die Relaxationszeiten T_1 und T_2 verkürzen. Die Suszeptibilität von superparamagnetischen Stoffen übertrifft diejenige paramagnetischer Kontrastmittel bei weitem. Dies führt bei supraparamagnetischen Kontrastmitteln zu einer überwiegenden T_2 -Verkürzung, während paramagnetische Kontrastmittel im wesentlichen durch eine T_1 -Verkürzung wirksam sind. Beide wirken somit indirekt, durch Änderung der Relaxation benachbarter Protonen auf die Kontrastierung und unterscheiden sich somit grundsätzlich im Wirkungsmechanismus von Röntgenkontrastmitteln, die durch Absorption der Röntgenstrahlen selbst Ursache für den Kontrasteffekt sind.

Das Maß für die Wirksamkeit eines paramagnetischen Kontrastmittels, welches unabhängig von der Konzentration ist, ist die 'Relaxivity'. Sie errechnet sich aus der Zunahme der Relaxationsrate durch das Kontrastmittel dividiert durch die hierfür notwendige Kontrastmittelkonzentration.

$$\text{Relaxivity} = \frac{1}{N} \cdot \left(\frac{1}{T_n} - \frac{1}{T_v} \right)$$

mit N= Kontrastmittelkonzentration
 T_n = Relaxationszeit nach Kontrastmittelgabe
 T_v = Relaxationszeit vor Kontrastmittelgabe

Die Beziehung der Kontrastmittelkonzentration zur Signalintensität ist komplex und kann sowohl je nach verwendeter Pulssequenz, infolge der T_1 -Verkürzung, zunehmen, als auch infolge der T_2 -Verkürzung abnehmen. Eine Zunahme der Signalintensität ist deshalb hauptsächlich auf dem T_1 -gewichteten Bild zu beobachten.

In der Gruppe der Lanthanide finden sich die Elemente mit den stärksten paramagnetischen Eigenschaften. Von diesem kommt dem dreiwertigen Gadolinium (Gd^{3+}) mit sieben ungepaarten Elektronen die weitaus größte Bedeutung zu. In freier Form sind diese Metallionen hochtoxisch. Um die Toxizität zu verringern, muß es in einem Chelat gebunden werden. Ein möglicher Chelatbildner ist die Diäthylentriaminpentaessigsäure (diethylene triaminopentaacid, DTPA). Gd-DTPA steht als gut wasserlösliches Di-N-Methylglucaminsalz zur intravenösen Anwendung bei Patienten zur Verfügung (Magnevist, Schering AG, Berlin, Deutschland).

Die Verteilung von Gd-DTPA erfolgt aufgrund seiner stark hydrophilen Eigenschaften, seiner Ladung und seines hohen Molekulargewichtes ausschließlich extrazellulär, d.h. Gd-DTPA bleibt nach der Applikation im intravasalen und interstitiellen Raum (Weinmann et. al. 1984). Aufgrund der äußerst geringen Proteinbindung erfolgt die Ausscheidung über die Nieren relativ rasch und fast ausschließlich durch glomeruläre Filtration. Im klinischen Alltag hat sich Gd-DTPA als sehr risikoarmes Kontrastmittel bewährt.

Die vorgelegten Perfusionsstudien wurden mit Polylysin-Gd-DTPA durchgeführt, welches ein T_1 -verkürzendes intravasales Kontrastmittel ist. Polylysin-Gd-DTPA besteht aus Poly-L-Lysin, welches kovalent an Gd-DTPA gebunden ist und als makromolekulares 'Blut-Pool'-Kontrastmittel eingesetzt wird. Aufgrund der großen Molekülgröße und dem hohen Molekulargewicht von ca. 52.300 Dalton verbleibt Polylysin-Gd-DTPA fast ausschließlich im intravasalen Kompartiment. Lediglich 2-3% der applizierten Dosis diffundieren innerhalb der ersten Minute in den

interstitiellen Raum (Van Hecke et. al. 1991). Für Gd-DTPA liegt dieser Anteil innerhalb des gleichen Zeitraumes bei über 50%. Polylysin-Gd-DTPA führt zu einem Anstieg der Relaxivity, die ungefähr dreifach höher ist als die von Gd-DTPA (T_1 Relaxivity = $13,1 \pm 0,36$ Liter/mmol/s bei 37°C und 20 MHz). Polylysin-Gd-DTPA kann gegenüber dem Blutplasma als isoosmolare Lösung hergestellt werden, und dementsprechend wird die rasche intravenöse Bolusinjektion hämodynamisch gut toleriert. Der Einsatz eines Blut-Pool-Kontrastmittels bei Perfusionsmessungen erlaubt die Bestimmung funktioneller Parameter, wie des regionalen myokardialen Blutvolumens, des relativen Blutflusses oder der endothelialen Permeabilität.

6.2. Beurteilung myokardialer Funktion mit MR-Tagging Sequenzen

MR-Tagging Verfahren zeichnen sich durch eine besondere Markierungsweise des Myokards aus. Durch Änderung der lokalen Magnetisierung wird dem Herzmuskel eine Gitterstruktur aufgeprägt, welche transmural alle Muskelschichten erfasst und sowohl deren Deformierungen, als auch deren Bewegungen repräsentiert (Abb. 7) (Axel and Dougherty 1989a). Andere Verfahren zur Funktionsbeurteilung, wie z.B. die Echokardiographie, die EBCT oder die Ventrikulographie ermitteln die Kontraktilität des Herzmuskels über die systolische Wandverdickung (Picano et. al. 1991). Diese Methoden basieren auf Messungen der Distanzveränderungen zwischen der endo- und der epikardialen Oberfläche. Der funktionelle Beitrag einzelner Muskelschichten zur Gesamtsumme der Herzkontraktilität kann auf diese Weise nicht ermittelt werden. Aufgrund der transmuralen Markierungsweise unterliegen MR-Tagging Verfahren nicht diesen Limitationen.

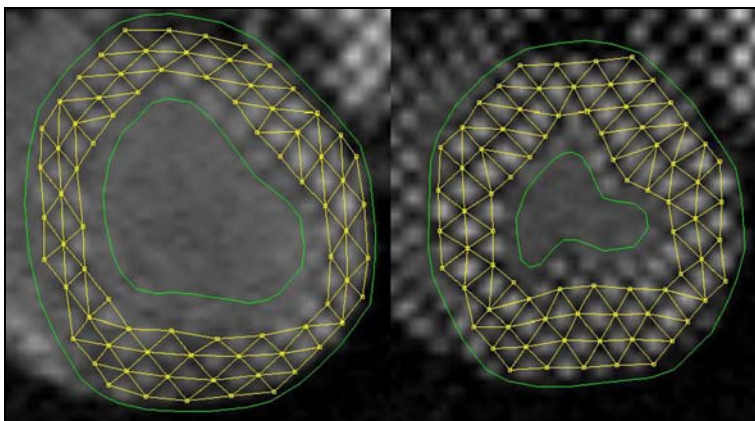


Abb. 7: Die artifizielle Gitterstruktur beim MR-Tagging repräsentiert die intramurale Deformierung des Myokard

6.2.1. Physikalische Aspekte der MR-Tagging Sequenzen

Die vorgelegten Studien wurden mit einem MR-Tagging Verfahren akquiriert, welches auf dem Prinzip der 'Spatial Modulation of Magnetization' (SPAMM) basierte (Axel and Dougherty 1989a). Es handelte sich dabei um ein spezielles Präparationschema, welches einer zweidimensionalen MR-Cine-Sequenz vorangestellt wurde. Hierfür wurden zwei nicht-selektive Hochfrequenzimpulse in das Gewebe eingestrahlt. Der erste Impuls änderte partiell die transversale Magnetisierung, während der zweite die longitudinale Magnetisierung beeinflusste (Axel und Dougherty 1989b). Diese sequentielle Modulation führte bildgebend zu einer Anzahl von geraden dunklen Streifen, welche die anatomischen Strukturen parallel überlagerten (Abb 8). Wenn das gleiche Präparationsschema noch ein zweites Mal eingestrahlt wurde und dabei senkrecht zum ersten ausgerichtet war, entstand ein rechtwinkliges Gitternetz (Abb. 7).

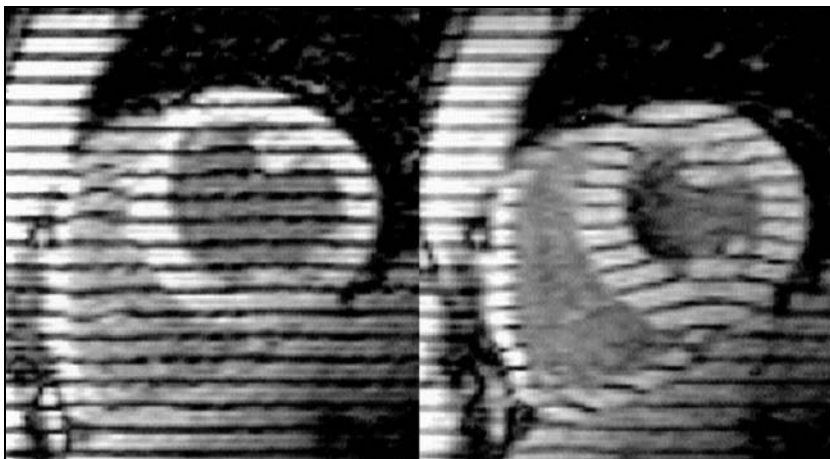


Abb. 8: Die sequentielle Modulation der Magnetisierung führt zu parallelen signallosen Streifen, die das anatomische Bild überlagern. Entsprechend der Myokardkontraktionen werden auch diese artifiziellen Linien mitbewegt und repräsentieren die Deformierung des Herzmuskels.

Da die bildgebende Grundlage für dieses Markierungsnetz eine sequentielle Modulation der örtlichen Magnetisierung im untersuchten Gewebe war, deformierte sich dieses Gitter auch entsprechend der Gewebsbewegungen. Die Positionsänderungen im Gitterverband waren somit ein Maß für die Bewegung im Gewebe. Auf diese Weise war ein Markierungssystem geschaffen worden, welches unabhängig von anatomischen Fixpunkten war und angewandt auf den Herzmuskel auch eine Differenzierung von intramuralen Myokardstrukturen zuließ. Die zeitliche Stabilität

des SPAMM-Impulses war ausreichend, um jeweils die Dauer von einem Herzzyklus zu überbrücken, was Voraussetzung war um myokardiale Bewegungen und Deformationen zu messen.

6.2.2. Zweidimensionale Analyse der myokardialen Deformierung

Die Herzkontraktion ist eine sehr komplexe Bewegung, die alle drei Raumrichtungen betrifft. Innerhalb der zweidimensionalen Ebene der kurzen Herzachse beobachtet man eine systolische Wandverdickung kombiniert mit einer zirkulären Verkürzung der Muskelstrukturen. Ein idealer Kreis würde durch die systolische Kontraktion zu einer Ellipse deformiert werden, dessen lange Achse auf das Zentrum des linken Ventrikels ausgerichtet ist (Abb. 9).

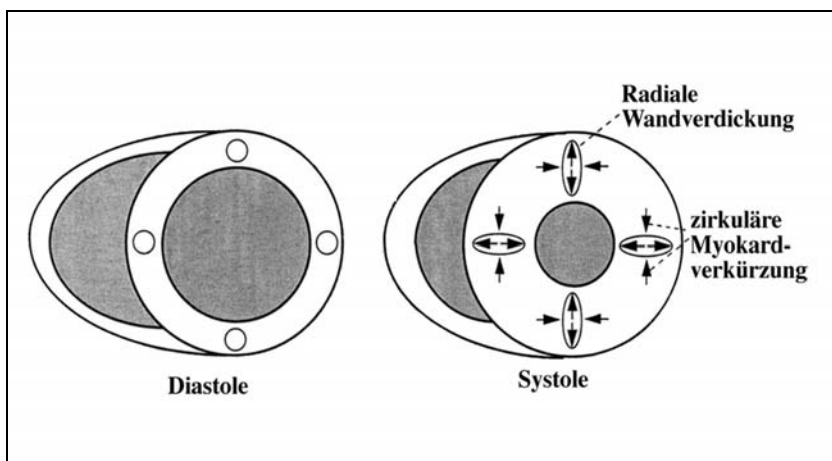


Abb. 9: Zweidimensionale Deformierung des linken Ventrikels in Orientierung der kurzen Herzachse. Durch die Myokardkontraktion wird ein idealer Kreis zu einer Ellipse deformiert, deren lange Achse auf das Zentrum des linken Ventrikels ausgerichtet ist.

Zur quantitativen Bestimmung der myokardialen Deformierung wurde ein spezielles Softwareprogramm benutzt, welches von Axel und Mitarbeitern entwickelt worden ist ('Spatial Modulation of Magnetization Visualizaton Utility', SPAMMVU) (Axel et. al. 1992). Für die Analyse der myokardialen Deformierung wurden die Bewegungen von jedem Markierungspunkt im Tagging-Gitter während eines Herzzyklus registriert. Jeweils drei benachbarte Gitterpunkte wurden als Dreieck geometrisch zusammengefaßt und als endlich-kleines Element mit homogenen Gewebeeigenschaften für die Auswertung definiert ('finite elements methods for two-dimensional analysis of strain') (Young et. al. 1994). Jeder Vektor y des dreieckigen Ausgangselements wurde durch die Bewegung im kardialen Zyklus in einen Vektor y' transformiert. Der transformierte Vektor y' stand über den Deformierungsfaktor F in

Beziehung mit dem Ausgangsvektor y . Dabei repräsentierte F die Größen- und Richtungsänderung des resultierenden Vektors y' mit $y' = F \cdot y$ (Axel et al. 1992). Ein Dehnungsfaktor A , bestehend aus zwei derartiger Vektoren, wurde in gleicher Weise transformiert mit $A' = F \cdot A$ (Abb. 10). Die Ausgangskonfiguration der Dreiecke und die deformierte Form standen in Relation über die Beziehung $F = A' \cdot A^{-1}$. Der Deformierungsfaktor konnte mathematisch in eine Rotations- und eine Spannungskomponente ('strain') untergliedert werden ('polar decomposition theorem') (Axel et al. 1992). Dieser wurde beschrieben als $F = R \cdot U$, mit R für die Rotationskomponente und U für die Spannungskomponente der Deformierung.

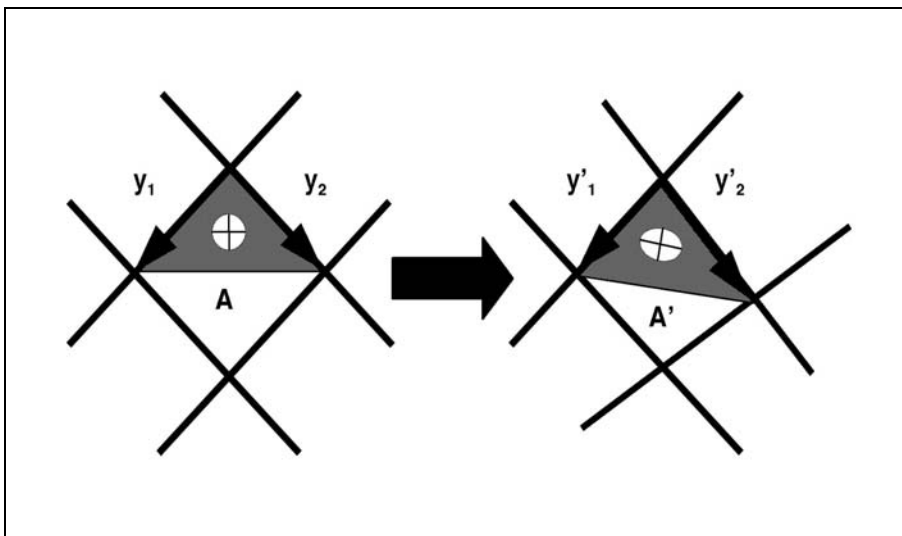


Abb. 10: Für die zweidimensionale Auswertung der myokardialen Deformierung werden jeweils drei benachbarte Gitterpunkte als Dreieck geometrisch zusammengefaßt und als endlich-kleines Element mit homogenen Gewebseigenschaften definiert. Jeder Vektor y des dreieckigen Ausgangselements wurde durch die kardialen Bewegung in einen Vektor y' transformiert.

Die Spannungskomponente beschrieb die Formveränderungen der Dreiecke durch Deformierung und war unabhängig von Bewegungen oder Rotationen der Elemente. Bei der zweidimensionalen Analyse der Spannungskomponente wurde diese in zwei Eigenvektoren λ_1 und λ_2 unterteilt, die senkrecht zueinander orientiert waren (Axel et al. 1992). λ_1 beschrieb den größten hauptsächlichen Spannungsfaktor und λ_2 den kleinsten hauptsächlichen Spannungsfaktor. Bei dem oben beschriebenen Beispiel des Kreises, der zu einem Oval deformiert wird repräsentiert die lange Achse der Ellipse den Eigenvektor λ_1 und die kurze den Eigenvektor λ_2 in Größe und Ausrichtung (Abb. 9). Der größte Eigenvektor der Spannung war typischerweise $\lambda_1 \geq 1$ und beschrieb die

systolische Wandverdickung. Der kleinste Eigenvektor der Spannung war typischerweise $\lambda_2 \leq 1$ und spiegelte die zirkuläre Muskelverkürzung wider. Voraussetzung für diese physiologische Interpretation der Eigenvektoren war die Ausrichtung des hauptsächlichsten Deformierungswinkels β auf das Zentrum des linken Ventrikels. β ist definiert als der Winkel zwischen dem Eigenvektor λ_1 und der radialen Achse in Bezug auf den Mittelpunkt des linken Ventrikels. Der Deformierungswinkel β repräsentiert die transversalen Scherkräfte.

6.3. MR-Perfusions- und Funktionsmessungen bei akuter myokardialer Minderperfusion unterschiedlichen Ausmaßes: Eigene Untersuchungen

Von den formulierten Zielsetzungen wird die erste Fragestellung im folgenden Abschnitt untersucht werden: Welches Ausmaß akuter myokardialer Minderdurchblutung kann mit MRFP-Perfusionsmessungen und MR-Tagging Analysen in Ruhe diagnostiziert werden?

Akute koronare Stenosen unterschiedlicher Ausprägung mit graduiertem Minderdurchblutung des Myokards können nur am Tiermodell reproduzierbar simuliert werden. Um die Genauigkeit von MRFP-Perfusionsmessungen untersuchen zu können, bedarf es einer invasiven Vergleichsmethode, welche die myokardiale Perfusion exakt quantifizieren kann. Derartige Messungen können beim Menschen nicht durchgeführt werden.

Die unter den Punkten 6.3.1. und 6.4.1. beschriebenen Tierstudien wurden im Rahmen eines von der DFG geförderten Forschungsstipendiums (RO 2181/1-1) an der Universität von Minnesota in Minneapolis (MN, USA) durchgeführt. Das Center of MR-Research der University of Minnesota Medical School hat aufgrund seiner jahrelangen erfolgreichen Forschungen und Entwicklungen auf dem Sektor der Herzperfu-sionsdiagnostik eine international anerkannte Kompetenz (Jerosch-Herold et. al. 1998; Kraitchman et. al. 1996; Wilke und Jerosch-Herold 1998; Wilke et al. 1994; Wilke et. al. 1997; Wilke et. al. 1995; Wilke et. al. 1993). Dies war eine wesentliche Voraussetzung, um komplexe Tierstudien dieser Art durchführen und auswerten zu können.

6.3.1. Material und Methode

6.3.1.1. Tiermodell

Das folgende Tiermodell wurde von Bache und Mitarbeitern an der University of Minnesota entwickelt und in verschiedenen Studien erfolgreich evaluiert (Bache und Schwartz 1982). Die Tierexperimente und die notwendigen invasiven Maßnahmen erfolgten unter Berücksichtigung der Richtlinien, die in 'Position of the American Heart Association on Research Animal Use' festgelegt sind. 18 Mischlingshunde wurden in die Untersuchungen eingeschlossen, deren Körpergewicht zwischen 20 bis 25 kg betrug. Unter adäquater Anästhesie mit Phenobarbital (30 mg/kg Körpergewicht) wurde über eine linksseitige Thorakotomie das Herzperikard eröffnet und die links anterior deszendierende Koronararterie freigelegt. Ein hydraulischer Okkluder wurde proximal des ersten Diagonalseitenastes um die Herzkranzarterie gewickelt und fixiert (Abb. 11). Der Okkluder bestand aus einem Polyvinyl-Schlauchsystem mit einem äußeren Durchmesser von 2,7 mm. In das LAD-Segment distal des hydraulischen Okkluders wurde ein Silikonelastomer-Katheter mit einem äußeren Durchmesser von 0,3 mm eingeführt. Dieser diente während des Experimentes zur Messung des poststenotischen intrakoronaren Blutdruckes. Ein weiterer Katheter wurde im linken Ventrikel plziert. Dessen Aufgabe lag in der kontinuierlichen Registrierung der linksventrikulären Druckwerte. Zusätzlich wurde ein Katheter in den linken Vorhof implantiert. Dieser wurde für die Applikation von radioaktiv markierten Mikrosphären und Kontrastmittel genutzt. Zur Quantifizierung der aortalen Blutdruckwerte wurde über einen transfemorale Zugang ein heparingefüllter Polyvinylkatheter mit einem äußeren Durchmesser von 3,0 mm durch die Bauchschlagader bis in die ascendierende Aorta vorgeschoben (Abb. 11).

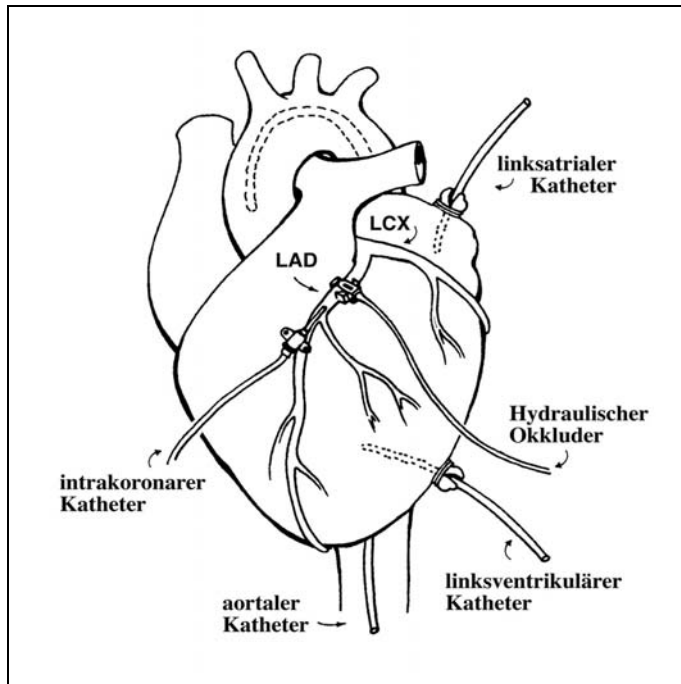


Abb. 11: Akute myokardiale Minderperfusionen konnten durch den hydraulischen Okkluder im LAD-Versorgungsgebiet erzeugt werden. Die Katheter dienen zur Messung hämodynamischer Daten und zur Kontrastmittelapplikation.

Nach Ausleitung sämtlicher Schlauchsysteme wurden das Perikard und der Thorax wieder verschlossen. Im Anschluß an diese Instrumentation erhielten die Tiere 10-14 Tage Zeit, um sich von diesem operativen Eingriff zu erholen. Auf diese Weise wurde ausgeschlossen, dass durch die chirurgische Maßnahme unerwünschte Auswirkungen auf die kardialen Funktionsparameter auftreten konnten.

Der hydraulische Okkluder war die entscheidende Komponente bei dem vorgestellten Tiermodell. Bei vollständiger Öffnung des Okkluders fand sich keine Lumeneinengung der LAD und es lag eine regelrechte Myokardperfusion vor. Unter dem eigentlichen Experiment konnte der Okkluder stufenweise geschlossen werden und führte so zu einer graduellen Minderperfusion des Herzmuskels im zugehörigen Versorgungsgebiet. Auf diese Weise wurden bei geschlossenem Thorax akute Koronarstenosen produziert. Da die Instrumentation 10-14 Tage zurücklag konnten negative Operationsfolgen ausgeschlossen werden.

6.3.1.2. Untersuchungsprotokoll

Nach der oben genannten postoperativen Erholungszeit wurde das eigentliche MR-Experiment durchgeführt. Erneut erhielten die Tiere eine intravenöse Phenobarbitalnarkose (30 mg/kg Körpergewicht). Die Hunde wurden intubiert und durch ein Beatmungsgerät (Typ 900 C, Siemens Elema, Solna, Schweden) unterstützend mit Sauerstoff versorgt. Im ersten Schritt wurde bei allen Versuchstieren (n = 18) eine Basismessung bei vollständig geöffnetem Okkluder durchgeführt. Diese beinhaltete die MRFP-Bildgebung und die Applikation von radioaktiv markierten Mikrosphären, wie sie unten noch genauer beschrieben wird. Die Versuchspopulation wurde zufällig in drei Gruppen aufgeteilt. Mit Hilfe des hydraulischen Okkluders wurde eine akute Einengung der LAD erzeugt, mit konsekutiver myokardialer Minderperfusion im abhängigen Stromgebiet (Abb. 12).

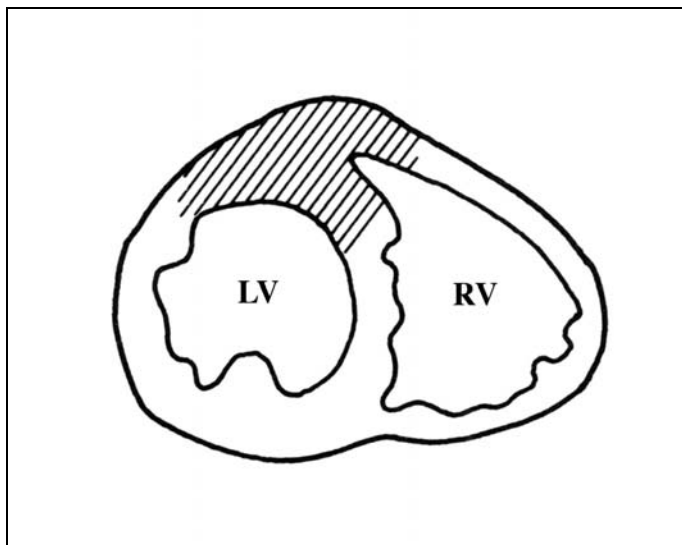


Abb. 12: Versorgungsgebiet der links anterior deszendierenden Koronararterie ist die Vorderwand des linken Ventrikels und das ventrale Septum.
(LV: linker Ventrikel, RV: rechter Ventrikel)

Die graduelle Einstellung der Stenose während des Experimentes erfolgt über den poststenotischen koronaren Blutdruck. Vorausgegangene Studien mit dem gleichen Tiermodell hatten gezeigt, dass eine streng lineare Korrelation zwischen dem poststenotisch gemessenen intrakoronaren Blutdruck und dem Grad der akuten myokardialen Minderperfusion bestand (Bache and Schwartz 1982). Die unterschiedlichen Stenosegrade wurden definiert über das Verhältnis:

$$ST = \frac{AO - ICP}{AO}$$

mit ST= Grad der Stenose
 AO= mittlerer aortaler Blutdruck
 ICP= intracoronarer Blutdruck

Die Graduierung der Stenosen erfolgte als gering- (Gruppe 1: ST = 0,3 bis \leq 0,5), mäßig- (Gruppe 2: ST = $>$ 0,5 bis \leq 0,7) und hochgradig (Gruppe 3: ST = $>$ 0,7). Vorausgegangene Erfahrungen belegten, dass diese Stufeneinteilung sehr gut dafür geeignet war um die myokardiale Blutflußreduktion zu graduieren, beginnend bei einer geringen Minderperfusion (Wilke et al. 1993).

Nachdem der hydraulische Okkluder entsprechend der vorgegebenen poststenotischen intrakoronaren Druckwerte justiert worden war, wurden die Werte 30 Minuten konstant gehalten. Anschliessend erfolgten die MRFP-Bildgebung, die Applikation von radioaktiven Mikrosphären und die MR-Tagging Messungen.

6.3.1.3. MR-First-Pass Bildgebung und Datenanalyse

Die MRFP Perfusionsmessungen wurden mit einem 1,5 T Ganzkörper-MR-System durchgeführt (Vision, Siemens, Erlangen, Deutschland), welches eine maximale Gradientenfeldstärke von 25 mT/m mit einer Gradientenanstiegssteilheit von 24 μ s/mT·m aufwies. Die Perfusionsmessungen wurden EKG-getriggert mit einer an der University of Minnesota entwickelten ultraschnellen Mehrschicht-Sequenz (TR: 2,5 ms; TE: 1,2 ms; Flipwinkel: 15-18°) durchgeführt. Der Vorteil dieser Sequenz lag in einem besonderen Präparationsschema, welches die Messungen unempfindlich gegen Signalschwankungen machte, die durch wechselnde Herzfrequenzen oder arrhythmische Herzschläge hätten hervorgerufen werden konnten ('arrhythmia insensitive contrast enhancement' - AICE) (Tsekos et al. 1995). Ein nicht schicht-

selektiver 90° Impuls setzte die longitudinale Magnetisierung auf Null und ein anschließender Gradientenimpuls dephasierte die transversale Magnetisierung. 5 ms nach der Präparation erfolgte die Bilddatenakquisition, die typischerweise 40 mal wiederholt wurde. Bei 60-90 Phasenkodierschritten betrug die Gesamtakquisitionszeit zwischen 462 und 687 ms für 3 Meßschichten. Die räumliche Auflösung betrug $2,1 \times 2,3$ mm, bei einem rechteckigen Meßfeld (field-of-view, FOV) von 150×300 mm und einer Matrixgröße von 70×128 Pixeln. Die Meßschichten hatten eine Breite von 10 mm und wurden doppelt-anguliert parallel der kurzen Herzachse durchgeführt. Für die beschriebene Pulssequenz bestand eine lineare Korrelation zwischen den gemessenen Signalintensitäten und der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe (Tsekos et al. 1995).

Die MR-Perfusionsmessungen wurden mit Polylysin-Gd-DTPA als Kontrastmittel durchgeführt, dessen pharmakokinetischen Eigenschaften unter 6.1.2. näher beschrieben sind. Bei Polylysin-Gd-DTPA handelt es sich um ein Blut-Pool Kontrastmittel, welches während der ersten Perfusionspassage durch das Myokard nahezu vollständig im intravaskulären Kompartiment verbleibt (Van Hecke et al. 1991). Das gemessene Signal kann bei dieser Art von Kontrastmittel somit eindeutig einem Kompartiment zugeordnet werden, was die Datenanalyse erleichtert. Polylysin-Gd-DTPA wurde in einer Konzentration von $0,05$ mmol/kg Körpergewicht mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 7 ml/s über den linksatrialen Katheter verabreicht.

Zur Quantifizierung des regionalen myokardialen Blutflusses wurden Signal-Intensitäts-Kurven in festgelegten Myokardregionen (vgl. Abb. 14, Seite 40) sowie im Blutvolumen des linken Ventrikels gemessen (Abb. 13). Es wurden transmurale Messungen, aber auch separate Analysen für die subendokardiale und subepikardiale Muskelschicht vorgenommen.

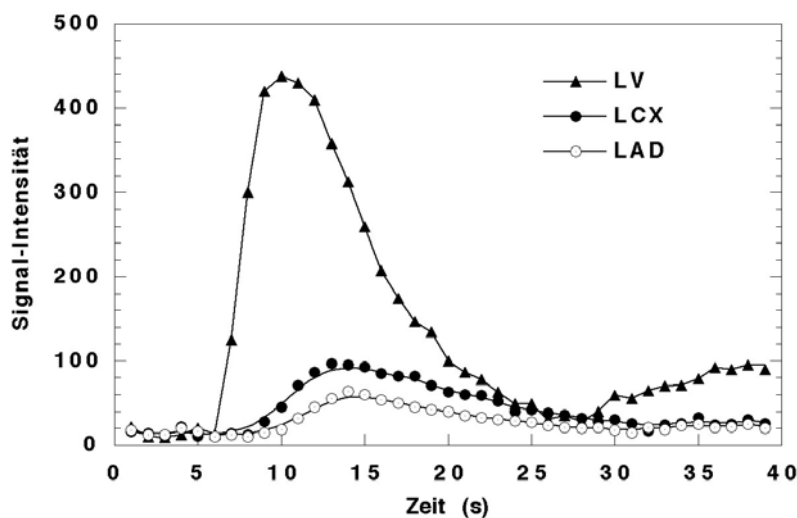


Abb. 13: Darstellung von Signal-Intensitätskurven beispielhaft für mittelgradige LAD-Stenosen. Der Kurvenverlauf im LAD-Gebiet ist gegenüber der LCX-Region deutlich abgeflacht.

Für den intra- und interindividuellen Vergleich von MR Perfusionsdaten bedarf es einer Korrektur der gemessenen Signal-Intensitäts-Kurven anhand der hämodynamischen Daten und der kardialen Auswurfleistung. Dies erfolgt durch die Dekonvolution der gemessenen Signal-Intensitäts-Kurven im myokardialen Gewebe mit der Input-Funktion des linken Ventrikels (Jerosch-Herold et al. 1998). Die MRFP Perfusionsanalysen messen die Menge $q(t)$ eines Kontrastmittels in einer 'region-of-interest' (ROI) im Gewebe. $q(t)$ ist die Differenz zwischen Einstrom und Ausstrom des Kontrastmittels (Clough et. al. 1994). Wenn die Konzentration des Kontrastmittels beim Einstrom $c_{in}(t)$ und beim Ausstrom $c_{out}(t)$ entspricht, so kann $q(t)$ wie folgt formuliert werden:

$$q(t) = F \int_0^t [c_{in}(t) - c_{out}(t)] \cdot dt$$

Gleichung 1

F ist die Flußrate. Für ein lineares und stationäres System stehen die Einstrom- und Ausstromkonzentrationen des Kontrastmittels über die Konvolution von $c_{in}(t)$ mit der Transver-Funktion $h(t)$ in Verbindung:

$$c_{out}(t) = \int_0^t c_{in}(\tau) \cdot h(t - \tau) \cdot d\tau = c_{in}(t) \otimes h(t) \quad \text{Gleichung 2}$$

Die Transver-Funktion, $h(t)$, beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass zum Zeitpunkt $t=0$ ein Kontrastmittelmolekül die Mess-ROI bereits verlassen hat. Dies bedeutet für $h(t=0)=0$. Gleichung (1) kann ersetzt werden durch:

$$q(t) = F \int_0^t c_{in}(\tau) \otimes [1 - h(t - \tau)] \cdot d\tau = R_F(t) \otimes c_{in}(t) \quad \text{Gleichung 3}$$

Die flußgewichtete Impulsresponse Funktion $R_F(t)$ ist definiert als:

$$R_F(t) = F \cdot \left[1 - \int_0^t h(\tau) d\tau \right] = F \cdot R(t) \quad \text{Gleichung 4}$$

$R(t)$ beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kontrastmittelmolekül zum Zeitpunkt t noch in der Mess-ROI verblieben ist. Für $h(t=0) = 0$, gleicht die initiale Amplitude der Impuls-response Funktion $R_F(t=0)$ der Flußrate F (Jerosch-Herold et al. 1998). In früheren Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass eine Fermi Funktion den Verlauf der Impuls-response Funktion des MR first-pass Experiments widerspiegelt (Axel 1983). Die gemessenen Signal-zu-Zeit Kurven wurden über das oben beschriebene Modell ausgewertet, wobei die initiale Impulse-response Funktion einem Maß der myokardialen Blutflußänderungen entsprach.

Die auf diese Weise gewonnen MRFP Perfusionmessungen sind relative Größenangaben. Zur Bestimmung der Perfusionsreduktion wurden die Werte der betroffenen anterioren Herzwand in Beziehung zu der normal perfundierten Hinterwand gesetzt. Die Auswertung erfolgte in vollständiger Übereinstimmung mit den radioaktiv markierten Mikrosphären sowohl transmural, als auch separat für die subendokardialen und die subepikardialen Myokardanteile.

6.3.1.4. Absolute Blutflußquantifizierung mit Radioisotopen

Als Vergleichsmethode für die Kontrolle der MR-Ergebnisse wurde als Referenzstandard die myokardiale Perfusion mittels intraarterieller Applikation von radioaktiv-markierten Mikrosphären absolut quantifiziert. Diese Methode ist der experimentelle Goldstandard von Perfusionsuntersuchungen (Schwartz et. al. 1983). Die Messung der koronaren Durchblutung mit Mikrosphären ermöglichte es, den Grad der myokardialen Minderperfusion exakt zu bestimmen. Verwandt wurden 15 µm große Mikrosphären, die mit unterschiedlichen radioaktiven Isotopen (⁴⁶Scandium, ⁹⁵Niobium) markiert waren. Wechselwirkungen zwischen den MR-Messungen und den radioaktiven Mikrosphären sind nicht bekannt und wurden in den vorgelegten Studien auch nicht beobachtet. Die applizierte Suspension enthielt ca. 3×10^6 Partikel und die Applikation fand über den Katheter im linken Vorhof statt (vgl. Abb. 11, Seite 34). Anschließend wurde eine Referenzprobe in der aufsteigenden Aorta entnommen. Nach Abschluß sämtlicher Messungen erhielten die Tiere eine letale Überdosis Phenobarbital. Das Herz wurde entnommen, in Formalin fixiert und entsprechend der kurzen Herzachse in 10 mm breite Schichten geschnitten. Anhand anatomischer Strukturen, wie z.B. der Papillarmuskeln, wurden die korrespondierenden Scheiben den MR-Schichten zugeordnet. Anschließend wurde jede Scheibe noch in 6 Sektoren unterteilt und die subendo- von den subepikardialen Myokardanteilen getrennt (Abb. 14). Durch Messung der regionalen Radioaktivität konnte der absolute Blutfluß in Milliliter pro Minute und Gramm Myokardgewicht (ml/min·g) berechnet werden.

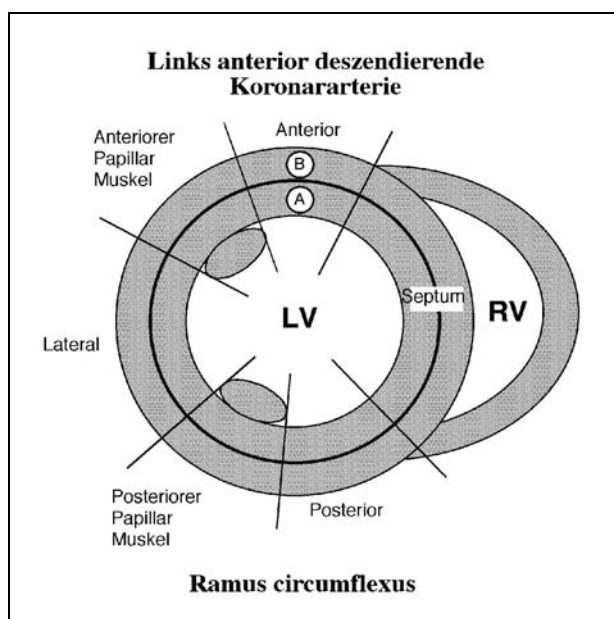


Abb. 14: Bestimmung der regionalen myokardialen Perfusion durch Sektion der Herzen und Messung lokaler Radioaktivität.

6.3.1.5. MR-Tagging und Datenanalyse

Entsprechend den MR-Perfusionsuntersuchungen wurden auch MR-Taggingmessungen für die Kontrollgruppe und jede Tiergruppe mit experimenteller LAD-Stenose durchgeführt. Wie unter 6.2.1. beschrieben wurde das MR-Tagging mit einer speziellen 2D Cine-Sequenz durchgeführt (TR: 6,5 ms; TE: 3,8 ms; FA: 10°), die das Prinzip der 'Spatial Modulation of Magnetization' mit einer segmentierten Akquisition der k-Raum Daten kombinierte (Axel and Dougherty 1989b). Für die Messung einer Untersuchungsschicht in 16 unterschiedlichen Herzzyklusphasen mußten bei 192 Phasenkodierschritten (4 k-Raum Linien pro Segment) 48 k-Raum Segmente akquiriert werden. Die zeitliche Auflösung wurde durch die Länge der einzelnen k-Raum Segmente festgelegt und lag in einer Größenordnung von 25 ms. Die Angulierung der Messungen erfolgte parallel der kurzen Herzachse. Es wurden jeweils drei Schichten mit einer Dicke von 10 mm akquiriert. Die Schichtpositionen waren identisch zu den Perfusionsmessungen. Die Sequenzmessungen erfolgten ohne Atemstillstand.

Die Analyse der gewonnenen Datensätze erfolgte, wie unter 6.2.2. beschrieben, mit einer speziellen und validierten Software (SPAMMVU) (Axel et al. 1992, Young, 1994 #65), welche semiautomatisch das myokardiale Tagging-Muster segmentierte und dessen komplexe Deformierungen als Kontraktionsparameter quantifizierte. Einbezogen in die Auswertung wurden die Eigenvektoren λ_1 und λ_2 sowie der Deformierungswinkel β . Die Ergebnisse konnten in separaten Tabellen ausgedruckt werden oder wurden als parametrisches Bild den anatomischen Strukturen überlagert (vgl. Abb. 21, Seite 50).

6.3.1.6. Statistische Analyse

Die statistische Methode, welche die Mittelwerte mehrerer Gruppen miteinander vergleicht, ist im parametrischen Fall die Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA). Im vorliegenden Versuchsplan wurde die verwendete Tierpopulation durch einen einzigen Faktor, die unterschiedliche myokardiale Perfusion im LAD-Gebiet, in Gruppen unterteilt. Das angemessene statistische Verfahren ist die Ein-Weg-Varianzanalyse (one-way analysis of variance). Bei normalverteilten Daten konnte die parametrische Varianzanalyse mit dem F-Test als Auswertungsmethode verwendet werden. Dabei sollte das Signifikanzniveau ermittelt werden, wobei die Fehlerwahrscheinlichkeit mit $\alpha = 5\%$ festgelegt wurde. Die Ein-Weg-Varianzanalyse wurde zum Mittelwertsvergleich der hämodynamischen Daten, der myokardialen Perfusionswerte und der Taggingmessungen zwischen den experimentellen Gruppen verwendet. Bei einem nachgewiesenen signifikanten Unterschied erfolgte die Subtestung mit dem ungepaarten t-Test. Um die Fehlerwahrscheinlichkeit der 1. Art bei 5% konstant zu halten, wurde α mit der Bonferroni-Korrektur des multiplen Testens angepasst.

Die Beziehung des Stenosegrades mit den MRFP-Perfusions-Einzelwerten sowie die Beziehung des Stenosegrades mit den Tagging-Einzelwerten wurde durch den Korrelationskoeffizienten (r) nach Pearson ausgedrückt. Es fand sich ein linearer Zusammenhang der verwendeten Variablen, welcher mit einer Regressionsgeraden approximativ erklärt werden konnte. Die Regressionsprüfung erfolgte anhand eines einfachen linearen Modells mit $y = a \cdot x + b$. Für die statistische Überprüfung des linearen Zusammenhanges wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit der 1. Art von $\alpha = 5\%$ angesetzt.

Alle mathematischen und statistischen Analysen wurden computerunterstützt unter Verwendung eines handelsüblichen Softwareprogrammes (Systat[®], Course Technology, Inc., Cambridge, USA) durchgeführt.

6.3.2. Ergebnisse

6.3.2.1. Hämodynamische Daten

Die hämodynamischen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt. Unter Kontrollbedingungen betrug die Herzfrequenz (HF) 125 ± 15 Schläge pro Minute, der mittlere Aortendruck (AO) $94,7 \pm 5,1$ mm Hg und der links-ventrikuläre systolische Druck (LVSP) $127,8 \pm 12,4$ mm Hg. Mit zunehmender Okklusion der LAD änderten sich die Werte nur tendentiell, jedoch nicht signifikant. Wie im vorgestellten Tiermodell beabsichtigt, nahm der poststenotische intrakoronare Blutdruck mit progredientem Verschluß des hydraulischen Okkluders kontinuierlich ab, mit signifikantem Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe (Tab. 1).

Tabelle 1: Hämodynamische Daten bei experimenteller Reduktion der myokardialen Perfusion. (HF: Herzfrequenz, LVSP: linksventrikulärer systolischer Blutdruck, AO: aortaler Mitteldruck, ICP: intrakoronärer Blutdruck)

LAD-Stenose	n =	HF (min^{-1})	LVSP (mm Hg)	AO (mm Hg)	ICP (mm Hg)
Kontrolle	18	125 ± 15	$127,8 \pm 12,4$	$94,7 \pm 5,1$	$86,2 \pm 4,0$
Geringgradig	6	127 ± 18	$126,2 \pm 13,3$	$92,2 \pm 6,8$	$56,5 \pm 6,7^*$
Mäßiggradig	6	128 ± 18	$123,9 \pm 14,5$	$91,4 \pm 7,1$	$38,0 \pm 5,9^\dagger$
Hochgradig	6	135 ± 21	$120,0 \pm 16,2$	$88,9 \pm 5,9$	$20,6 \pm 5,1^\dagger$

* $p < 0,05$ vs. Kontrolle

† $p < 0,001$ vs. Kontrolle

6.3.2.2. Absolute Blutflußquantifizierung mit Radioisotopen

Die transmurale Evaluation der myokardialen Perfusion ist in Abbildung 15 wiedergegeben. Unter Kontrollbedingungen betrug der Blutfluß im LAD Versorgungsgebiet $0,98 \pm 0,10$ ml/g·min und $1,04 \pm 0,11$ ml/g·min im Bereich der LCX. Mit zunehmender Einengung der LAD durch den hydraulischen Okkluder nahm die Perfusion im abhängigen Stromgebiet erwartungsgemäß ab. Für die geringgradige LAD-Stenose betrug der myokardiale Blutfluß $0,64$ ml/g·min. Dies entsprach einer Reduktion der Perfusion von $34,7 \pm 9,2\%$. Die mäßiggradige Stenose wies einen Fluß von $0,42 \pm 0,13$ ml/g·min ($57,1 \pm 8,7\%$ Reduktion) und die hochgradige von $0,24 \pm 0,09$ ml/g·min ($75,5 \pm 7,1\%$ Reduktion) auf. Die Unterschiede der einzelnen

experimentellen Gruppen waren sowohl signifikant gegenüber der Kontrollgruppe, als auch untereinander. Mit zunehmender Reduktion des Blutflusses im LAD Versorgungsgebiet fand sich eine kontinuierliche Steigerung der Perfusion im LCX abhängigen Anteil des Herzmuskels mit signifikanter Differenz für die Gruppe der hochgradigen LAD-Stenosen. Es wurde ein Anstieg von $1,04 \pm 0,11$ ml/g·min für die Kontrollgruppe auf $1,28 \pm 0,23$ ml/g·min für die hochgradigen LAD-Stenosen beobachtet.

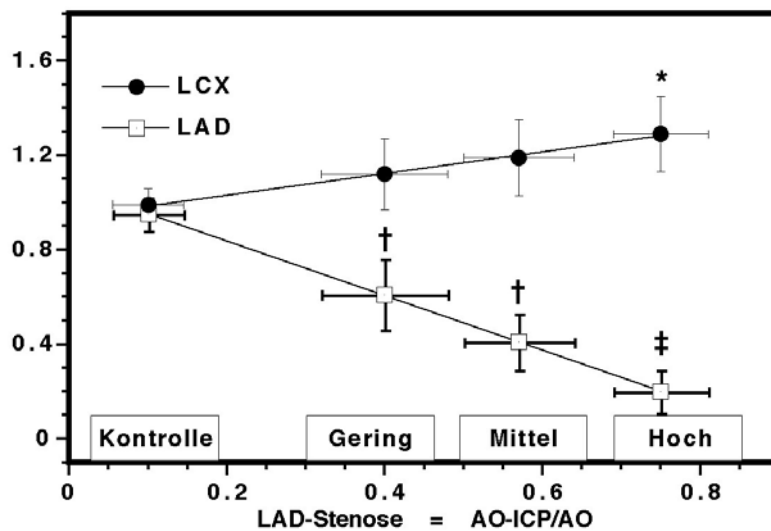


Abb. 15: Signifikante Blutflußreduktionen im LAD-Gebiet in Abhängigkeit vom Grad der Stenose. Kompensatorische Steigerung der Perfusion im LCX-Bereich. (*p<0,05; †p<0,001; ‡p<0,0001)

Die Analyse der subendokardialen und subepikardialen Perfusion ist der Tabelle 2 zu entnehmen. Die separate Auswertung machte deutlich, dass geringgradige Koronarstenosen primär zu einer Reduktion des subendokardialen Blutflusses führten. Erst mit höhergradiger Lumeneinengung der Herzkranzgefäße dehnte sich diese Minderperfusion transmural aus.

Tabelle 2: Separate Analyse der subendokardialen und subepikardialen Perfusion gemessen für das LAD- und LCX-Versorgungsgebiet mit radioaktiv markierten Mikrosphären.

Perfusion (ml/g·min)	n =	LAD		LCX	
		subendo	subepi	subendo	supepi
Kontrolle	18	$1,02 \pm 0,11$	$0,94 \pm 0,10$	$1,09 \pm 0,12$	$0,99 \pm 0,10$
Geringgradig	6	$0,45 \pm 0,13^{\dagger}$	$0,83 \pm 0,16$	$1,19 \pm 0,20$	$1,07 \pm 0,16$
Mäßiggradig	6	$0,36 \pm 0,12^{\dagger}$	$0,48 \pm 0,14^{\dagger}$	$1,23 \pm 0,21$	$1,12 \pm 0,18$
Hochgradig	6	$0,22 \pm 0,08^{\ddagger}$	$0,26 \pm 0,09^{\ddagger}$	$1,34 \pm 0,21^*$	$1,34 \pm 0,20^*$

* p < 0,05 vs. Kontrolle

† p < 0,001 vs. Kontrolle

‡ p < 0,0001 vs. Kontrolle

6.3.2.3. MR-First-Pass Bildgebung und Datenanalyse

Nach bolusförmiger Applikation von Polylysin-Gd-DTPA zeigte die MR-First-Pass Bildgebung für die Tiere der Kontrollgruppe eine homogene Signalverteilung im gesamten Myokard des linken Ventrikels (Abb. 16.a). Bei geringgradigen Stenosen stellte sich ein subendokardialer Perfusionsdefekt in der anterioren Herzwand dar (Abb. 16.b). Mit zunehmender Stenosierung weitete sich dieser Defekt zu einer transmuralen Läsion aus. Bei den mittel- und hochgradigen Stenosen konnte visuell kein Unterschied der Signalintensität in minderperfundierten Arealen festgestellt werden (Abb. 16.c/d).

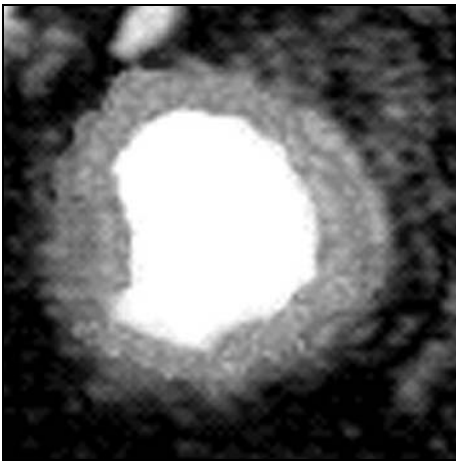


Abb. 16.:a: Homogenes Signalverhalten in der Kontrollgruppe nach Applikation von Polylysin-Gd-DTPA

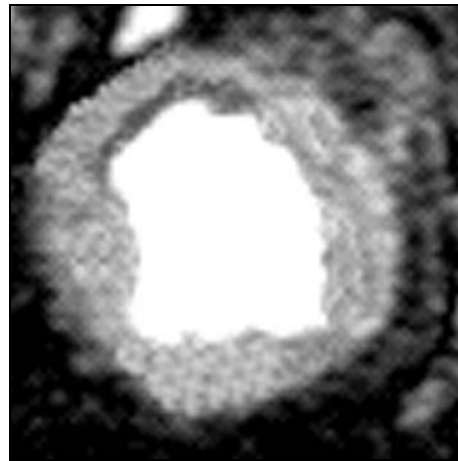


Abb. 16.b: Subendokardiale Reduktion des Signals bei geringer LAD-Stenose.



Abb. 16.c: Transmuraler Perfusionsdefekt bei mittelgradiger Okklusion der LAD.

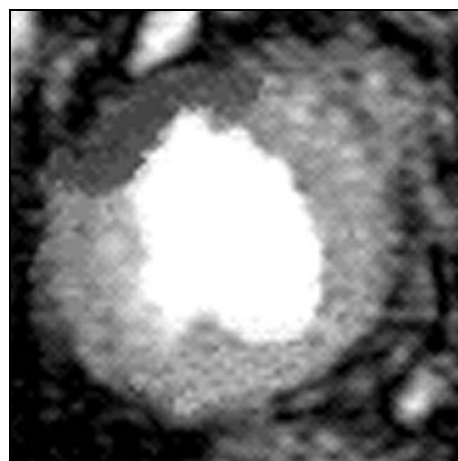


Abb. 16.d: Visuell kein eindeutiger Unterschied zwischen mittel- und hochgradigen Läsionen.

Der Vergleich der transmuralen Perfusionswerte zeigte eine exzellente lineare Korrelation ($r=0,93$, $p<0,01$) zwischen den Daten der MR-Bildgebung und den Messungen mit den radioaktiven Mikrosphären (Abb. 17). Für diesen Vergleich wurde auch für die Mikrosphären Daten das Verhältnis LAD-/LCX-Region gebildet. Es wurde die gute Übereinstimmung der beiden unterschiedlichen Methoden deutlich.

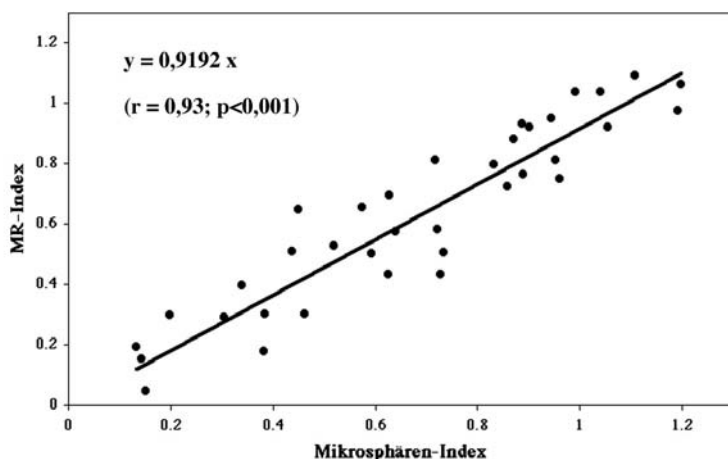


Abb. 17: Exzellente lineare Korrelation zwischen den Perfusionsmessungen mit MR und Mikrosphären.

Faßte man die einzelnen Perfusionsdaten entsprechend den vorher definierten experimentellen Gruppen zusammen, so wurde deutlich, dass bei einer transmuralen Auswertung der myokardialen Perfusion mit MRFP Messungen geringgradige Blutflußreduktionen nicht eindeutig nachgewiesen werden konnten (Abb. 18). Die Kontrollgruppe und die Gruppe mit der geringgradigen LAD-Stenose wiesen keinen signifikanten Unterschied auf. Im Gegensatz dazu konnten die mäßig- und hochgradigen Blutflußreduktionen mit den transmuralen MR-Analysen eindeutig signifikant detektiert werden.

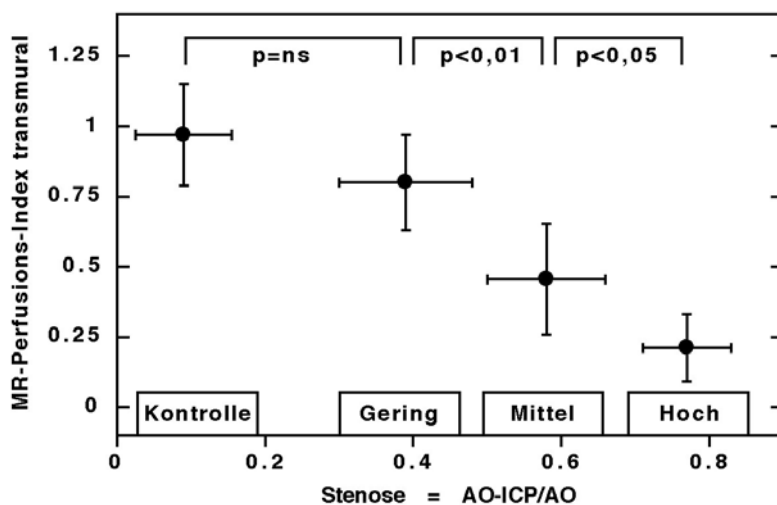


Abb. 18: Transmurale MRFP Messungen lassen keinen eindeutigen Nachweis von geringgradigen myokardialen Blutflußreduktionen zu.

Erst die separate Auswertung der MRFP Perfusionmessungen für das subendokardiale und subepikardiale Myokard war in der Lage auch geringe Blutflußreduktionen unter Ruhe von $34,7 \pm 9,2\%$ eindeutig nachweisen zu können (Abb. 19). Entscheidend hierfür war die sprunghafte Reduktion der subendokardialen Perfusion bereits für geringe LAD-Stenosen.

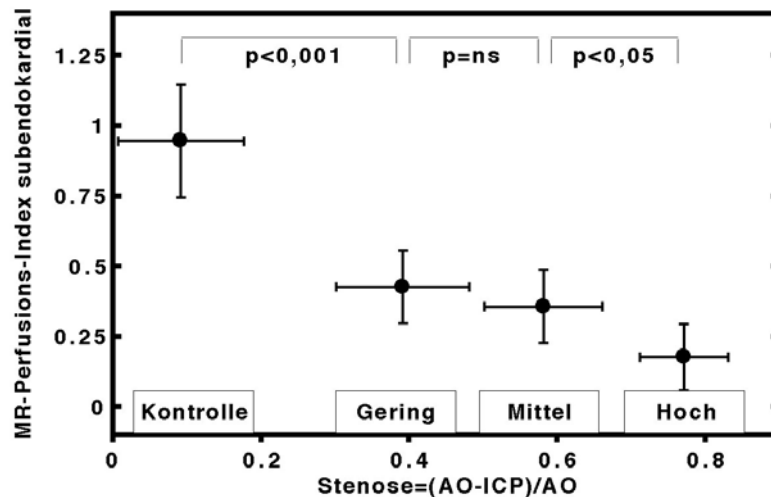


Abb. 19: Die separate Analyse der subendokardialen Perfusion gestattet die Detektion geringgradiger LAD-Stenosen mit MR-Perfusionsmessungen

6.3.2.4. MR-Tagging und Datenanalyse

In der Kontrollgruppe fand sich eine weitestgehend homogene Deformierung des gesamten linken Ventrikels. Mit zunehmender Okklusion der LAD und konsekutiver Minderperfusion im abhängigen Stromgebiet zeigte sich eine Abnahme der myokardialen Kontraktilität in der anterioren Herzwand. Je höher der Stenosegrad, desto stärker war die Abnahme der Funktionalität (Abb. 20). Es konnte eine reziprok lineare Beziehung mit einem signifikanten Korrelationskoeffizienten beobachtet werden.

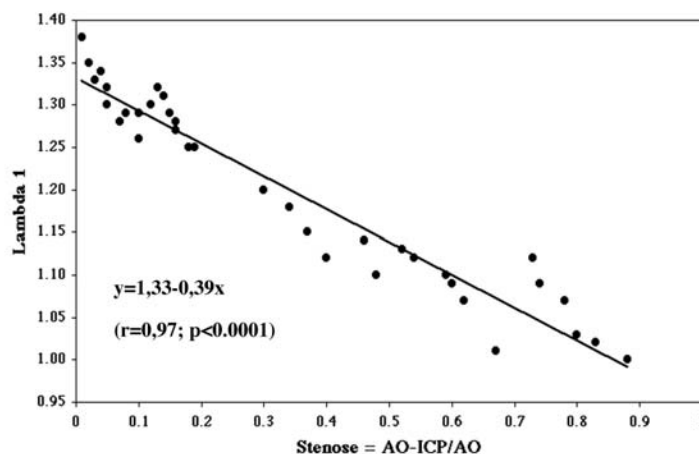


Abb. 20: Reziprok lineare Korrelation des Eigenvektors λ_1 und des Stenosegrades.

Faßte man die Ergebnisse der Einzeltiere in den vorher definierten experimentellen Gruppen zusammen, so konnten die unterschiedlichen LAD-Stenosengrade mit Hilfe des Eigenvektors λ_1 signifikant unterschieden werden. Sowohl gegenüber der Kontrollgruppe, als auch untereinander waren die Gruppen signifikant unterschiedlich (Tab. 3).

Tabelle 3: Deformierungsparameter im anterioren Stromgebiet. Kontinuierliche Abnahme der Funktionalität mit zunehmender Minderperfusion.

LAD-Gebiet	n =	Lambda 1	Lambda 2	Beta (°)
Kontrolle	18	1,30 ± 0,04	0,81 ± 0,03	11 ± 6
Geringgradig	6	1,15 ± 0,07*	0,85 ± 0,06	17 ± 10
Mäßiggradig	6	1,09 ± 0,06*	0,94 ± 0,05*	20 ± 11
Hochgradig	6	1,06 ± 0,05 [†]	0,95 ± 0,03*	22 ± 12*

* p < 0,05 vs. Kontrolle

[†] p < 0,02 vs. Kontrolle

Interessanterweise konnte mit abfallender Funktionalität in der anterioren Herzwand eine ansteigende Kontraktilität in den posterioren Myokardanteilen beobachtet werden (Tab. 4). Übereinstimmend mit einer signifikanten Hyperämie im LCX-Gebiet bei hochgradiger LAD-Stenose fand sich auch eine signifikante Hyperkontraktilität, die sich über die Eigenvektoren λ_1 und λ_2 nachweisen ließ.

Tabelle 4: Kompensatorische Hyperkontraktilität im posterioren Stromgebiet bei progredienter Minderperfusion anterior.

LCX-Gebiet	n =	Lambda 1	Lambda 2	Beta (°)
Kontrolle	18	1,28 ± 0,05	0,82 ± 0,04	12 ± 8
Geringgradig	6	1,34 ± 0,07	0,79 ± 0,06	10 ± 10
Mäßiggradig	6	1,39 ± 0,07	0,77 ± 0,05	13 ± 9
Hochgradig	6	1,48 ± 0,08*	0,69 ± 0,04*	12 ± 8

* p < 0,05 vs. Kontrolle

Abbildung 21.a-d gibt Beispiele für die Auswirkungen der unterschiedlichen LAD-Stenosen auf die myokardiale Funktionalität. Die Werte für den Eigenvektor λ_1 sind als Farbskala den anatomischen Strukturen überlagert. In der Kontrollgruppe stellte sich eine homogene Deformierung für den gesamten linken Ventrikel dar. Bereits eine geringe Minderperfusion im LAD-Gebiet von $34,7 \pm 9,2\%$ in Ruhe führte zu einer Funktionsminderung im betroffenen Areal (blaue Farbschattierungen in Abb. 21). Diese Funktionsminderung manifestierte sich insbesondere im subendokardialen Anteil der Herzwand, dort wo auch die myokardiale Minderperfusion zuerst beobachtet werden konnte. Bei mäßig- und hochgradigen LAD-Stenosen breitete sich die Kontraktilitätsstörung transmural aus und die zirkuläre Ausdehnung nahm konsekutiv zu. Mit steigender Funktionsminderung anterior konnte eine progrediente Funktionssteigerung posterior (rote Farbschattierungen in Abb. 21) beobachtet werden.

6. Magnetresonanztomographie des Herzens

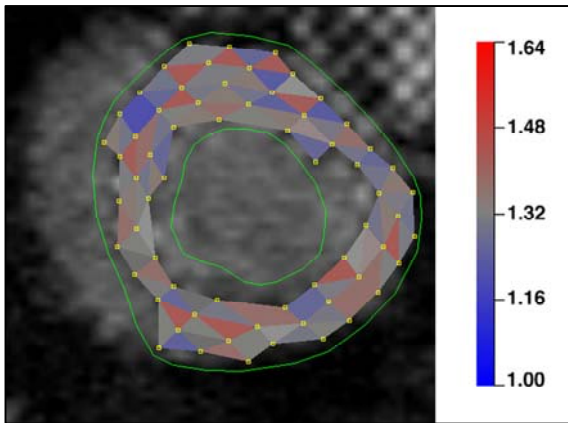


Abb. 21.a: Kontrollgruppe: Homogene Funktionalität im gesamten linken Ventrikel.

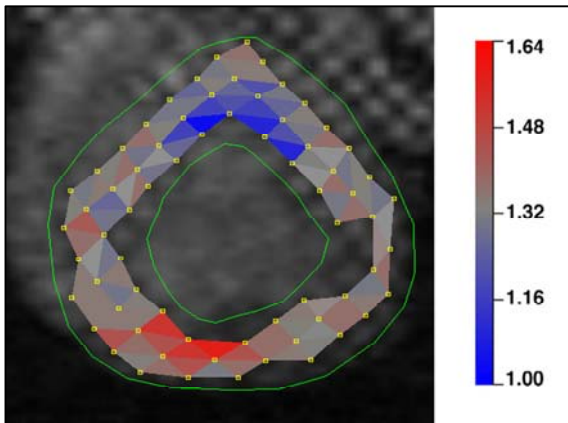


Abb. 21.b: Geringgradige LAD-Stenose: Verminderte Kontraktilität in der subendokardialen Schicht des anterioren Myokards.

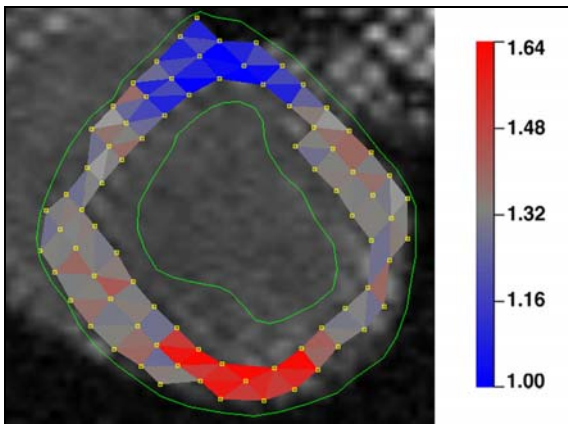


Abb. 21.c: Mäßiggradige LAD-Stenose: Transmurale Funktionsminderung in der anterioren Wand des linken Ventrikels. Posterior stellt sich eine geringe Hyperkontraktibilität dar.

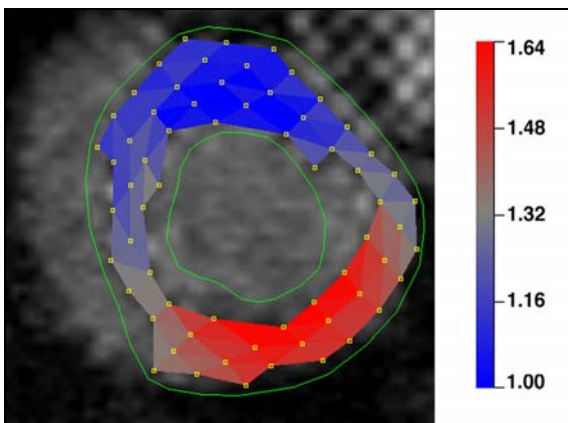


Abb. 21.d: Hochgradige LAD-Stenose: Deutliche Hyperaktivität posterior bei ausgedehnter Funktionsminderung anterior.

6.4. MR-Perfusions- und Funktionsmessungen bei chronischer myokardialer Minderperfusion: Eigene Untersuchungen

Die koronare Herzkrankheit ist typischerweise ein chronischer, häufig progredienter pathophysiologischer Prozeß, der sich über viele Jahre erstrecken kann. Der natürliche Verlauf der KHK und die klinische Beschwerdesymptomatik werden entscheidend durch die Prävalenz und die Entwicklung von koronaren Kollateralen beeinflusst. Das Myokard, insbesondere die Ventrikel gehören zu den am besten kapillarisierten Geweben im menschlichen Körper (Abb. 22) (Bennett et. al. 1959). Die Kapillardichte beträgt im Subepikard ca. 2400 Kapillaren pro mm^2 und im Subendokard ca. 2000 Kapillaren pro mm^2 (Rakusan 1971).

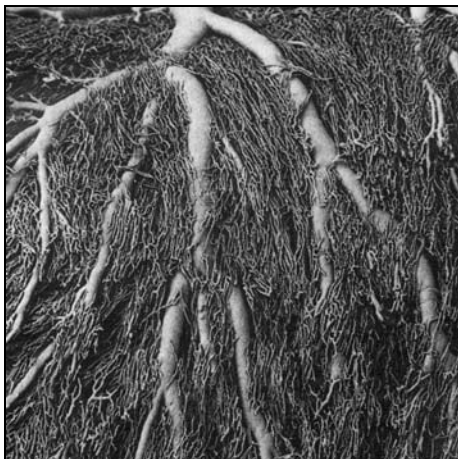


Abb. 22: Aufnahme eines Korrosionspräparates der Koronararterienverzweigungen im linken Ventrikel. Große Arterien durchziehen das Epikard und geben kleinere Äste in die tieferen Schichten des Myokard ab.

Unter physiologischen Perfusionsverhältnissen handelt es sich bei den koronaren Gefäßen um funktionelle Endarterien. Bestehende Anastomosen haben keine hämodynamische Bedeutung für die Blutversorgung des Myokards. Anders verhält es sich bei Patienten mit chronischer Sauerstoffunterversorgung des Herzmuskels. Es ist bekannt, dass eine langsam fortschreitende KHK die Ausbildung von Kollateralen fördert. Dabei kommt es nicht zu einer passiven Dehnung bereits vorhandener Anastomosen, sondern zu einem aktiven Wachstumsprozeß mit Mitosebildungen der endothelialen Zellen (Schaper et. al. 1988). Das Ausmaß derartiger Kollateralnetze ist für die Überlebenszeiten der Patienten entscheidend (Fischer Hansen 1989). Während die Myokardperfusion unter Ruhebedingungen häufig suffizient über Kollateralen erfolgen kann, fehlt diesen Ersatzgefäßen jedoch die Möglichkeit sich an notwendige Steigerungen des Blutbedarfs adäquat anzupassen, was zu einer relativen Unterversorgung unter Belastung führt.

In diesem Abschnitt soll anhand von experimentellen Tierstudien nachgewiesen werden, welchen Beitrag die MRT für die Beurteilung der kardialen Perfusion und Funktion bei chronischer myokardialer Minderperfusion leisten kann.

6.4.1. Material und Methode

6.4.1.1. Tiermodell

Bei der experimentellen Simulation der chronischen myokardialen Minderperfusion bedarf es eines Tiermodells, bei dem die langsame Okklusion der Herzkranzgefäße zur Ausbildung von Kollateralen führt. Der langsame Verschuß einer Koronararterie kann mit einem Ameroid-Okkluder erzeugt werden, der progredient über Tage das Gefäßlumen zunehmend einengt und abschließend vollständig okkludiert (White et. al. 1992). In vielfachen Studien wurde die Validität dieses Tiermodells mit Schweinen bestätigt (O'Konski et. al. 1987; Roth et. al. 1987). Bei Hunden konnte eine derart ausgeprägte Kollateralbildung nachgewiesen werden, die weniger der menschlichen Pathophysiologie entsprach (Heusch et. al. 1987).

Die tierexperimentellen Arbeiten und die notwendigen invasiven Maßnahmen erfolgten nach international anerkannten Richtlinien, wie sie in 'Position of the American Heart Association on Research Animal Use' festgelegt sind. 20 Minischweine wurden in dieser Studie untersucht, die ein Körpergewicht zwischen 30-35 kg hatten. Zehn männliche und zehn weibliche Tiere wurden so in zwei Gruppen aufgeteilt, dass jede Gruppe jeweils fünf Tiere von jedem Geschlecht umfasste. Bei den Tieren der Gruppe 1 wurde unter adäquater Anästhesie eine linkslaterale Thorakotomie im vierten Interkostalraum durchgeführt und die Arteria circumflexa freipräpariert. Abgangsnah wurde die LCX mit einem Ameroid-Okkluder (2,0 - 2,5 mm) umschlungen. Ein Katheter (äußerer Durchmesser 3,0 mm) wurde zur Registrierung der linksventrikulären Drücke im linken Ventrikel plziert. Ein weiterer Katheter wurde zur Quantifizierung der aortalen Blutdruckwerte in die Aorta ascendens vorgeschoben. Ein zusätzlicher linksatrialer Katheter diente der Applikation von radioaktiv markierten Mikrosphären und von Kontrastmittel. Anschließend wurden das Perikard und der Thorax wieder verschlossen und die Tiere erhielten eine Zeitspanne von 25 ± 3 Tagen um sich von der Operation zu erholen und um koronare Kollateralen auszubilden. Der progrediente Verschuß der LCX verursachte eine Minderperfusion im Bereich der linksventrikulären Hinterwand (Abb. 23).

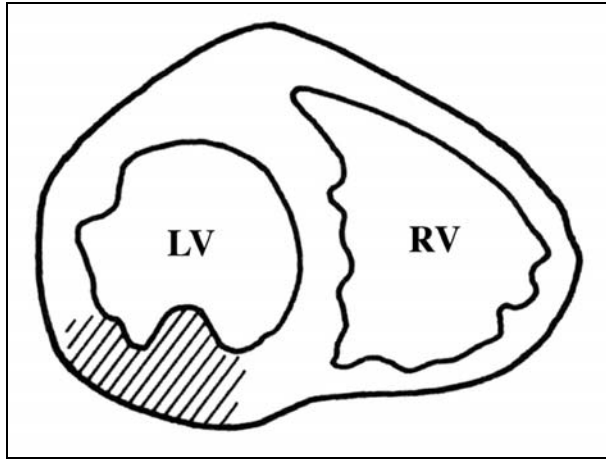


Abb. 23: Versorgungsgebiet der linken Arteria circumflexa. Der chronische Verschluss dieser Herzkranzarterie verursacht eine Minderperfusion im Bereich der linksventrikulären Hinterwand.

Bei den Tieren der Gruppe 2 wurde eine Scheinoperation durchgeführt. Dabei stimmten sämtliche Instrumentationsschritte und Katheterimplantationen mit denen von Gruppe 1 überein, lediglich der Ameroid-Okkluder wurde nicht eingesetzt. Auch die Tiere der Gruppe 2 erhielten eine Erholungsphase von 25 ± 3 Tagen zwischen der operativen Instrumentation und dem MR-Experiment.

6.4.1.2. Untersuchungsprotokoll

Für das MR-Experiment erhielten die Schweine eine intravenöse Phenobarbitalnarkose (30 mg/kg Körpergewicht) und wurden intubiert. Mit Hilfe eines Beatmungsgerätes (Typ 900 C, Siemens Elema, Solna, Schweden) wurden die Tiere unterstützend mit Sauerstoff versorgt. Über die implantierten Katheter wurden kontinuierlich die hämodynamischen Daten der Tiere aufgezeichnet. Gemessen wurden die Herzfrequenz, der mittlere linksventrikuläre systolische Druck und der mittlere Aortendruck. Unter Ruhebedingungen wurden MR-First-Pass Messungen der myokardialen Perfusion durchgeführt, wie sie unter 6.3.1.3. ausführlich beschrieben worden sind. Es kam die bereits vorgestellte ultraschnelle Mehrschicht-FLASH-Frequenz zur Anwendung, mit der drei Meßschichten von 10 mm Breite parallel akquiriert wurden (Tsekos et al. 1995). 40 konsekutive Messungen erfolgten EKG-getriggert. Als Kontrastmittel wurde erneut Polylysin-Gd-DTPA in einer Menge von 0,05 mmol/kg Körpergewicht verwandt, welches mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 7 ml/s über den linksatrialen Katheter verabreicht wurde. Parallel zu den MRFP Perfusionmessungen erfolgte die absolute Blutflußquantifizierung mit radioaktiv markierten Mikrosphären ($^{46}\text{Scandium}$, $^{95}\text{Niobium}$), wie ausführlich unter 6.3.1.4. beschrieben. Injiziert wurde eine Suspension von ca. 3×10^6 Partikel über den Katheter im linken Vorhof. Die Bestimmung des absoluten Blutflusses erfolgte in Milliliter pro Minute und Gramm Myokardgewicht (ml/min·g) durch Messung der

regionalen Radioaktivität. Im Ruhezustand wurden zusätzlich noch MR-Tagging Untersuchungen bei allen Tieren akquiriert, so wie diese unter 6.3.1.5. eingehend beschrieben sind. Zur Anwendung kamen die gleiche Meßsequenz und das gleiche Analyseprogramm (Axel et al. 1992).

Nach Abschluß der Ruheuntersuchungen wurden die Tiere einem pharmakologischen Streß ausgesetzt. Dafür wurde Dobutamin in einer Menge von 4 µg/kg Körpergewicht pro Minute (µg/kg·min) injiziert. Unter Streßbedingungen wurden die Perfusionsmessungen mit der MRT und den radioaktiven Mikrosphären sowie das MR-Tagging in gleicher Weise wiederholt. Nach Abschluß aller Untersuchungen erhielten die Tiere eine Überdosis Phenobarbital. Nach Entnahme der Herzen wurden diese fixiert und aufgearbeitet, wie unter 6.3.1.4. beschrieben. Zusätzlich wurde der vollständige Verschluß der LCX durch den Ameroid-Okkluder verifiziert.

6.4.1.3. Statistische Analyse

Die hämodynamischen Daten für die Herzfrequenz, die mittleren linksventrikulären systolischen Druckwerte und der mittlere Aortendruck wurden innerhalb und zwischen den experimentellen Gruppen statistisch verglichen.

Die Auswertung der MRFP-Messungen und der MR-Tagging Analysen erfolgte getrennt für die linksventrikuläre Hinterwand, welche das Stromgebiet der betroffenen Arteria circumflexa darstellte sowie für die Vorderwand, welche als intraindividueller Vergleich diente. Darüber hinaus wurden die Werte für die gleichen Perfusionsareale zusätzlich zwischen den Gruppen verglichen.

Die statistische Methode, welche die Mittelwerte von zwei Gruppen miteinander vergleicht, ist im parametrischen Fall der t-Test. Im vorliegenden Versuchsplan wurde die verwendete Tierpopulation in zwei Gruppen unterteilt, die sich durch die Art des operativen Eingriffes unterschieden. Das angemessene statistische Verfahren für den Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen war bei normalverteilten Daten der ungepaarte t-Test. Die Meßwerte unter Ruhebedingungen und nach pharmakologischer Streßinduktion wurden innerhalb der Gruppen mit dem gepaarten t-Test verglichen. Dabei sollte das Signifikanzniveau ermittelt werden, wobei die Fehlerwahrscheinlichkeit der ersten Art mit $\alpha = 5\%$ festgelegt wurde. Der t-Test wurde zum Mittelwertvergleich der hämodynamischen Daten, der myokardialen Perfusionswerte und der Taggingmessungen zwischen und innerhalb der experimentellen Gruppen verwendet.

6.4.2. Ergebnisse

6.4.2.1. Hämodynamische Daten

Die Übersicht der hämodynamischen Daten ist in Tabelle 5 zusammengestellt. Mit Applikation des pharmakologischen Streßes kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz, des mittleren linksventrikulären systolischen Druckes und des mittleren Aortendruckes innerhalb jeder Gruppe. Unter Ruhe- und Streßbedingungen finden sich zwischen den beiden experimentellen Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tab. 5).

Tabelle 5: Hämodynamische Daten unter Ruhe und pharmakologischem Streß mit Dobutamin für die beiden experimentellen Gruppen. (HF: Herzfrequenz, LVSP: linksventrikulärer systolischer Blutdruck, AO: aortaler Mitteldruck)

(n = 10)		Ameroid-Gruppe		Kontroll-Gruppe	
		Ruhe	Streß	Ruhe	Streß
HF	(min ⁻¹)	92 ± 9	136 ± 16 [†]	93 ± 8	134 ± 16 [†]
LVSP	(mmHg)	136,9 ± 6,5	155,8 ± 11,2 [†]	134,4 ± 8,1	155,1 ± 9,8 [†]
AO	(mmHg)	115,8 ± 8,5	135,7 ± 11,9 [†]	118,4 ± 10,2	137,8 ± 12,1 [*]

* p < 0,005 vs. Ruheuntersuchung
[†] p < 0,0003 vs. Ruheuntersuchung

6.4.2.2. Absolute Blutflußbestimmung mit Radioisotopen

Gemessen wurde der myokardiale Blutfluß im Stromgebiet der LAD und LCX für die Kontrollgruppe und für die Ameroidgruppe unter Ruhe- und unter Streßbedingungen. Das Verhältnis aus der Perfusion unter Belastung zu der Ruheperfusion beschrieb die Perfusionsreserve. Es fand sich eine vergleichbare Durchblutung für die anteriore und posteriore Wand des linken Ventrikels unter Ruhebedingungen (Tab. 6).

Tabelle 6: Absolute Blutflußquantifizierung mit radioaktiven Mikrosphären. Die Perfusionsreserve im okkludierten LCX-Gebiet ist signifikant vermindert.

(n = 10)		LAD-Gebiet		LCX-Gebiet	
		Kontrolle	Ameroid	Kontrolle	Ameroid
Ruhe	(ml/g·min)	1,41 ± 0,39	1,35 ± 0,34	1,48 ± 0,39	1,57 ± 0,32
Streß	(ml/g·min)	8,28 ± 1,02	8,20 ± 1,20	8,76 ± 1,03	2,64 ± 0,42 [*]
Perf.-Reserve		5,87 ± 1,33	6,06 ± 1,24	5,91 ± 1,23	1,68 ± 0,41 [*]

* p < 0,00001 vs. Kontrolle

Die chronische Okklusion der LCX hatte 25 ± 3 Tage nach der Instrumentierung keinen Einfluß auf die Ruhedurchblutung. Anders verhielt es sich unter pharmakologischer Streßprovokation. Nach Applikation von $4 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ Dobutamin stieg die Perfusion im LAD-Versorgungsgebiet bei allen Tieren um das nahezu sechsfache an. Während die Perfusionsreserve bei den Kontrolltieren im LCX-Areal auch $5,91 \pm 1,23$ betrug, lag die Perfusionssteigerung im okkludierten LCX-Stromgebiet der Ameroidgruppe bei $1,68 \pm 0,41$ und war damit signifikant gegenüber der Kontrollgruppe vermindert (Tab. 6). Die neugebildeten Kollateralen im Versorgungsgebiet der okkludierten A. circumflexa waren nicht in der Lage den streßinduzierten Perfusionsmehrbedarf zu decken.

6.4.2.3. MR-First-Pass Bildgebung und Datenanalyse

Die Datenanalyse erfolgte anhand der methodischen Grundlagen, die unter 6.3.2.3. ausführlich dargestellt sind. Sämtliche Datensätze dieser Studie waren quantitativ auswertbar. Die MR-Perfusionswerte wurden als relative Meßgrößen berechnet. Intraindividuell wurden die Messungen für die anteriore und posteriore linksventrikuläre Herzwand miteinander in Beziehung gesetzt. Für die Kalkulation der Perfusionsreserve wurden die übereinstimmenden arteriellen Versorgungsgebiete beim gleichen Versuchstier vor und nach Streßinduktion verglichen. Der Vergleich der Einzeltiere zeigte im Ruhezustand einen vergleichbaren MR-Perfusionsindex für die Kontrollgruppe und die Tiere mit dem Ameroid-Okkluder (Abb. 24).

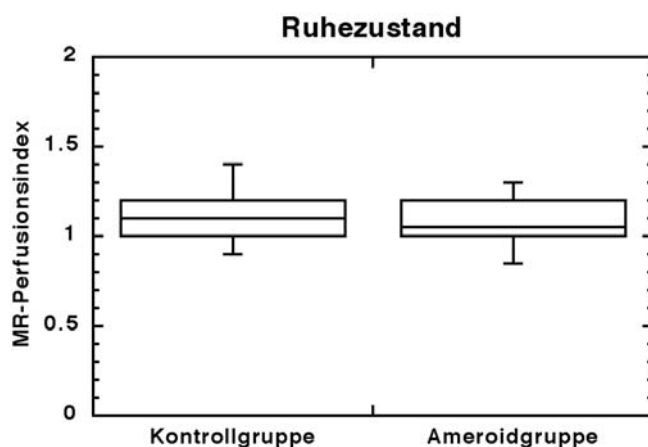


Abb. 24: Der MR-Perfusionsindex zeigt eine vergleichbare Durchblutung des Myokards für die Kontroll- und Ameroidgruppe unter Ruhebedingungen

Unter pharmakologisch induziertem Streß mit Dobutamin war der Perfusionsindex für die Ameroidgruppe signifikant kleiner als für die Kontrolltiere, was sich durch eine inadäquate Perfusionssteigerung im LCX-Versorgungsgebiet erklären ließ (Abb. 25).

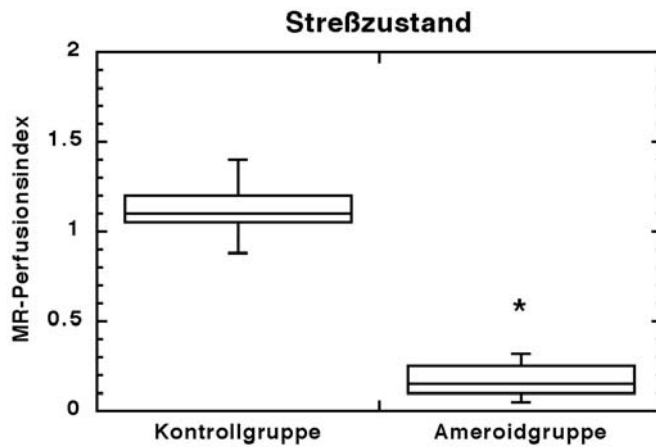


Abb. 25: Die MRFP-Perfusionsmessungen weisen eine signifikant verminderte Durchblutung für die Ameroidgruppe unter Dobutaminstreß nach. (* $p < 0.0001$)

Die Berechnung der Perfusionsreserve aus diesen Meßwerten unter Ruhe- und Streßbedingungen zeigte eine signifikant verminderte Perfusionsreserve in der LCX-Strombahn der Tiere mit Okkluder (Abb. 26).

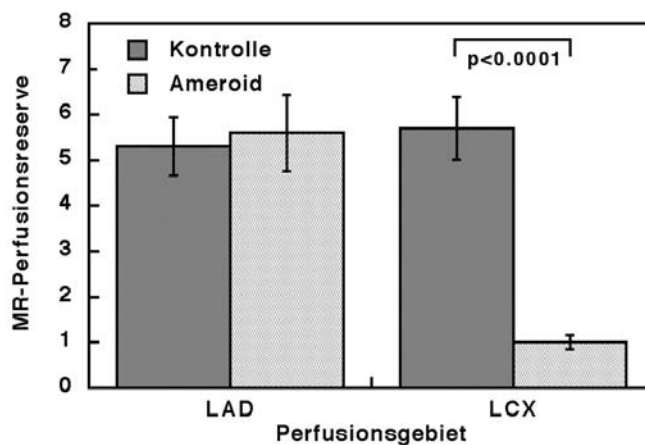


Abb. 26: Beim interindividuellen Vergleich zeigt sich, dass die Perfusionsreserve im LCX-Versorgungsgebiet der Ameroidgruppe signifikant vermindert ist. Im Bereich der LAD finden sich keine relevanten Differenzen.

6.4.2.4. MR-Tagging und Datenanalyse

MR-Tagging zeigte eine homogene Kontraktilität im LAD- und LCX-Gebiet für alle Tiere in Ruhe. Der in Abbildung 27 und 28 widergegebene Eigenvektor λ_1 ist physiologisch am ehesten mit der systolischen Herzwandverdickung vergleichbar. Die Ruhefunktion zeigte keine signifikanten Unterschiede. Eine Minderfunktion nach chronischer Okklusion der Arteria circumflexa konnte somit nicht nachgewiesen werden. Die Sauerstoffversorgung des Myokards über die neugebildeten Kollateralen war ausreichend, um eine Ruhefunktion aufrechtzuerhalten, die sich nicht von der Kontraktilität gesunder Tiere unterschied.

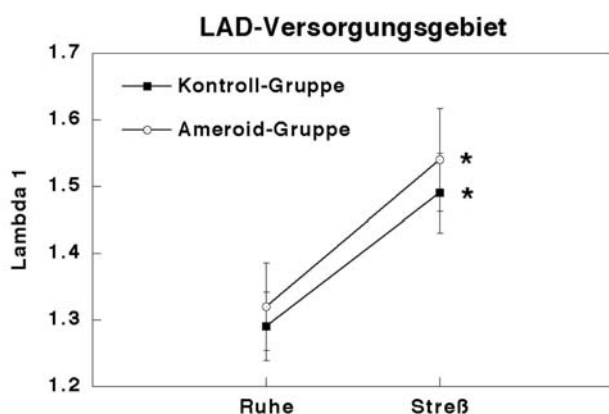


Abb. 27: Im Versorgungsgebiet der LAD findet sich nach Gabe von Dobutamin ein signifikanter Funktionszuwachs, gleichermaßen für die Kontroll- und die Ameroidgruppe. (* $p < 0,00001$)

Nach Gabe von $4 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ Dobutamin zeigte sich bei den Kontrolltieren eine signifikante Funktionssteigerung in allen Anteilen der linksventrikulären Herzwand. Da Dobutamin einen positiv inotropen Effekt am Myokard ausübt war diese Beobachtung unter pharmakologischen Überlegungen zu erwarten. Gänzlich anders stellte sich die Situation für das okkludierte LCX-Versorgungsgebiet der Tiere mit dem Ameroid-Okkluder dar (Abb. 28). Trotz Dobutamingabe kam es zu keinem signifikanten Anstieg der gemessenen λ_1 -Werte in diesem Areal.

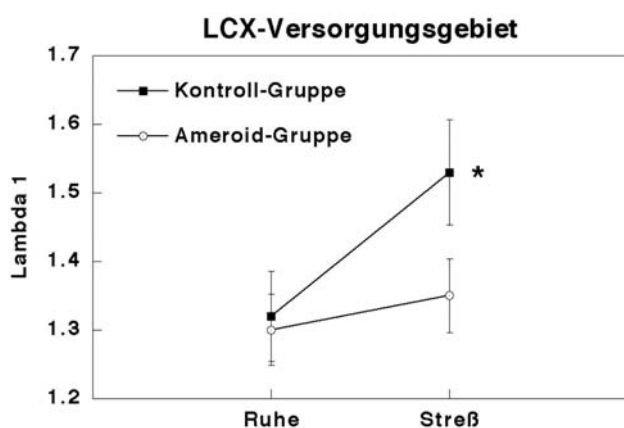


Abb. 28: Im Versorgungsgebiet der Arteria circumflexa führt der Dobutaminstress bei den Ameroidtieren zu keinem eindeutigen Funktionsanstieg. (* $p < 0,00001$)

Dieser Sachverhalt spiegelte sich gut in den Tagging-Bildern wider. Die anatomischen Strukturen wurden von den analysierten λ_1 -Werten überlagert, die in einer Grauwerte-Skala dargestellt waren. Abbildung 29 zeigt ein Beispiel für ein Kontrolltier unter Dobutamingabe. Die Funktionalität war im Bereich der gesamten linken Ventrikelwand homogen gegenüber der Ruhekontraktilität gesteigert.

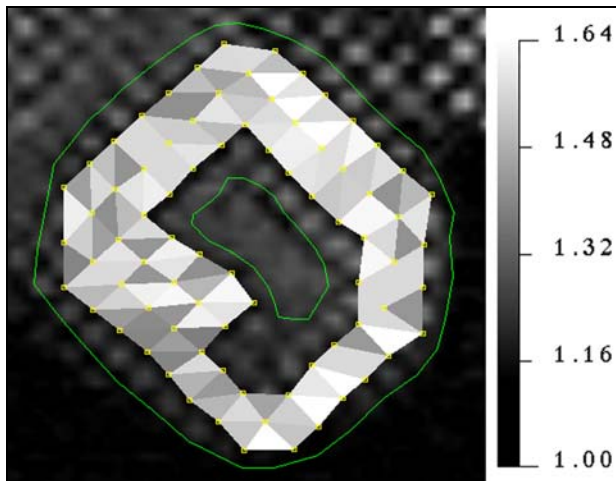


Abb. 29: Homogene Kontraktilität des gesamten linken Ventrikels unter Dobutamin bei den Kontrolltieren.

Das in Abbildung 30 dargestellte Beispiel entstammte der Ameroidgruppe. Das über Kollateralen versorgte Myokardgebiet konnte die unter Dobutamingabe notwendige Leistungssteigerung nicht aufbringen. Die λ_1 -Werte sind deutlich vermindert. Der visuelle Eindruck der MR-Bilder wurde durch die analytische Aufarbeitung der Daten bestätigt. Die verminderte Kontraktilität ist sowohl inter-, als auch intraindividuell signifikant nachweisbar.

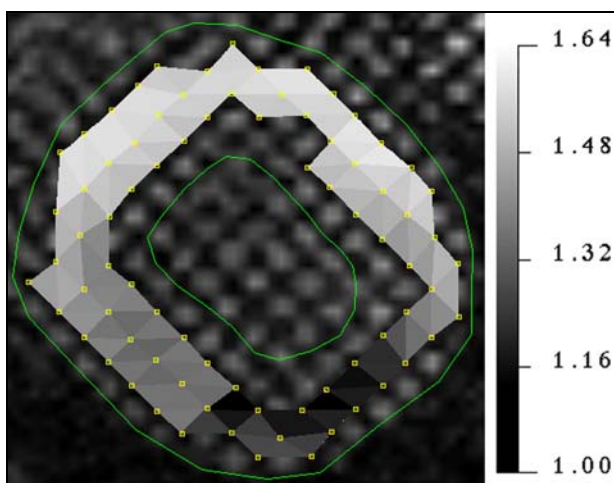


Abb. 30: Fehlende Kontraktilitätsreserve unter Dobutamingabe in der LCX-Region.

7. Mehrschichten-Spiral-CT und Elektronenstrahl-CT der Koronararterien

Nicht-invasive Gefäßdarstellungen, sowohl mit der MRT, als auch mit der CT haben durch die Verwendung kontrastmittelunterstützter Techniken in den letzten Jahren progredient an diagnostischer Qualität gewonnen (Rodenwaldt et. al. 1997; Rodenwaldt et. al. 2000a). Im Gegensatz zu allen anderen Gefäßregionen im menschlichen Körper wird die schichtbildgebende Koronarangiographie durch die ständigen Pulsationen und den damit verbundenen Bewegungen des Herzens und der Herzkranzgefäße erschwert. In computertomographischen Studien wurden durchschnittliche Geschwindigkeiten einzelner Koronararteriensegmente von ca. 7 cm/s in Ruhe und ca. 10 cm/s unter Stress gemessen (Mao et. al. 2000). Die größte Auslenkung eines Gefäßabschnittes in der axialen Schichtebene betrug für die proximale RCA ca. 51 mm (Mao et al. 2000). Der Zeitpunkt der geringsten Bewegung lag bei einem gesunden Kollektiv mit einer Herzfrequenz von 60-80 Schlägen pro Minute zwischen 40% und 50% des Herzzyklus-Intervalls. Diese Werte schwanken jedoch interindividuell relativ stark und stehen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Lu et. al. 2001).

Die kontinuierlichen Pumpaktionen des Herzens führen zu einer Auslenkung der Koronararterien um ein Vielfaches ihres Durchmessers. Eine diagnostisch verwertbare angiographische Darstellung der Herzkranzgefäße macht die Adaptation der kardialen CT-Untersuchung an die myokardialen Kontraktionen erforderlich. Hierfür stehen das retrospektive EKG-Gating und die prospektive EKG-Triggerung zur Verfügung.

7.1. Retrospektives EKG-Gating und Datenrekonstruktion der Mehrschicht-Spiral-CT

Durch die in der Computertomographie eingesetzte mechanische Rotation von Röntgenröhre und Detektor ist es nicht möglich, die Datenakquisitionszeit pro Schicht beliebig kurz zu halten. Die kürzeste Rotationszeit für das AQUILION[®] der Firma Toshiba (Japan) beträgt 500 ms. Die Rotationszeiten vergleichbarer Geräte anderer Hersteller liegen in der gleichen Größenordnung. Die in der CT heutzutage eingesetzte gefilterte Rückprojektion benötigt die Daten der Projek-

tionen aus 180° eines Röhrenumlaufes für den Zentralstrahl. Durch die Fächerstrahlgeometrie der aktuellen Scanner sind jedoch zur Berechnung eines vollständigen Bildes Projektionen aus 180° zusätzlich zu dem Fächerwinkel notwendig. Daraus ergibt sich eine maximale Zeitauflösung von 250 ms. Diese Zeitauflösung liegt weit oberhalb der Möglichkeiten der EBCT, die über Datenakquisitionszeiten von 50 - 100 ms verfügt und gestattet keine artefaktfreie Darstellung der Koronararterien.

Eine Möglichkeit zur Erhöhung der zeitlichen Auflösung ist das retrospektive Gating, welches bereits kurz nach Erfindung der CT vorgeschlagen und validiert wurde (Cipriano et. al. 1983; Harell et. al. 1977). Hierbei brauchen die für die Bildrekonstruktion notwendigen Projektionen nicht mehr nur aus einer einzelnen Rotation gesammelt zu werden, da bei diesem Verfahren durch das simultan aufgezeichnete Patienten-EKG eine feste Zuordnung der akquirierten Projektionen zu dem korrespondierenden Herzschlag besteht. Bei den heutzutage implantierten Rekonstruktionsalgorithmen werden die für die Bildberechnung notwendigen Projektionen aus mehreren Umläufen der Gantry um den Patienten gesammelt. Durch das parallel aufgezeichnete EKG kann retrospektiv jede einzelne Projektion einer definierten Herzphase zugeordnet werden (Abb. 31). Bei der Mehrschicht-Spiral-CT ist durch die simultane Akquisition von vier Schichten eine höhere Dichte an Datenpunkten vorhanden.

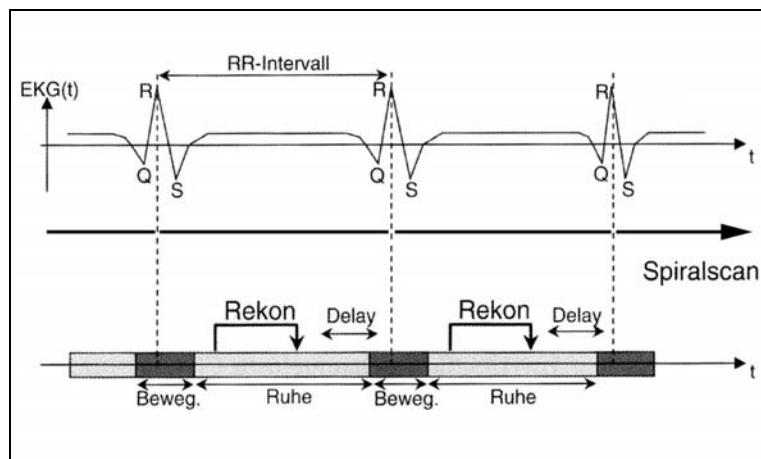


Abb. 31: Prinzip des retrospektiven Gatings: Kontinuierlicher Tischvorschub mit Aufzeichnung des EKG-Signals.

Die zeitliche Auflösung, die mittels retrospektivem EKG-Gating in der CT erreicht werden kann, hängt vom Zeitintervall innerhalb des Herzzyklus ab, aus dem die Daten für die Bildrekonstruktion stammen. Dies wird zum einen durch die Anzahl der zur Verfügung stehenden Rotationen (n_{rot}), als auch durch das Verhältnis zwischen der Rotationsperiode des CT (T_{CT}) und der Periode des Herzschlages (T_{H}) bestimmt. Aufgrund der Symmetrie zwischen Röntgeröhre und Detektor stehen zwei

Projektionen mit einem zeitlichen Abstand von $T_{CT}/2$ zur Verfügung. Entspricht diese Zeit exakt der Herzperiode T_H werden in jeder Projektion die gleichen Daten aufgenommen, eine Verbesserung der Zeitauflösung liegt nicht vor. Bei Asynchronie zwischen T_{CT} und T_H gelingt eine Verbesserung der Zeitauflösung, wenn die zur Verfügung stehenden Datenpunkte gleichmäßig auf den Herzzyklus verteilt sind. Optimal wäre dabei eine Anpassung der Periodendauer des CT-Scanners auf einen Wert von:

$$\frac{T_{CT}}{2} = T_H \cdot \frac{2n_{rot} - 1}{2n_{rot}}$$

mit T_{CT} = Rotationszeit der Gantry
 T_H = Dauer des Herzintervalls
 n_{rot} = Anzahl der Gantryrotationen

Die Zeitauflösung ergibt sich dabei aus dem Zeitintervall (Δt), aus dem die Projektionen für die Bildrekonstruktion stammen.

$$\Delta t = \frac{T_H}{2n_{rot}} = \frac{T_{CT}}{2} \cdot \frac{1}{2n_{rot} - 1}$$

Beim retrospektiven Gating werden nicht alle akquirierten Daten zur Bildrekonstruktion herangezogen. Mit steigender Anzahl der Gantryrotationen erhöht sich notwendigerweise auch die Strahlenexposition des Patienten und der Datenanteil, dessen Informationen nicht zur Bildgebung genutzt werden. Die Verbesserung der Zeitauflösung wird durch die hierfür notwendige Strahlenexposition limitiert.

7.2. Prospektive EKG-Triggerung und Datenakquisition mit der Elektronenstrahl-CT

Trotz der sehr viel schnelleren Datenakquisitionszeiten muß auch die Elektronenstrahl-CT für eine randscharfe und bewegungsartefaktfreie Darstellung der Koronararterien mit den Herzaktionen synchronisiert werden. Hierfür wird die prospektive EKG-Triggerung verwendet, welche die Datenaufnahme direkt steuert. Die Ableitung des EKG erfolgt in konventioneller Technik mit metallischen Elektroden und Kabeln, wobei die Leitungsführung so zu erfolgen hat, dass möglichst wenig Artefakte entstehen. Als Triggersignal dient der größte Impuls im EKG-Signal, welcher typischerweise der R-Zacke entspricht. Die Erkennung der R-Zacke löst die Datenakquisition des Scanners aus. Um die Datenaufnahme aus der bewegungsreichen Systole in die bewegungsärmere Diastole zu verschieben, wird zusätzlich ein frei wählbares Verzögerungsintervall zwischengeschaltet (Abb. 32).

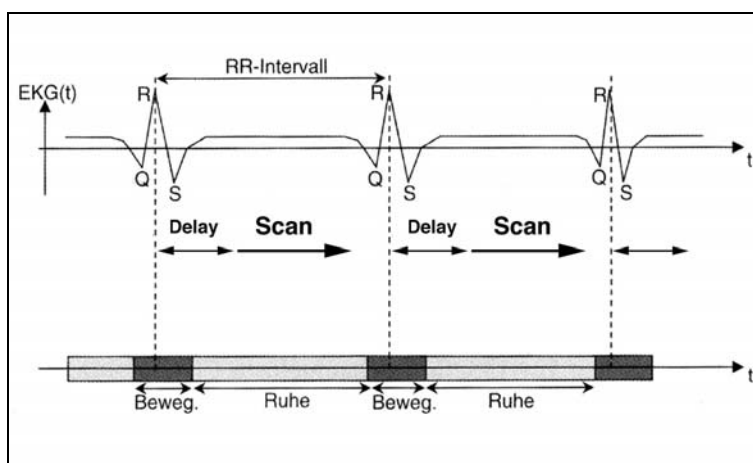


Abb. 32: Prinzip der prospektiven Triggerung: Der Scan wird durch das EKG initiiert.

Während das retrospektive EKG-Gating eine Umsortierung und eine Selektion von Bilddaten aus einem Überschuss an aufgenommenen CT-Projektionen anhand des simultan aufgezeichneten Elektrokardiogramms nachträglich vornimmt, wird bei der prospektiven EKG-Triggerung die Datenakquisition zu den Herzaktionen synchronisiert. Ziel der prospektiven Triggerung ist nicht die Verbesserung der zeitlichen Auflösung, sondern die Abstimmung der Scanzeit auf die Herzbewegungen. Dabei werden nur die CT-Projektionen aufgenommen, welche für die Bildrekonstruktion notwendig sind. Da bei dieser Form der Herzsynchronisation auf ein 'Oversampling' von Daten verzichtet werden kann, ist dies ein Faktor von mehreren, weshalb die resultierende Strahlenexposition deutlich geringer ist.

7.3. Röntgenkontrastmittel

7.3.1. Kontrastmittelgruppen und deren physikochemischen Eigenschaften

Kontraste im Röntgenbild beruhen auf der unterschiedlichen Röntgenstrahlenabsorption der durchstrahlten Materie. Die Absorption ist abhängig von der Ordnungszahl der in den Molekülen vorhandenen Atome, von der Konzentration dieser Moleküle und von der durchstrahlten Schichtdicke. Für die CT-Angiographie ist eine intravenöse Kontrastmittelgabe diagnostisch notwendig. Die wasserlöslichen Kontrastmittel auf der Basis des Trijodbenzols bilden einen Schwerpunkt für die Darstellung der unterschiedlichsten Gefäßsysteme, von Körperhöhlen und Organen. Es handelt sich dabei um ein Basismolekül um einen lipophilen Benzolring, der an den Positionen zwei, vier und sechs symmetrisch durch Jod substituiert ist (Trijodbenzoesäure). Das Jod verbindet drei für die Kontrastmittelherstellung essentielle Eigenschaften: eine hohe Kontrastdichte, feste Bindung an das vielfältig variierbare Benzolmolekül sowie geringe Toxizität. Die Positionen eins, drei und fünf des Benzolringes verbleiben, um durch Einfügung von Seitenketten die physikochemischen und biologischen Eigenschaften in unterschiedlichster Weise zu beeinflussen. Durch Variation der Grundstruktur entstanden zunächst die ionischen Kontrastmittel, später die nicht-ionischen monomeren und anschließend die nicht-ionischen dimeren Röntgenkontrastmittel.

Die Synthese nicht-ionischer Kontrastmittel ergab über die Senkung des osmotischen Druckes hinaus weitere Vorteile. Nicht-ionische Kontrastmittel erwiesen sich gegenüber ionischen Kontrastmitteln als wesentlich besser neural verträglich. Außerdem verursachen die nicht-ionischen Kontrastmittel wesentlich seltener Allgemeinreaktionen, wie Übelkeit und Erbrechen, und auch weniger die teilweise lebensbedrohlichen allergieartigen Reaktionen (Rapoport et. al. 1982). Diese nunmehr in der klinischen Routine verwendeten Kontrastmittel haben eine relativ kleine Molekülgröße und diffundieren rasch durch die Gefäßwand in die extravasalen Kompartimente. Aufgrund der geringen Osmolalität ist der Verdünnungseffekt durch Wassereinstrom reduziert. Nicht-ionische monomere Kontrastmittel sind durch das Hinzufügen mehrerer Hydroxylgruppen stärker hydrophil als ionische monomere Kontrastmittel. Durch den Fortfall der Carboxylgruppe und der elektrischen Ladung

bei nicht-ionischen monomeren Kontrastmitteln resultiert eine deutlich geringere Chemotoxizität und Osmotoxizität (Speck et. al. 1977).

Hervorzuheben sind die nicht-ionischen Dimere wegen ihrer hervorragenden neuralen Toleranz und Gewebsverträglichkeit. Diese sind im Serum fast isoosmolal und tragen keine elektrischen Ladungen. Die Größe des Moleküls bedingt eine stark verlangsamte Diffusion durch die Gefäßwand und eine länger anhaltene intravasale Konzentration. Das erste, in der klinischen Praxis eingeführte nicht-ionische dimere Röntgenkontrastmittel (Iotrolan, Schering AG, Berlin, Deutschland) ist bis zu einer Konzentration von 300 mg Jod/ml blutisoton. Im Vergleich dazu weist das niedrig-osmolare nicht-ionische monomere Iopromid (Schering AG, Berlin, Deutschland) nur eine Blut- und Liquorisotonie bis zu einer Konzentration von 150 mg/ml auf (Dawson 1996).

7.3.2. Kontrastmittel-Kinetik

Die wasserlöslichen Röntgenkontrastmittel gehen keine Interaktion mit dem Organismus ein. Sie werden nicht an Plasmaproteine gebunden und können die lipophilen Zellmembranen nicht passieren. Die Moleküle sind klein genug, um sehr effektiv glomerulär filtriert zu werden und durch Poren in den Kapillaren in das Interstitium der Gewebe zu gelangen. Daraus leitet sich ab, dass sich die wasserlöslichen Röntgenkontrastmittel nach intravasaler Injektion zunächst im Plasmaraum verteilen, nicht in die Erythrozyten eindringen und bereits während der ersten Kapillarpassage zu einem wesentlichen Anteil in den interstitiellen Raum übertreten. Man findet daher wenige Minuten nach der Injektion nur noch 30 - 40% der Dosis im Plasma. Bis zu 30 Minuten nach der Injektion nimmt der Plasmaspiegel überwiegend aufgrund der Verteilungsvorgänge ab. Gleichzeitig und in der folgenden Zeit wird das Kontrastmittel ganz überwiegend durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Bei normalen Serumkreatininwerten beträgt die Plasma-Halbwertszeit ca. 1 - 3 Stunden. Das bedeutet, dass nach 24 Stunden mehr als 85% des Kontrastmittels glomerulär filtriert sind. Als Injektionsort für schnelle Kontrastmittelapplikationen bietet sich eine Kubitalvene an. Die Benutzung eines automatischen Druckinjektors mit genau definierbarer Injektionsgeschwindigkeit hat sich bei allen Kontrastmittelunterstützten bildgebenden Verfahren als Standardmethode etabliert (Kopka et. al. 1998).

7.3.3. Kontrastmittel Nebenwirkungen

Leichte, im allgemeinen kurz andauernde, Nebenwirkungen werden in einer Häufigkeit von 1:30 bis 1:600 beobachtet. Schwere Reaktionen, welche die kardiovaskulären und respiratorischen Vitalfunktionen sowie die Funktion des zentralen Nervensystems bedrohen, sind noch seltener und treten mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:1.700 bis 1:10.000 auf (Palmer 1988). Nebenwirkungen von Kontrastmittel mit Todesfolge liegen in einer Größenordnung von ca. 1:2.000.000 (Wolf et. al. 1989). Den Kontrastmitteln Nebenwirkungen liegen zwei unterschiedliche Ursachen zugrunde. Die chemotoxische Wirkung ist dosisabhängig. Schmerz- und Hitzegefühl, die meisten Kreislaufreaktionen und Nierenschäden sind auf Osmolalität und pharmakologische Wirkungen zurückzuführen, ohne dass immer eine Differenzierung beider Komponenten voneinander möglich ist. Bei der Anaphylaxie führen allergieartige Reaktionen an Haut und Schleimhäuten sowie Bronchien zum Schock mit Herz- und Kreislaufbeteiligung bei weitgehender Dosisunabhängigkeit.

Röntgenkontrastmittel sind Histaminliberatoren. Die Histaminfreisetzung kann direkt aus basophilen Leukozyten oder Mastzellen erfolgen, zusätzlich aber auch indirekt über eine Komplementaktivierung. Bei raschen Kontrastmittelinjektionen, welche die Frequenz toxischer Nebenwirkungen erhöhen, ist die Histaminfreisetzung im Vergleich mit langsamen Kontrastmittelapplikationen reduziert. Der Einfluß von Angst bei Arzt und Patient auf die Auslösung von Kontrastmittel-Überempfindlichkeitsreaktionen ist nachgewiesen worden. Angst und Mißempfindungen während der Kontrastmittelapplikation sollen über das Frontalhirn und den Hypothalamus eine Reaktionskette in Gang setzen, die bis zum Ganglion stellatum reicht und von dort aus Lungenödem und Herzstillstand hervorrufen können (Lalli 1980).

7.4. Intraindividuelle Qualitätsvergleich der Mehrschicht-Spiral-CT und der Elektronenstrahl-CT für die nicht-invasive Koronarangiographie: Eigene Untersuchungen

Die Mehrschicht-Spiral-CT und die Elektronenstrahl-CT stehen heutzutage als Röntgenverfahren für die nicht-invasive Koronarangiographie zur Verfügung. Beide schichtbildgebenden Methoden basieren auf einer computertomographischen Bildrekonstruktion abgeschwächter Photonenstrahlung, wie unter 5.5. und 5.6. ausführlich beschrieben. Ein wichtiger Unterschied liegt in der Entstehungs- und Applikationsweise der elektromagnetischen Strahlung, was Auswirkungen auf die Bildqualität hat. Die komplexen dreidimensionalen Bewegungen der Koronararterien sind an einem anthropomorphen Versuchsmodell nur mit größtem technischen Aufwand zu simulieren. Eine doppelte Strahlenexposition von Patienten oder menschlichen Probanden ist ethisch und aus Gründen des Strahlenschutzes nicht zu rechtfertigen. Die nachfolgenden Untersuchungen wurden deshalb am Tiermodell durchgeführt.

7.4.1. Material und Methode

7.4.1.1. Tiermodell

Alle tierexperimentellen Untersuchungen wurden überprüft und genehmigt vom Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit, Berlin. Die Versuchstiere wurden von der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden (Experimentelles Zentrum) erworben. Fünf Berliner Minischweine mit einem Körpergewicht zwischen 22-29 kg wurden für die Studie benutzt. Bei jedem der Tiere wurde eine Koronarangiographie mit der MSCT und der EBCT in zufälliger Reihenfolge durchgeführt. Das Intervall zwischen den beiden Untersuchungen betrug 7 - 14 Tage. Die notwendigen Narkose-Maßnahmen wurden von Fachärzten für Veterinärmedizin durchgeführt (Dr. vet. J. Schnorr und Dr. vet. S. Wagner, Institut für Radiologie, Charité, Medizinische Fakultät, Humboldt-Universität zu Berlin). Alle Tiere haben die Versuche unbeschadet überlebt. Es traten weder Nebenwirkungen durch die Anästhetika, noch durch das verwendete Kontrastmittel auf.

Die Anästhesie vor den CT-Untersuchungen wurde eingeleitet mit einer intramuskulären Injektion von Ketamin (15 mg/kg Körpergewicht), Dehydrobenzperidol (0,2 mg/kg Körpergewicht) und Dormicum (0,2 mg/kg Körpergewicht). Anschließend wurden die Schweine intubiert (6,0 - 6,5 mm endotrachealer Tubus) und mit Hilfe eines Narkosegerätes (ADS 1000, Engler Engineering Co, USA) und einer Mischung aus 2 - 3% Isofluran beatmet. Für die intravenöse Injektion des Kontrastmittels wurde eine Kanüle (22 G) in eine kaliberstarke Vene an der Basis der Ohrmuschel implantiert. Eine weitere Kanüle in der kontralateralen Ohrmuschelvene diente zur intravenösen Flüssigkeitsgabe während der Narkose. Nach Beendigung der CT-Untersuchungen wurde die Anästhesie ausgeleitet und die Tiere nach entsprechender Überwachung extubiert. Zwischen den beiden Experimenten hatten die Minischweine ein Ruheintervall von 7 bis 14 Tagen.

7.4.1.2. Untersuchungsprotokoll

Sämtliche Messungen mit der MSCT wurden mit dem Aquilion[®] (Toshiba, Japan) durchgeführt. Es handelt sich um ein Mehrschicht-Spiral-CT, welches vier Schichten parallel akquirieren kann. Für die tierexperimentellen Messungen wurde folgendes Untersuchungsprotokoll benutzt:

Aquilion[®]:

Röhrenspannung:	120 kV
Röhrenstrom:	320 mA/s
Detektorkonfiguration:	4 x 1 mm
Schichtdicke:	1,0 mm
Pitchfaktor:	0,8
Meßfeld:	18 cm
Matrix:	512 x 512 Pixel
Pixelgröße:	0,35 x 0,35 mm
Herzsynchronisation:	retrospektives EKG-Gating
Scanbereich:	Aortenwurzel bis Herzspitze

Das Aquilion hatte eine Röhrenrotationszeit von 0,5 Sekunden. Aufgrund eines speziellen Interpolationsalgorithmus und der Fächerstrahlgeometrie des Scanners waren zur Berechnung eines vollständigen Bildes nur die Projektionen von einer 180° Rotation zusätzlich zu dem Fächerwinkel notwendig. Das verkürzte die Akquisitionszeit auf 250 ms pro Scan. Durch das retrospektive Gating konnten die notwendigen Daten aus bis zu drei unterschiedlichen Gantryrotationen selektiert werden. Wie unter 7.1. ausführlich beschrieben wurde hierdurch die Zeitauflösung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz verbessert. Die Detektorkonfiguration von 4 x 1 mm ermöglichte die beste Ortsauflösung in z-Achse bei vollständiger Abbildung der kompletten Herzkranzgefäße. Eine Detektorkonfiguration von 4 x 0,5 mm hätte den notwendigen Untersuchungsbereich nicht erfaßt.

Für die EBCT-Untersuchungen wurde das Evolution C-150 XP[®] (Imatron, USA) benutzt. Die tierexperimentelle Studie wurde mit folgendem Untersuchungsprotokoll akquiriert:

Evolution C-150 XP[®]:

Röhrenspannung:	130 kV
Röhrenstrom:	635 mA/s
Untersuchungsart:	Volume-Mode
Schichtdicke:	1,5 mm
Pitchfaktor:	1,0
Akquisitionszeit/Scan:	100 ms
Meßfeld:	18 cm
Matrix:	512 x 512 Pixel
Pixelgröße:	0,35 x 0,35 mm
Herzsynchronisation:	prospektive EKG-Triggerung
Scanbereich:	Aortenwurzel bis Herzspitze

Um eine Vergleichbarkeit mit der MSCT zu gewährleisten wurden die Untersuchungsparameter der besten Ortsauflösung in z-Achse ausgewählt. Da die EBCT eine zeitliche Auflösung von 100 ms pro Scan besitzt wurde die Untersuchung mit prospektiver EKG-Triggerung durchgeführt. Dabei war die Scanverzögerungszeit so gewählt, dass die Daten zeitlich bei 80% des 'R-R'-Intervalls akquiriert wurden. Für eine direkte Vergleichbarkeit der Messungen wurden die MSCT-Daten ebenfalls für die 80% Herzphase rekonstruiert und dem EBCT gegenübergestellt. Sowohl die

Messungen mit der Mehrschicht-Spiral-CT, als auch mit der Elektronenstrahl-CT wurden bei Atemstillstand in Expirationsstellung durchgeführt.

Für die CT-Angiographie ist die intravenöse Kontrastmittelapplikation unabdingbar. Nur auf diese Weise können die notwendigen Kontrastunterschiede erzeugt werden, welche die Untersuchung diagnostisch auswertbar machen. Für die tierexperimentellen Studien wurde das nicht-ionische monomere Röntgenkontrastmittel Iopromid in einer Konzentration von 370 mg/ml verwandt (Ultravist[®], Schering AG, Berlin, Deutschland). Zur Vereinheitlichung der injizierten Kontrastmittelmenge erhielten alle Versuchstiere 675 mg Jod pro kg Körpergewicht appliziert. Für ein Tier mit einem Körpergewicht von 25 kg entsprach dies einer Kontrastmittelmenge von 45 ml Ultravist 370. Die Injektionsgeschwindigkeit war mit 4,0 ml/s festgelegt. Sämtliche Kontrastmittelgaben erfolgten über einen maschinellen Injektor, der automatisch die definierte Flußgeschwindigkeit konstant hielt. Die Optimierung der Kontrastierung erfolgte durch eine vorherige Kreislaufzeitbestimmung mit einem Testbolus von 2 ml Kontrastmittel.

7.4.1.3. Datenanalyse

Für die Auswertung und die Beurteilung des Bildmaterials wurde die Einteilung der Koronarsegmente der American Heart Association (AHA) verwendet (Abb. 33).

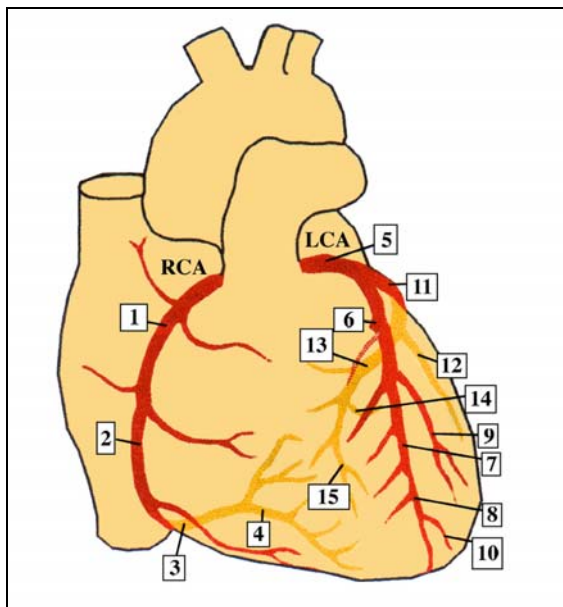


Abb. 33: Einteilung der Koronararterien in 15 Segmente entsprechend der American Heart Association.

Die Segmente 1 - 4 repräsentieren die rechte Koronararterie. Segment 5 entspricht dem linken Hauptstamm, die Segmente 6 - 10 der links deszendierenden Koronararterie und die Segmente 11 - 15 des linken Ramus circumflexus. Der intra-individuelle Qualitätsvergleich, der mit den unterschiedlichen Modalitäten angefertigten Koronarangiographien, wurde qualitativ und quantitativ durchgeführt. Um einen möglichst unabhängigen Vergleich der beiden Methoden gewährleisten zu können, wurde die Gefäßkonturschärfe als Meßgröße benutzt, wie diese bereits in einer vorausgegangenen Studie definiert worden war (Rodenwaldt et. al. 1998). Die Kontur eines Gefäßes in der CT-Angiographie ist die Grenzschicht zwischen den nicht-kontrastierten perivasalen Gewebsstrukturen und dem kontrastreichen Gefäßlumen. Die Konturschärfe kann demnach über die Steigung definiert werden, mit welcher die Signalintensität von den nicht-kontrastierten perivasalen Strukturen bis zum Maximalwert im Gefäßlumen ansteigt. Je steiler dieser ist, desto schärfer stellt sich die Kontur des Gefäßes dar. Der theoretische Idealzustand wäre ein exakt rechteckiger Verlauf der Signalintensitätskurve (Rechteckimpuls), bei dem die Steigung unendlich groß ist. Da die Pixelgröße der Akquisitionsmatrix nicht unendlich klein ist, handelt es sich um einen theoretischen Idealzustand.

Mit Hilfe von 'Profilmessungen' (Messung der CT-Dichtewerte entlang eines definierten Pfades) konnte der Untersucher die Dichteunterschiede im CT-Bild völlig unabhängig von der individuellen Fenstereinstellung entlang einer von ihm frei definierten Geraden bestimmen (Abb. 34). Die Messung mußte so plziert werden, daß das Gefäß senkrecht getroffen, und das perivaskuläre Gewebe zu beiden Seiten miterfaßt wurde.

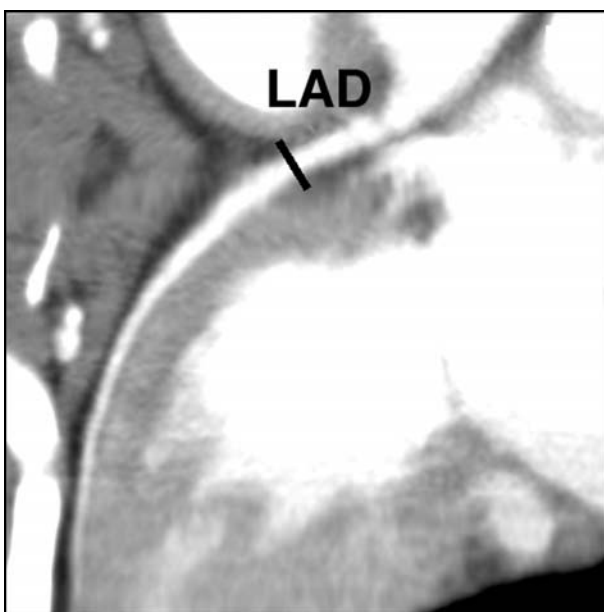


Abb. 34: Messung der intraluminalen Signalintensität senkrecht zum Herzkranzgefäß.

Ein typisches Signalintensitätsprofil einer solchen Untersuchung ist in Abbildung 35 dargestellt. Es wurden die CT-Dichtewerte gegenüber der Meßstrecke aufgetragen.

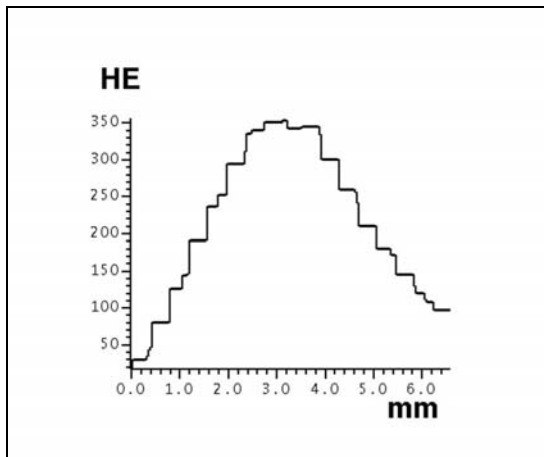


Abb. 35: Typisches Signalintensitätsprofil eines Gefäßes in der CT-Angiographie. Die Steilheit der Anstiegsflanken repräsentiert die Konturschärfe des Gefäßes.

Die Quantifizierung der Konturschärfe wurde bei jedem Koronarangiogramm in zehn Segmenten durchgeführt. Herangezogen wurden die Segmente 1 - 3 der RCA, das Segment 5 als Hauptstamm der LCA und die Segmente 6 - 8 der LAD sowie 11 - 13 der LCX. Für die qualitative Bestimmung der Untersuchungsqualität wurde jedes Angiogramm von drei unabhängigen Untersuchern beurteilt. Die Untersucher mußten für jedes der 15 definierten Koronarsegmente einschätzen, ob dieses anhand der Bildqualität diagnostisch beurteilbar ist oder nicht.

Der statistische Vergleich der Meßergebnisse innerhalb und zwischen den experimentellen Gruppen erfolgte, wie bereits unter 6.4.1.3. ausführlich beschrieben, mit dem gepaarten bzw. ungepaarten t-Test.

7.4.2. Ergebnisse

7.4.2.1. Quantitative Analyse

Bei der Definition der Gefäßkonturschärfe über die Anstiegssteilheit der CT-Dichtewerte zeigte sich eine bessere Abbildungsqualität der MSCT gegenüber der EBCT. Faßte man alle Messungen in den oben beschriebenen Koronarsegmenten zusammen, fand sich ein hochsignifikanter ($p < 0,0001$) Unterschied im Gesamtergebnis (Abb. 36).

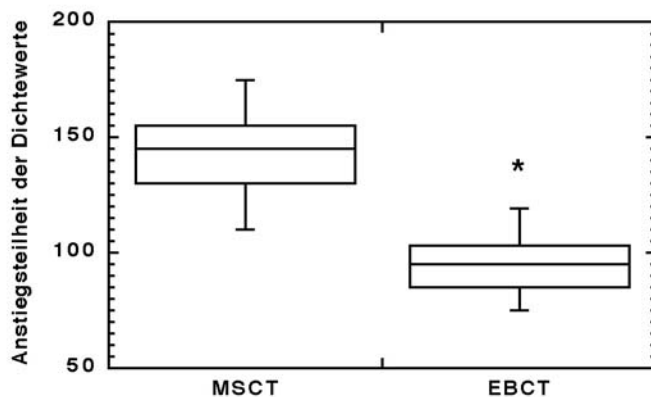


Abb. 36: Hochsignifikant höhere Konturschärfe mit der MSCT gegenüber der EBCT. (* $p < 0,0001$)

Bei der separaten Bestimmung der Konturschärfe für jede der Koronararterien zeigte sich, dass der Qualitätsunterschied alle Herzkrzgefäße gleichermaßen betraf (Abb. 37). Innerhalb der Gruppen stellten sich vergleichbare Resultate dar, die keinen signifikanten Unterschied aufwiesen. Beim separaten erneuten Vergleich zwischen der Mehrschicht-Spiral-CT und der Elektronenstrahl-CT waren die Differenzen hochsignifikant ($p < 0.0001$) für alle Koronararterien.

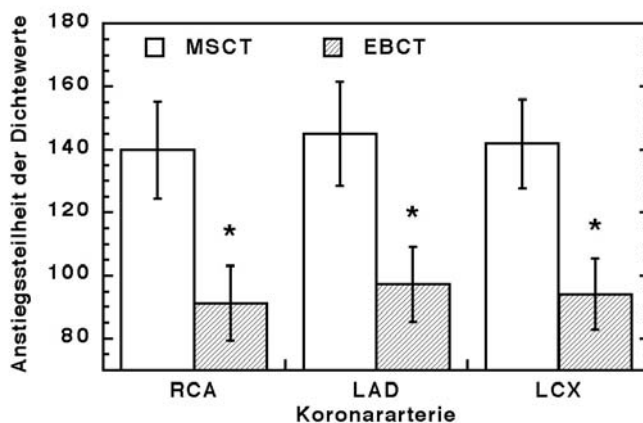


Abb. 37: Die höhere Konturschärfe des MSCT konnte gleichermaßen für alle Koronararterien signifikant nachgewiesen werden. (* $p < 0,0001$)

Analysierte man die Konturschärfe für die proximalen, die mittleren und die distalen Segmente gesondert, zeigten alle Abschnitte einen signifikanten Unterschied zum benachbarten Segment (Abb. 38). Dieser Effekt konnte für alle Koronararterien in ähnlicher Weise beobachtet werden.

7. MSCT und EBCT der Koronarien

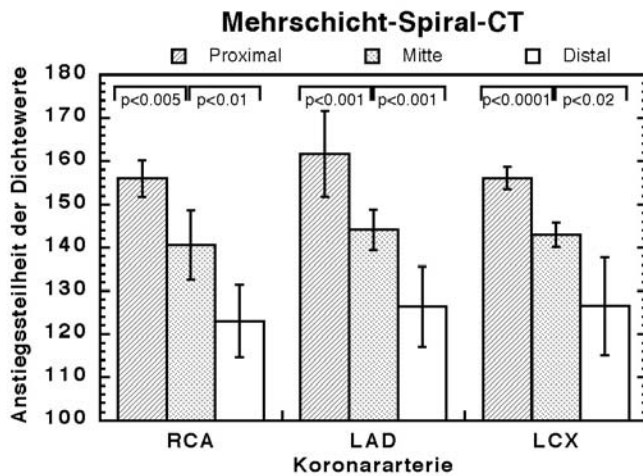


Abb. 38: Bei Koronarangiographie mit der MSCT besitzen die proximalen Segmente eine signifikant höhere Konturschärfe, als die weiter distal gelegenen.

Sowohl mit der Mehrschicht-Spiral-CT, als auch mit der Elektronenstrahl-CT konnte nachgewiesen werden, dass die proximalen Koronarsegmente eine signifikant höhere Konturschärfe aufwiesen, als die weiter distal gelegenen Abschnitte (Abb. 39).

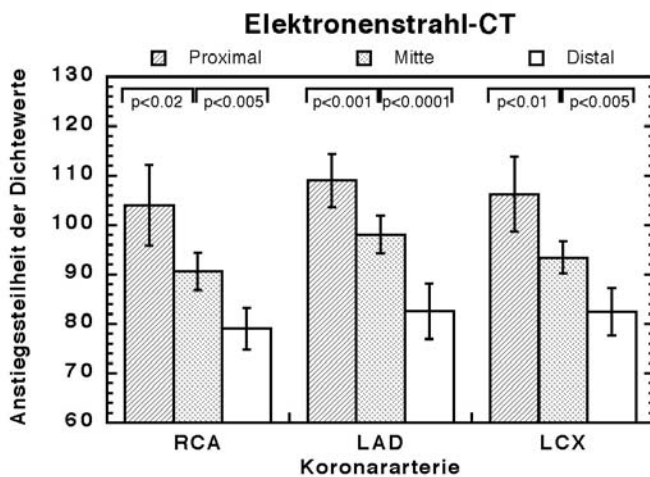


Abb. 39: Auch bei der Elektronenstrahl-CT weisen die proximalen Koronarsegmente eine signifikant höhere Konturschärfe auf.

7.4.2.2. Qualitative Analyse

Der qualitative Bildeindruck der unterschiedlichen Koronarangiogramme bestätigte die quantitativen Analysen. Die Bestimmung der Segmenterkennbarkeit in diagnostischer Qualität zeigte, dass mit der MSCT im Durchschnitt ein Segment mehr erkannt werden konnte. Dieser Unterschied war im Rahmen der Tierstudie signifikant ($p < 0,005$) (Abb. 40). Aufgrund des schmalen Kalibers waren insbesondere die distalen Segmente schwierig zu beurteilen.

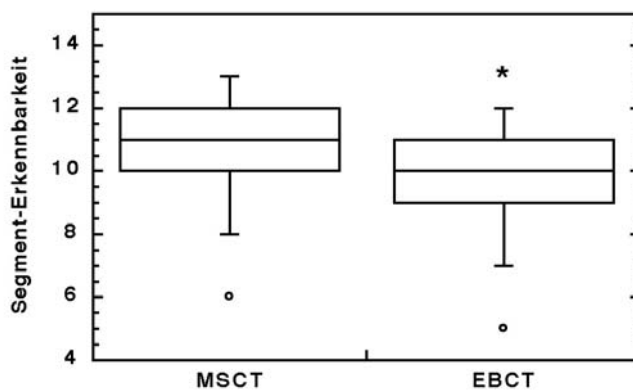


Abb. 40: Die durchschnittliche Segmenterkennbarkeit mit der MSCT betrug 10,8. Mit der EBCT konnten nur 9,8 Segmente beurteilt werden, was einen signifikanten Unterschied entsprach (* $p < 0,005$).

In den Abbildungen 41 und 42 ist ein intraindividuelles Beispiel für die unterschiedliche Abbildungsqualität dargestellt. Anhand der multiplanaren Rekonstruktionen der links anterior deszendierenden Koronararterie wird der Unterschied in der Gefäßdarstellung deutlich.

Abbildung 41 zeigt eine multiplanare Rekonstruktion einer LAD, die mit der Elektronenstrahl-CT akquiriert wurde. Das hohe Rauschen im Bild beeinflusst die Konturschärfe zwischen dem Gefäß und dem kontrastierten Myokard.

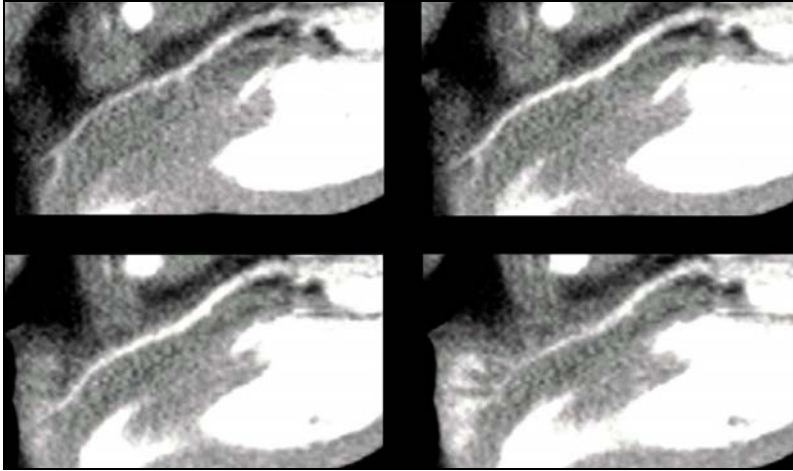


Abb. 41: Multiplanare Rekonstruktion der LAD akquiriert mit der EBCT. Der Bildcharakter wird durch das hohe Rauschen bestimmt.

Abbildung 42 demonstriert dasselbe Gefäß und die gleiche Rekonstruktion nach einer Untersuchung mit der MSCT. Dieses weist glattere Gefäßkonturen sowie deutlich weniger Bildrauschen auf und die Abgänge der Diagonaläste von der LAD kommen deutlich besser zur Abbildung.

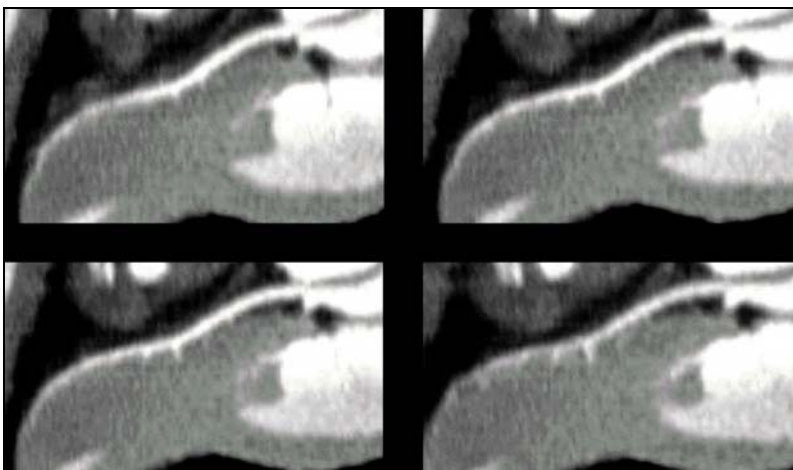


Abb. 42: Bei der Koronarangiographie mit der Mehrschicht-Spiral-CT findet sich ein deutlich geringeres Bildrauschen und ein höherer Kontrast zwischen dem Herzmuskelgewebe und dem Koronargefäß.

8. Diskussion

8.1. Stellenwert der kardialen MRT

Im Vergleich zu den in der myokardialen Vitalitätsdiagnostik schon seit längerem etablierten nuklearmedizinischen Techniken steht die Magnetresonanztomographie noch am Anfang ihrer klinischen Nutzung (Pohost et al. 1977). Aufgrund ihrer hohen räumlichen Auflösung mit guter Abbildung der myokardialen Anatomie eignet sich die MRT besonders gut zur Erfassung und Charakterisierung von morphologischen und funktionellen Veränderungen des Myokards. Morphologische Defekte treten infolge von Narbenbildungen nach transmuralen Myokardinfarkten im chronischen Stadium auf (White et. al. 1988). Die Infarktzone hebt sich dabei gegenüber postischämisch akinetischem aber vitalem Myokard durch eine ausgeprägte Wandverdünnung ab (Roberts et. al. 1983). Im Gegensatz dazu eignen sich morphologische MRT-Parameter nicht zur Differenzierung zwischen avitalem und vitalem Myokard in der Phase der akuten und subakuten Myokardinfarkte, da diese selbst bei transmuraler Ausdehnung keine Wandverdünnung im Infarktareal aufweisen müssen (Mallory et. al. 1939). Aus diesem Grund sind MRT-Wanddickenmessungen bei Patienten mit erst kurzfristig zurückliegender ischämischer Schädigung des Herzmuskels nicht geeignet, um vitales Myokard von Narbengewebe zu differenzieren. Diese diagnostische Lücke kann durch MR-Perfusions- und MR-Funktionsuntersuchungen geschlossen werden, welche die direkten Parameter der myokardialen Vitalität regional erfassen.

Eine Myokardminderperfusion hinterläßt unterschiedliche Folgezustände. Wenn eine schwere Ischämie länger als 20 Minuten anhält, entwickelt sich ein Infarkt, und ein irreversibler Verlust der kontraktile Funktion tritt ein (Reimer et. al. 1977). Wenn die myokardiale Ischämie weniger schwer, aber dennoch lange anhaltend ist, kann das Myokard vital bleiben, seine kontraktile Funktion ist jedoch chronisch reduziert. Die Kontraktilität normalisiert sich dann erst nach Reperfusion. Dieser Zustand ist als 'Hibernating' bezeichnet worden (Rahimtoola 1989). Desweiteren kann eine Myokardischämie durch Reperfusion beseitigt werden, die vollständige Erholung der kontraktile Funktion reversibel geschädigten Myokards erfolgt jedoch nicht unmittelbar und kann erhebliche Zeit erfordern (Heyndrickx et. al. 1975). Dieses Phänomen einer postischämischen Dysfunktion wurde als myokardiales 'Stunning' bezeichnet (Braunwald und Kloner 1982).

Per definitionem sind Hibernating und Stunning durch einen Zustand reversibler, kontraktiler Dysfunktion gekennzeichnet. Beim Hibernating ist die Durchblutung reduziert, beim Stunning ist die Perfusion vollständig wiederhergestellt. Die Identifizierung von Hibernating Herzmuskelgewebe spielt in der myokardialen Vitalitätsdiagnostik insofern eine wichtige Rolle, als die betroffene Myokardregionen nach Revaskularisation eine vollkommene Restitution ihrer kontraktile Funktion zeigen können. Ob die pathophysiologischen Mechanismen, die dem Hibernating und dem Stunning zugrunde liegen, tatsächlich verschieden sind oder nicht, ist Thema der wissenschaftlichen Diskussion (Marban 1991; Schaper 1991).

8.1.1. Diagnostische Möglichkeiten der kardialen MRT im akuten Stadium der myokardialen Ischämie

Welchen Beitrag können die MRT-Techniken im akuten Infarktstadium leisten, um postischämisch akinetisches aber wieder perfundiertes Myokard von infarziertem Gewebe zu unterscheiden?

Wandbewegungsstörungen lassen sich mit der MRT, insbesondere bei Verwendung der Tagging-Technik und der damit verbundenen Darstellungsmöglichkeit des Herzzyklus, gut erkennen (Rodenwaldt et al. 1999). Da schwere Wandbewegungsstörungen sowohl für infarziertes Myokard, als auch für reversibel geschädigtes Gewebe charakteristisch ist, kann mit einer MRT-Kontraktilitätsanalyse allein keine sichere Differenzierung zwischen vitalem und infarziertem Myokard erreicht werden. Folglich ist die alleinige magnetresonanztomographische Quantifizierung myokardialer Regionen mit schweren Kontraktilitätsstörungen kein zuverlässiger Maßstab für die Infarktausdehnung und das Infarktvolumen. MR-First-Pass Perfusionmessungen mit Kontrastmittel bieten additiv die Möglichkeit, die Durchblutung des Herzmuskelgewebes zu messen und mit diesen zusätzlichen Informationen die genannten pathophysiologischen Zustände des Myokards zu differenzieren (Kraitchman et al. 1996).

8.1.1.1. Technische Voraussetzungen

Die Bestimmung der Perfusionsverhältnisse mittels MRT unterscheidet sich in der Verwendung von Kontrastmitteln. Methoden, die auf natürliche, perfusionsabhängige Kontrastmechanismen basieren, wie Magnetisierungstransfer, Markierung von arteriellem Blut und der BOLD-Effekt ('blood oxygenation level-dependent') haben den Nachteil, dass die meßbaren Signalunterschiede nur sehr klein sind (Atalay et al. 1995; Balaban et al. 1991; Prasad et al. 1993; Williams et al. 1993). Im Gegensatz dazu haben sich die Methoden, welche die Kontrastmittelaufnahme im Herzmuskel abbilden, als sehr zuverlässig erwiesen (Eichenberger et al. 1994). Allerdings müssen dazu die Bildaufnahmetechniken der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe angepaßt werden, was die Anforderungen an die Meßmethoden erhöht. Bei konventionellen schnellen Gradientenechosequenzen wird jedes ausgelesene Echo von einem eigenen Anregungsimpuls generiert. Im Gegensatz dazu kann mittels echoplanarer Bildgebung ('echo planar imaging', EPI) ein ganzes Bild mit nur einem einzigen Radiofrequenzanregungsimpuls erzeugt werden, was die Meßzeit erheblich verringert (Saeed et al. 1994). Der Nachteil von EPI liegt in der Reduktion der Freiheitsgrade zur Einstellung des gewünschten Kontrastes und der höheren Empfindlichkeit gegenüber T_2^* - und Flußeffecten. Eine Kombination von Turbogradientenechosequenz und EPI scheint die Vorteile beider Sequenzen zu vereinen (McKinnon 1993). Die methodischen Anforderungen an eine kontrastmittelunterstützte Abbildungssequenz zur Bestimmung der Myokardperfusion lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Der Bildkontrast muß von der Kontrastmittelkonzentration abhängig sein. Die Signalintensitäten im Blut und im Herzmuskel dienen zur quantitativen Bestimmung der Myokardperfusion mittels pharmakinetischer Modelle. Die Ortsauflösung soll eine Differenzierung der subendo- und der subepikardialen Durchblutung ermöglichen. Die zeitliche Auflösung muß der Kinetik des Kontrastmittels angepaßt sein.

8.1.1.2. Bestimmung der Myokardperfusion mittels MRT

Vorausgegangene Studien konnten belegen, dass MRFP Perfusionsmessungen die myokardiale Durchblutung nicht invasiv beurteilen können (Higgins et al. 1990; Pattynama und de Roos 1995; Saeed et al. 1992; Schmiedl et al. 1989; Schwitter et al. 1999; Wilke et al. 1999). Trotz dieser Kenntnisse ist aktuell weiterhin unklar, wieweit die koronare Durchblutung akut reduziert sein muß, damit die daraus resultierenden Veränderungen mit den genannten MR-Methoden zuverlässig

nachgewiesen werden können (Hearse 1979). Das in den vorgestellten Studien verwandte Tiermodell für die akute myokardiale Minderperfusion ist bereits in vorausgegangenen Untersuchungen validiert und reproduziert worden (Bache and Schwartz 1982; Schwartz et al. 1983). Die hydraulische Okklusion stellt eine Instrumentierung dar, die es erlaubt akute Koronarstenosen definierten Ausmaßes zu erzeugen. Kompensationsmechanismen aufgrund von Kollateralbildungen können bei diesem Modell völlig ausgeschlossen werden. Die transmurale Quantifizierung des myokardialen Blutflusses mittels MRFP-Perfusionsmessungen ist geeignet unter Ruhebedingungen akute mittel- und hochgradige Koronarstenosen nachzuweisen, die mit einer Blutflußreduktion von $57,1 \pm 8,7\%$ bzw. von $75,5 \pm 7,1\%$ verbunden sind. Relativ milde Stenosen von $34,7 \pm 9,2\%$ sind mit dem transmuralen Meßverfahren nicht zu detektieren. Erst die separate Auswertung der subendokardialen und der subepikardialen Muskelschichten macht eine Erfassung dieser milden Perfusionsveränderungen möglich. Um derart umschriebene Veränderungen darstellen zu können bedarf es einer Bildgebung, die über eine gute räumliche Auflösung verfügt. Die vorgestellten MR-Messungen besitzen eine Pixelgröße von $2,1 \times 2,3$ mm, was als Voraussetzung für die Erfassung einzelner Muskelschichten angesehen werden muß (Wilke et al. 1999).

Die nuklearmedizinischen Tests zur Messung der myokardialen Perfusion, wie die $^{201}\text{Thallium}$ -Szintigraphie und die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi SPECT weisen moderate Myokardhypoperfusionen oder initiale Blutflußveränderungen nur unter Stressbelastung nach (Buell et. al. 1990). Eine Ursache hierfür liegt in der schlechteren räumlichen Auflösung dieser Methoden, die in einer Größenordnung von 15-20 mm für SPECT liegt (Patterson et. al. 1994). Aufgrund dieser limitierten räumlichen Auflösung sind diese Verfahren nicht in der Lage subendokardiale Minderperfusionen nachzuweisen, die ein frühes Zeichen der milden myokardialen Minderperfusion sind.

Die vorgelegten Studien belegen, dass die MRFP-Messungen geeignet sind akute myokardiale Perfusionsänderungen relativ zum gesunden Gewebe auch unter Ruhe zu messen (Rodenwaldt et. al. 2000b). Bei mathematischer Simulation der Gewebepermiabilität für das eingesetzte Kontrastmittel und unter Berücksichtigung eines Verteilungsmodells mit mehreren Kompartimenten können die myokardialen Blutflußwerte auch absolut quantifiziert werden (Wilke and Jerosch-Herold 1998). Dies hat den besonderen Vorteil, dass Vergleichsmessungen im gesunden Gewebe für die Berechnungen nicht notwendig sind. Auf diese Weise können auch die Perfusionswerte bei Patienten suffizient analysiert werden, bei denen der Koronarstatus unbekannt ist und kein Vergleichsstandard vorliegt.

8.1.1.3. Bestimmung der Myokardfunktion mittels MRT

Für die Beurteilung der Herzfunktion mit der Magnetresonanztomographie stehen zwei unterschiedliche methodische Ansätze zur Verfügung (Lima et. al. 1993). Mit Hilfe von Cine-Sequenzen lassen sich die Herzwandbewegungen visualisieren. Dabei werden die Funktionsparameter anhand von Myokardverdickungen und -bewegungen analysiert, die relativ zu der epikardialen und endokardialen Myokardoberfläche erfolgen. Eine wesentliche Limitation dieser Technik besteht darin, dass die Konfigurationsänderungen innerhalb der Herzwand aufgrund fehlender anatomischer Orientierungspunkte nicht beurteilt werden kann. Die Rotationsbewegungen der Ventrikelwand bleiben bei diesem Verfahren völlig unberücksichtigt. Die MR-Tagging Methode zur Beurteilung der myokardialen Funktionalität unterliegt nicht dieser Beschränkung, da bei dieser Technik ein artifizielles Markierungsnetz über das Myokard projiziert wird, welches alle Bewegungen und Deformierungen des Herzmuskels wiedergibt (Axel and Dougherty 1989b). Verschiedene Studien an unterschiedlichen Tiermodellen und am Menschen haben gezeigt, dass das MR-Tagging eine geeignete Methode ist, um die myokardiale Kontraktilität zu beurteilen (Bolster et. al. 1990; Geskin et. al. 1998; Young et. al. 1993).

Die durchgeführten MR-Tagging Untersuchungen weisen kontraktile Funktionsstörungen unter Ruhebedingungen nach, die durch eine akute myokardiale Blutflußreduktion von $34,7 \pm 9,2\%$ hervorgerufen werden. Darüber hinaus ist die Methode geeignet, akute mittel- und hochgradige Kontraktilitätsstörungen graduell zu unterscheiden, die unter Ruhebedingungen mit Blutflußreduktionen von $57,1 \pm 8,7\%$ bzw. von $75,5 \pm 7,1\%$ verbunden sind. Es findet sich eine lineare Beziehung zwischen dem Grad der Mangeldurchblutung und dem Ausmaß der myokardialen Deformierung. Besonders sensitiv hat sich dafür der Tagging-Parameter λ_1 erwiesen, der mit der systolischen Wandverdickung korreliert (Young et al. 1994). λ_2 , dessen physiologisches Korrelat der radialen Myokardverkürzung entspricht, kann die kontraktile Dysfunktion bei milden koronaren Stenosen nicht eindeutig nachweisen, ist aber in der Lage die Funktionsminderung bei mittel- und hochgradigen myokardialen Blutflußreduktionen aufzuzeigen (Young et al. 1994). Eine ursächliche Erklärung für dieses Phänomen ist spekulativ, könnte sich jedoch in der Pathophysiologie der koronaren Minderdurchblutung und in der Verlauffrichtung der unterschiedlichen Muskelfasern im Myokardverband finden lassen (Prinzen et. al. 1984). Wie bereits aus der Literatur bekannt ist und in den vorgelegten Tierversuchen eindeutig reproduziert wurde, kommt es bei der milden koronaren Stenosen zu einer Perfusionsumverteilung vom Subendokard zum Subepikard (Gallagher et. al. 1985;

Sabbah et. al. 1981). Die longitudinal verlaufenden Muskelschichten im Subendokard sind am frühzeitigsten von der ischämischen Minderdurchblutung betroffen (Sabbah et al. 1981; Streeter et. al. 1969). Da die Funktion dieser Fasern insbesondere zu der systolischen Myokardverdickung beitragen, könnte ein Ausfall dieser Muskelstrukturen insbesondere durch eine Reduktion des Eigenvektors λ_1 repräsentiert werden. Erst bei progredienter Minderung der myokardialen Durchblutung kommt es auch zu einer Dysfunktion in den äußeren, zirkulär angeordneten Muskelschichten, die insbesondere zu der radialen Myokardverkürzung beitragen und am ehesten durch λ_2 repräsentiert werden (Hexeberg et. al. 1995).

Andere Meßverfahren der kardialen Funktion, wie die Echokardiographie oder die szintigraphische Ventrikulographie sind nicht in der Lage, unter Ruhebedingungen kontraktile Dysfunktionen bei geringgradigen Myokardminderperfusionen nachzuweisen (Chuah et. al. 1998). Aufgrund dessen ist bei diesen Methoden die pharmakologische Stressinduktion notwendig, um die Sensibilität der Verfahren zu erhöhen (McNeill et. al. 1992; Minardi et. al. 1997).

8.1.2. Diagnostische Möglichkeiten der kardialen MRT im chronischen Stadium der myokardialen Ischämie

Welchen Beitrag können die MRT-Techniken im chronischen Infarktstadium leisten, um akinetisches, minderperfundiertes Myokard von postischämischem Narbengewebe zu unterscheiden?

8.1.2.1. Myokardiale Wanddickenmessungen

Etwa vier Monate nach dem Infarktereignis ist die Nekrosezone vernarbt und läßt sich als Region enddiastolischer Wandverdünnung und fehlender systolischer Wanddickenzunahme auf Spin-Echo- und Gradienten-Echo-MRT-Bildern identifizieren (Sechtem et. al. 1987). Auf den ersten Blick bieten sich damit die aus der MRT-Wanddickenmessung resultierende enddiastolische Wanddicke sowie die systolische Wanddickenzunahme als relativ einfach zu erfassende Parameter für die Differenzierung infarzierter und vitaler Myokardregionen an. Will man allerdings die erhobenen Meßwerte als diagnostisches Entscheidungskriterium zwischen Narbe und vitalem Myokard verwenden, so sollte sichergestellt sein, dass tatsächlich kein vitales Myokard im Infarktbereich persistiert.

Durch Okklusionsversuche provozierte transmurale Infarkte bei Ratten zeigten bei abgeschlossener Narbenbildung eine Wanddicke, die nur $35 \pm 1\%$ der Wanddicke nicht infarzierter Myokardregionen entsprach. Nichttransmurale Infarkte führten zu keiner signifikanten Abnahme der myokardialen Wanddicke (Roberts et al. 1983). Im Gegensatz zu Ratten, die eine schlechte myokardiale Kollateralisation haben, verlaufen Infarkte bei Hunden aufgrund einer wesentlich besseren Kollateralversorgung normalerweise nicht transmural und führen nur zu einer geringen Wanddickenreduktion (Sasayama et al. 1981).

Die Definition transmuraler und nichttransmuraler Infarkte beim Menschen ist schwierig, zumal auch der myokardiale Kollateralisationszustand von Patient zu Patient unterschiedlich ist (Phibbs 1983). Die pathologisch-anatomische Definition beschreibt die transmurale Narbe als Folge eines Infarktes, der zumindest in einem Punkt seiner Ausdehnung die gesamte Wand vom Epikard bis zum Endokard umfaßt (Freifeld et al. 1983). Diese Definition schließt sowohl Infarkte ein, die nur in einem kleinen Bereich ihrer Ausdehnung die gesamte Wanddicke umfassen, als auch solche, die in ihrer gesamten Größe transmural sind. Für die erstgenannten gilt, dass der Infarkttrandbereich noch vitales Myokard entsprechend 10 bis 80% der originären Wanddicke enthalten kann (Pirolo et al. 1986). Ähnlich können nichttransmurale Infarkte subendokardial und damit auf das innere Drittel der linksventrikulären Wand beschränkt sein. Daraus folgt, dass die narbige Abheilung transmuraler und nichttransmuraler Infarkte zu sehr unterschiedlich ausgeprägten Wanddickenreduktionen führen kann. Diese Schlußfolgerung wird durch eine histopathologische Studie bestätigt, in der 200 infarzierte Herzen im Rahmen einer Autopsie auf ihre Wanddicke untersucht wurden (Pirolo et al. 1986). In dieser Studie waren nur 37 von 204 Infarkten tatsächlich transmural und die Dicke der nichtinfarzierten Wandanteile lag zwischen 10 und 83% benachbarter normaler Myokardregionen.

8.1.2.2. Myokardiale Funktionsmessungen in Ruhe

Die Fragen nach der Ausdehnung der vitalen, meist subepikardial gelegenen Wandanteile wird damit zu einer wichtigen, weil therapeutisch wegweisenden Frage, die zur Zeit weder durch die Echokardiographie, die Ventrikulographie, noch durch die Cine-MRT Funktionsanalysen beantwortet werden kann. Diese Verfahren können nicht zwischen endokardial lokalisiertem Narbengewebe und mehr epikardial liegendem vitalem Gewebe differenzieren (Lee et al. 1981). Diese diagnostische Lücke kann durch MR-Tagging Verfahren geschlossen werden (McVeigh 1998). Durch das artifizielle Markierungsgitter, welches bei diesem Verfahren zur Anwendung kommt,

können die subendokardialen und die subepikardialen Myokardanteile separat beurteilt werden. In die Analyse gehen nicht nur die groben Wandbewegungen ein, sondern auch die Dehnungen, die Stauchungen und die Rotationen des Myokardverbandes werden registriert und ausgewertet (Reeder et. al. 2001). Eine derart detaillierte Auswertung ist möglich, weil die Analysesoftware Lokalisationsveränderungen der Markierungspunkte von bereits 0,1 mm Strecke erkennt und bewertet (Atalar und McVeigh 1994).

8.1.2.3. Bestimmung der myokardialen Kontraktilitätsreserve

Trotz dieser technischen Verbesserungen in der Funktionsdiagnostik sind auch weiterhin pharmakologisch induzierte Streßuntersuchungen für die Vitalitätsbeurteilung notwendig. Myokard, welches unter Ruhebedingungen eine normale Funktion zeigt, ist vital. Gewebe, welches nach einer ischämischen Periode eine kontraktile Dysfunktion unter Ruhe aufweist, ist von größtem diagnostischem Interesse, denn in diesem Fall muß zwischen vitalem und atvitalem Myokard differenziert werden. Eine Möglichkeit ist die Beurteilung der kardialen Funktion unter Dobutaminstreß.

In Untersuchungen an unterschiedlichen Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass eine ischämisch bedingte kontraktile Dysfunktion durch Dobutamininfusion kurzfristig überspielt werden kann (Schulz et. al. 1989; Vatner 1980). Minderdurchblutetes und kontraktionsgestörtes Myokard behält seine Ansprechbarkeit auf eine positiv inotrope Stimulation, wobei die Energiebereitstellung anaerob erfolgt und zu einer erneuten Bilanzstörung des Energiestoffwechsels mit Abfall des Kreatininphosphatspiegels und einem Anstieg der Laktatproduktion führt (Schulz et al. 1989).

Stunning und Hibernating beschreiben pathophysiologischen Zustände von funktionsgemindertem, vitalem Herzmuskelgewebe. Beide Formen der Dysfunktion können durch die Gabe von Dobutamin temporär durchbrochen werden und unterscheidet diese von avitalem Gewebe, welches nicht positiv inotrop stimuliert werden kann. Dieses differentialdiagnostische Kriterium liegt der niedrig-dosierten Dobutamin-Streß-Echokardiographie zugrunde, welche in der klinischen Routine ein diagnostisches Standardverfahren darstellt. Bei dieser Methode wird Dobutamin in einer niedrigen Dosierung von 0 - 20 µg/kg Körpergewicht infundiert und die regionale Herzfunktion echokardiographisch überwacht (Cigarroa et. al. 1993). Limitierende Größe ist häufig die Untersuchungsqualität der transthorakalen Echokardiographie, die aufgrund schlechter Schallbedingungen nur eine qualitative Abschätzung der Ventrikelwandbeweglichkeit zuläßt (Simek et. al. 1993). 10 - 15%

der Dobutamin-Echokardiographie Studien kann aufgrund einer unzureichenden Qualität nicht verlässlich ausgewertet werden (Geleijnse et. al. 1997). Vergleichende Studien haben nachgewiesen, dass die Streß-MRT eine durchweg bessere Bildqualität aufweist und mit dem Tagging-Verfahren zusätzliche Vorteile bei der regionalen Funktionsanalyse besitzt. Eine aktuelle Gegenüberstellung der Methoden an 208 Patienten konnte belegen, dass die Streß-MRT über eine höhere Sensitivität und Spezifität im Nachweis der koronaren Herzkrankheit verfügt, als die Streß-Echokardiographie (Nagel et. al. 1999).

Diese Ergebnisse aus der Literatur sind konkordant mit den vorgestellten tierexperimentellen Resultaten, welche den Wert der MR-Tagging Funktionsdiagnostik bei der chronischen Form der KHK beschreiben. Alle Funktionsanalysen mit MR-Tagging in Ruhe und unter Dobutamin-Streß waren diagnostisch auswertbar. Im intra- und interindividuellen Vergleich konnte die erhaltene kontraktile Funktion unter Ruhebedingungen nach chronischem LCX-Verschuß genauso eindeutig nachgewiesen werden, wie die fehlende Kontraktilitätsreserve unter Dobutaminstreß.

8.1.2.4. Bestimmung der myokardialen Perfusionsreserve

Auch bei der Messung der myokardialen Perfusion bedient man sich zusätzlicher Streßuntersuchungen, um die Sensitivität des Verfahrens zu steigern (Wilke et al. 1997). Geringgradige Stenosen der Koronararterien besitzen aufgrund der gegebenen Kompensationsmechanismen unter Ruhebedingungen keine hämodynamische Relevanz. Diese Läsionen können der Detektion bei Perfusionsmessungen leicht entgehen und zu einem falsch negativen Untersuchungsergebnis führen. Aus diesem Grund wird die Perfusionsreserve des Myokards bestimmt, die anhand von Durchblutungsmessungen unter Ruhe und Streß ermittelt wird (Wilke et al. 1997). Zur pharmakologischen Steigerung der Perfusion werden Adenosin oder Dipyridamol als Vasodilatoren intravenös verabreicht. Alternativ ist auch Dobutamin wirksam, welches über die positive Inotropie steigernd auf die Myokardperfusion wirkt. In Situationen der verstärkten Myokardperfusion werden auch relativ geringgradige Koronarstenosen hämodynamisch relevant und lassen sich durch vornehmlich subendokardial lokalisierte Perfusionsdefekte nachweisen (Wilke et al. 1999). Diese Ergebnisse aus der Literatur sind konkordant mit den vorgelegten Perfusionsmessungen, die nach chronischem Verschuß der LCX im Tierversuch erhoben wurden. Unter Ruhebedingungen stellten sich bei den MRFP-Perfusionsmessungen unauffällige Verhältnisse dar und der kollateralisierte Verschuß der Arteria circumflexa war nicht darstellbar. Erst nach Streßinduktion durch die Gabe

von 4 µg Dobutamin pro Kilogramm Körpergewicht und Minute konnte eine relative Unterversorgung des Myokards durch den fehlenden Anstieg der Perfusionsreserve nachgewiesen werden. Bei klinischem Verdacht auf eine myokardiale Ischämie und unauffälligen Perfusionsmessungen unter Ruhe, sollten, entsprechend dem szintigraphischem Procedere, additiv Perfusionsmessungen unter Streßbelastung durchgeführt werden (Wilke et al. 1994).

8.1.2.5. 'Late Enhancement'

Das sogenannte 'Late Enhancement' stellt einen anderen methodischen Ansatz zur Bestimmung der myokardialen Vitalität dar. Es wurde beobachtet, dass auf T₁-gewichteten Aufnahmen, die 10 - 15 Minuten nach Kontrastmittelapplikation angefertigt wurden, eine verstärkte Signalintensität in den Arealen des Herzmuskels nachweisbar gewesen ist, welche ischämisch geschädigt waren (Judd et al. 1995). Als Ursache für dieses Kontrastierungsphänomen wird ein vermehrter Kontrastmittelübertritt in den interstitiellen Raum mit einem verzögerten Auswascheffekt postuliert (Judd et al. 1995). Unschätzbare Vorteil dieser Methode ist die einfache Auswertung, die visuell erfolgen kann und keiner Perfusionsberechnungen bedarf. Inwieweit es sich bei der Zone mit verstärkter Kontrastmittelsignalintensität um avitales Gewebe handelt ist derzeit Schwerpunkt der Forschung. Während einige Untersucher nachweisen konnten, dass es sich bei der Zone mit verstärkter Kontrastmittelsignalintensität zu 90% um avitales Gewebe handelt (Judd et al. 1995; Kim et al. 1999), konnten andere Gruppen zeigen, dass diese Zone eine Dysfunktion aufwies, die reversibel war (Rogers et al. 1999). Die Ursache für diese kontroversen Beobachtungen liegt wahrscheinlich in der Übergangszone im Randbereich der Läsion, die trotz 'Late Enhancement' noch vital ist. Weitere histopathologische Untersuchungen werden zur Klärung dieses Sachverhaltes beitragen.

8.1.3. Technische Entwicklungen

Die Voraussetzung des Erfolges der kardialen MRT war die immense Verbesserung der Spulentechnologie, die in den letzten Jahren stattgefunden hat. Erst der Einsatz spezieller Körperoberflächenspulen ermöglichte über eine Verbesserung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses die Durchführung der ultraschnellen Bildgebung (Bottomley et al. 1997). Derzeit sind intravaskuläre Spulen in der Erprobung (Atalar et al. 1996). Bei der Verwendung derartiger Systeme hätte die MRT zwar ihren nicht-invasiven

Charakter verloren, könnte eventuell jedoch die Darstellungsmöglichkeiten der nicht kalzifizierenden arteriosklerotischen Plaque revolutionieren (Atalar et al. 1996). Desweiteren werden Stentsysteme entwickelt, die als aktive, intravaskuläre MR-Spulen fungieren können (Kivelitz et. al. 2001). Auslöschungsartefakte nach Stentimplantation mit fehlender Darstellbarkeit des zugehörigen Gefäßabschnittes würden dann der Vergangenheit angehören.

8.2. Stellenwert der kardialen CT

8.2.1. Stabilität der Untersuchung

Die Stabilität und Reproduzierbarkeit eines bildgebenden Untersuchungsablaufes wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Durch die klinische Fragestellung werden definierte Anforderungen an die Untersuchungstechnik und an die Scanparameter gestellt. Diese lassen sich nur realisieren, wenn die notwendigen Voraussetzungen bei den entsprechenden Hard- und Software Komponenten des Untersuchungsgerätes gegeben sind und auch der Patientenzustand eine adäquate Umsetzung des Untersuchungsprotokolls erlaubt. Die Reproduzierbarkeit ist von einer weitgehenden Standardisierung der Vorgehensweise abhängig.

Die CT-Koronarangiographie ist im wesentlichen eine besondere Form der CT-Angiographie, die heutzutage bereits bei unterschiedlichen Indikationen diagnostisch zuverlässig eingesetzt wird (Rodenwaldt et al. 1997). Durch die hohen Qualitätsanforderungen an die räumliche und zeitliche Auflösung, sind die notwendigen Untersuchungsparameter nur mit einem Elektronenstrahl-CT oder einem Mehrschicht-Spiral-CT der neuesten Generation aufzubringen. Die CT-Bildgebung ist als diagnostisches Verfahren bei Patienten in kritischem Allgemeinzustand etabliert und hat sich auch bei Intensiv- und Traumapatienten bewährt. Die Kardio-CT wird diesen Anforderungen in gleicher Weise gerecht. Die große Gantryöffnung moderner Geräte und der insgesamt freie Patientenzugang gestatten die Durchführung aller notwendigen intensivmedizinischen Maßnahmen. Einzig kritische Größe ist die Dauer des notwendigen Atemstillstandes, die von der Kooperationsfähigkeit des Patienten sowie von den Oxygenierungs- und Ventilationsbedingungen abhängig gemacht werden muß. Eine vorherige Präoxygenierung durch Gabe von reinem Sauerstoff kann der Atemstillstand signifikant verlängern und die Untersuchung dadurch erleichtern (Enzweiler et. al. 2000). Bei deutlich arrhythmischem Herzschlag, insbesondere bei höherfrequenten Extrasystolen und bei absoluter Arrhythmie kann die Zuordnung der Bilddaten zu den Herzphasen durch das retrospektive Gating oder die Synchronisation der Datenakquisition bei der prospektiven Triggerung schwierig oder sogar unmöglich werden. In diesen Fällen kann keine kardiale CT Untersuchung der Koronargefäße durchgeführt werden.

Implantierte metallhaltige Fremdkörper führen je nach Dicke und Größe sowie nach Zusammensetzung der unterschiedlichen Legierungen zu Artefakten in der CT. Die Bildstörungen aufgrund von Schrittmachersonden sind begrenzt und überlagern in der Regel nicht die Koronararterien. Implantierbare Kardioderibrillatoren führen aufgrund ihrer kalibrierstärkeren Elektroden zu stärkeren Artefakten in der Schichtbildung. Inwieweit hierdurch die diagnostische Aussagekraft der Untersuchung eingeschränkt wird hängt vom Einzelfall und der individuellen Fragestellung ab. Metallhaltige, künstliche Herzklappen lösen ebenfalls Artefaktbildungen aus, deren Ausmaß durch den Konstruktionstyp und den Hersteller bestimmt wird. Bei Zustand nach operativem Ersatz der Aortenklappe können die resultierenden Bildstörungen zu Problemen bei der Beurteilung des Hauptstammes der linken Koronararterie führen.

8.2.2. Technische Anforderungen

Die zu fordernde Ortsauflösung steht in Relation zu der klinischen Fragestellung. Bei der Darstellung der Koronargefäße sind die Anforderungen an die Ortsauflösung am größten. Der Hauptstamm der linken Koronararterie weist einen durchschnittlichen Innendurchmesser von 4,5 mm auf (vgl. 3.3., S. 7). Durch die kontinuierliche Kalibriereduktion erreichen die Gefäße in den distalen Segmenten einen Durchmesser im Submillimeterbereich. Zumindest in den proximalen Abschnitten konnte eine gute Korrelation der CT Ergebnisse mit der Katheterangiographie nachgewiesen werden (Achenbach et. al. 2000). Die klinischen Indikationen fordern den Nachweis von stenosierenden Lumeneinengungen und die Beurteilung des Stenosegrades. Sowohl die vorgestellten Ergebnisse, als auch die Resultate aus der Literatur zeigen eine Abhängigkeit der Darstellungsqualität der Koronararterien in Relation zur Segmentgröße und Lokalisation (Herzog et. al. 2001). Insbesondere die kalibrierchwachen distalen Koronararteriensegmente sind in der kardialen CT Untersuchung diagnostisch schwierig beurteilbar, da in diesem Bereich die Methode an ihre Auflösungsgränze stößt. Dieses gilt für die Elektronenstrahl-CT und die Mehrschicht-Spiral-CT in gleicher Weise. Eine Verbesserung der Darstellungsqualität kann nur mit einer Reduktion der Datenkollimationsbreite und einer Steigerung der zeitlichen Auflösung bei zumindest gleichbleibendem oder verbessertem Signal-zu-Rausch Verhältnis erreicht werden. Eine technische Weiterentwicklung der EBCT ist aktuell nicht in Aussicht. Die Einführung der nächsten und übernächsten MSCT-Generation wird dem Untersucher vielfältige neue Möglichkeiten eröffnen. Durch die simultane Akquisition von 8, 16 oder 32 Schichten wird sich die Ortsauflösung im Bereich der z-Achse weiter verbessern lassen. Bereits heute sind Untersuchungsgeräte in der technischen Erprobung, die 256 Schichten gleichzeitig abbilden können. Eine weitere

Verbesserung der Ortsauflösung wird jedoch nur über eine deutliche Erhöhung der Strahlenexposition zu ermöglichen sein. Bei der Festlegung der Untersuchungsparameter darf der Aspekt der Dosis nicht unberücksichtigt bleiben. Zieht man als Maß für die Bildqualität Parameter wie die Standardabweichung (σ) der CT-Werte in einer Teilfläche des Bildes (sog. Bildpunktrauschen), die Schichtdicke und die Ortsauflösung in der Schicht heran, so vermittelt die Brook-Formel den Zusammenhang zur Dosis (D) (Brooks und Di Chiro 1976).

$$\sigma = c \cdot \sqrt{\frac{B}{a \cdot b^2 \cdot h \cdot D}} \quad \text{mit } B = \exp(\mu \cdot d)$$

- mit
- σ = Bildpunktrauschen
 - B = Schwächungsfaktor
 - μ = Schwächungskoeffizient
 - d = Objektdicke
 - a = effektive Strahlbreite
 - b = Sampleabstand
 - h = Schichtdicke
 - D = Dosis
 - C = Konstante

Der Gleichung ist zu entnehmen, dass unter der Prämisse unveränderten Rauschens bei Halbierung der Schichtdicke eine Verdopplung der Dosis, die sich proportional zum Strom-Zeit-Produkt verhält, notwendig ist. Die Halbierung der Rauschens erfordert eine Vervierfachung der Dosis. Aufgrund dieses Zusammenhanges zwischen Signal-zu-Rausch Verhältnis, d.h. Bildqualität und Strahlenexposition kann der Untersucher die mit der CT-Untersuchung verbundene Strahlenexposition beeinflussen und trägt somit eine große Verantwortung gegenüber dem Patienten. Die Ortsauflösung ist bei Funktionsuntersuchungen des Herzens nicht der limitierende Faktor. Für die Volumetrie des linken Ventrikels ist die derzeit erreichbare Pixelgröße vollkommen ausreichend.

8.2.3. Morphologische Bildgebung der Koronararterien

Die klinischen Anforderungen an die morphologische Bildgebung der Herzkranzarterien umfassen den Nachweis von Gefäßeinengungen, die Graduierung von Stenosen und die Darstellung von Gefäßwandveränderungen im Rahmen der Arteriosklerose.

8.2.3.1. Detektion und Graduierung von Stenosen

Die vorgestellten Untersuchungsergebnisse und die in der Literatur veröffentlichten Resultate belegen übereinstimmend, dass die proximalen Segmente der Herzkranzarterien mit der CT-Koronarangiographie diagnostisch zuverlässig darzustellen sind (Herzog et al. 2001). Die distalen Abschnitte sind jedoch schlechter zu beurteilen, wobei die Ursachen in der limitierten Ortsauflösung und in den komplexen Bewegungsabläufen der Koronararterien liegen. Aufgrund theoretischer Überlegungen könnte die Kardio-CT im Bereich der proximalen und der mittleren Koronararteriensegmente einen klinischen Stellenwert für die nicht-invasive Darstellung stenosierender Koronarerkrankungen erlangen (Herzog et al. 2001). Allerdings ist derzeit der Nachweis von Stenosen mit der CT-Koronarangiographie abhängig von der Lokalisation der Läsion im einzelnen Gefäß und auch von der betroffenen Gefäßprovinz. Anhand der eigenen Erfahrungen erscheint die links anterior deszendierende Herzkranzarterie am besten darstellbar zu sein. Bei dem heutigen Stand der Untersuchungstechnik können Gefäßstenosen im Bereich der distalen Segmente mit einem Lumendurchmesser unter 1,5 mm nicht ausgeschlossen werden (Becker et. al. 2000b).

Aufgrund der technischen Limitationen der CT-Koronarangiographie, die es aktuell noch zu überwinden gilt, ist das Indikationsspektrum der Methode begrenzt. Bei einem neu aufgetretenen klinischen Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit kann mit der CT-Koronarangiographie unter den derzeitigen Bedingungen keine Ausschlußdiagnostik durchgeführt werden. Patienten mit Angina pectoris oder Myokardinfarkt sind umgehend der Katheterkoronarangiographie zuzuführen, da diese Methode aufgrund ihrer diagnostischen Zuverlässigkeit und ihrer direkten Interventionsmöglichkeiten weiterhin das Untersuchungsverfahren der ersten Wahl ist.

Eine heute bereits gesicherte Indikation für die CT-Koronarangiographie ist der Nachweis oder der Ausschluß eines Bypassverschlusses nach CABG. Die proximale Anastomose ist bei regulären Untersuchungsbedingungen in der Regel sicher diagnostisch darstellbar. Anhand der Kontrastmittelverteilung im Bypass kann beurteilt werden, ob der operativ angelegte Umgehungskreislauf offen oder verschlossen ist. Die distale Bypassanastomose stellt aufgrund des schmalen Kalibers weiterhin eine bildgebende Herausforderung dar, ähnlich wie die distalen Segmente der Koronararterien. Der koronare Bypassverschluß ist eine klinische Fragestellung, die nicht-invasiv diagnostiziert werden kann.

Interessant für die CT-Koronarangiographie sind Patienten mit thorakalen Beschwerden, die nicht zwingend einer akuten koronaren Herzkrankheit zugeordnet werden können (Raggi et. al. 2000). In diesen Fällen kann die Kardio-CT als nicht-invasives Verfahren nebenwirkungsarm sowohl eine eventuelle Koronarpathologie der proximalen Gefäßanteile, wie auch eine andere thorakale Ursache nachweisen oder ausschließen, wenn das Untersuchungsprotokoll entsprechend modifiziert ist. Erst längerfristige Ergebnisse werden zeigen können, inwieweit dieses diagnostische Procedere klinische Relevanz besitzt.

8.2.3.2. Darstellung von Gefäßwandveränderungen

Die Darstellung von Gefäßwandveränderungen im Rahmen der Arteriosklerose umfaßt Kalzifikationen, aber auch nicht kalzifizierende Plaques, deren Struktur vornehmlich lipidhaltig und/oder fibrös ist (Sary et. al. 1995). Aus vielfältigen Untersuchungen mit Hilfe der EBCT ist der Stellenwert der quantitativen Analyse koronarer Verkalkungen bekannt. Der negative Vorhersagewert dieser Methode liegt bei 90 - 95%. Das bedeutet, dass eine koronare Herzkrankheit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, wenn keine koronaren Kalzifikationen nachweisbar sind (Agatston et. al. 1990). Vergleichende Studien belegen eine exzellente Übereinstimmung zwischen dem Kalzium-Scoring mit der EBCT und mit der MSCT (Becker et. al. 2001). Aufgrund der gleichen methodischen Vorgehensweise ist davon auszugehen, dass die langjährigen Erfahrungen aus der EBCT auf das MSCT übertragen werden können.

Auch die nicht kalzifizierenden Plaques können mit der kardiale CT zumindest partiell dargestellt werden (Becker et. al. 2000a). Dies ist sicherlich eine der größten Herausforderungen für die nicht-invasive Bildgebung, da bekanntermaßen die plötzliche Ruptur eines nicht kalzifizierenden arteriosklerotischen Plaque zu akuten Gefäßver-

schlüssen mit Angina pectoris oder einem Myokardinfarkt führen kann. Nach Erkenntnissen aus der Pathophysiologie des akuten Gefäßverschlusses muß davon ausgegangen werden, dass der kritische Anteil eines koronaren Plaques die lumenseitige Fibrose darstellt. Diese hat eine Dicke von ca. 20 µm bis ca. 1mm (Mann und Davies 1996). Um derart detaillierte Strukturen zuverlässig nachweisen und quantifizieren zu können, muß die maximale Ortsauflösung der nicht-invasiven Bildgebung deutlich verbessert werden. In diesem Bereich steht die kardiale CT vor den gleichen methodischen Schwierigkeiten, wie bei der Abbildung der distalen Gefäßsegmente der Koronararterien. Die minimale Ausdehnung der Läsionen, verbunden mit schnellen myokardialen Bewegungen, beeinträchtigen eine zuverlässige und reproduzierbare Bildgebung. Erst die technischen Entwicklungen der nächsten Jahre lassen eine deutliche Verbesserung in der Abbildungsqualität erwarten.

8.2.4. Funktionelle Diagnostik des Herzens

Die Bestimmung der linksventrikulären Herzvolumina als Parameter der globalen Herzfunktion sind mit der kardialen MSCT und der EBCT zuverlässig möglich. Aufgrund der dreidimensionalen Bildakquisition und Datenanalyse unterliegt die kardiale CT nicht den Interpolationsungenauigkeiten zweidimensionaler Verfahren, die ein Rotationsellipsoid als Berechnungsmodell verwenden. Die Echokardiographie und die angiographische Ventrikulographie können Fehlbestimmungen von Schlagvolumina aufweisen, die besonders ins Gewicht fallen, wenn die Form des Herzens vom Ideal des Rotationsellipsoids abweicht (Kuroda et. al. 1994). Die Validität der Funktionsuntersuchungen hängt im wesentlichen von einer suffizienten Kontrastierung des Ventrikellumens sowie der Abgrenzbarkeit der Klappenebene ab. Dementsprechend sollte die Kontrastmittelapplikation auf die individuellen Kreislaufzeiten optimiert werden.

Klinische Relevanz hat z.B. die Bestimmung des Auswurfvolumens vor Bypasschirurgie, da dies ein unabhängiger prädiktiver Faktor für das postoperative Ergebnis darstellt. Die MSCT-Darstellung des Myokards und der Herzbinnenräume über den gesamten Herzzyklus gestatten die Berechnung diverser kardialer Funktionsparameter, wie z.B. dem endsystolischen und enddiastolischen Volumen, dem Schlagvolumen sowie der Ejektionsfraktion aus dem identischen Volumendatensatz, der auch für die CT-Koronarangiographie verwandt wird ohne die erneute Durchführung eines additiven Untersuchungsschrittes oder einer weiteren Strahlenexposition. Dies ist ein Vorteil der die Mehrschicht-Spiral-CT gegenüber der Elektronenstrahl-CT auszeichnet.

8.2.5. Vergleich der Mehrschicht-Spiral-CT mit der Elektronenstrahl-CT

Vorteil der EBCT ist die fehlende Mechanik bei der Erzeugung der Röntgenstrahlen und die damit verbundene Reduktion der Datenakquisitionszeiten auf 50 - 100 ms (vgl. 5.5., S. 20). Für die Durchführung einer CT-Koronarangiographie müssen allerdings auch Aufnahmezeiten von 100 ms eingesetzt werden. Darüber hinaus ist die Öffnung der EBCT-Geräte in der Regel weiter als bei herkömmlichen Spiral-CT. Dies ist durch die fehlende Mechanik und der unter Beschleunigung auftretenden Massenkräfte möglich. Die weite Gantryöffnung erlaubt eine schräge Tischpositionierung und somit in einem gewissen Rahmen die Akquisition von primären Transversalschichten in Ausrichtung der kurzen Herzachse (Becker et al. 1998). Dies erleichtert die Auswertung des Datensatzes bezüglich der Herzfunktion.

Nachteilig bei der Elektronenstrahl-CT ist der nicht veränderbare Röhrenstrom. Die notwendige Strahlendosis, welche sich proportional zum Strom-Zeit-Produkt verhält, kann nur über die Akquisitionszeiten variiert werden. Insbesondere bei adipösen Patienten kann hierdurch ein ausgeprägtes Bildrauschen auftreten oder alternativ die Kürze der Aufnahmezeiten nicht genutzt werden. Diese Erfahrungen sind mit den vorgestellten Tierversuchsergebnissen konkordant. Es konnte nachgewiesen werden, dass alle Segmente der Koronararterien eine signifikant höhere Konturschärfe aufweisen, wenn die Untersuchung mit dem MSCT durchgeführt worden ist, verglichen mit der EBCT. Die MSCT zeichnet sich gegenüber der EBT durch ein besseres Signal-zu-Rausch Verhältnis aus, welches sich insbesondere bei kleinen Bilddetails entscheidend auf die Bildqualität auswirkt. Hinzu kommt, dass die eingeschränkte Abdeckung des vollen Kreisbogens durch die Detektoren keine echte Spiraldatenaufnahme bei der EBCT erlaubt. Auch dies hat Auswirkungen auf die resultierende Bildqualität. Nach anfänglicher Euphorie beschränkt sich heutzutage das Indikationsspektrum der EBCT auf das Herz, da in anderen Körperregionen eine wesentlich höhere Dosis notwendig ist, um eine Bildqualität zu erreichen, die mit der Spiral-CT vergleichbar ist (Becker et al. 1998).

Die Zeitauflösung der Mehrschicht-Spiral-CT wird durch das retrospektive EKG-Gating verbessert und ist von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Gantry-Umläufe und der Herzfrequenz abhängig (vgl. 7.1., S. 61). Die exakte Zeitauflösung kann nur für den Individualfall konkret berechnet werden, doch ist der Vorteil der besseren Zeitauflösung in der EBCT in vielen Fällen nur noch als marginal einzustufen. Auch

die prädiagnostische Anwendung eines pharmakologischen β -Blockers ist in der Regel problemlos möglich, sollte die Herzfrequenz nicht in einem diagnostisch optimalen Bereich liegen.

Die vierdimensionale Datenakquisition mit der MSCT zeichnet sich gegenüber der prospektiv getriggerten EBCT durch einen entscheidenden Vorteil aus, welcher die Bildqualität relevant beeinflusst und auch Auswirkungen auf die diagnostische Sicherheit hat. Die einzelnen Abschnitte der Koronararterien weisen bekanntermaßen während der verschiedenen Phasen des Herzzyklus ein unterschiedliches Ausmaß an Bewegung auf, welches zusätzlich noch großen interindividuellen Schwankungen unterworfen ist (vgl. 3.3., S. 7). Aus diesem Grund ist es unmöglich einen einzigen Zeitpunkt im Herzzyklus zur optimalen Darstellung aller Koronararterienabschnitte festzulegen. Bei der MSCT wird ein dreidimensionaler Volumendatensatz des gesamten Herzens für unterschiedliche Phasen des Herzzyklus erhoben, was unter Berücksichtigung der zeitlichen Komponente einer vierdimensionalen Datenakquisition entspricht. Diese Form der Datenaufnahme mit der MSCT gestattet die jeweils beste, d.h. bewegungsärmste Phase für die Bildberechnung eines entsprechenden Koronararterienabschnittes sekundär auszuwählen. Auf diese Weise können aus einem einzigen MSCT Datensatz optimale angiographische Rekonstruktionen für alle Abschnitte der Koronarien erstellt werden. Im Gegensatz dazu kann die einzeitige EBCT-Untersuchung nur eine einzige Phase im kardialen Zyklus erfassen, die entweder zeitlich optimiert für einen bestimmten Gefäßabschnitt akquiriert wird oder einen Qualitätskompromiß für die Darstellung aller Koronararterien darstellen muß.

Die Vorteile der vierdimensionalen, retrospektiv EKG-gegateten Datenakquisition mit der MSCT werden gegenüber der EBCT mit einer vermehrten Strahlenexposition des Patienten erzielt. Der Dosisbereich der Untersuchungen liegt in einem Bereich von ca. 0,3 mSv für eine prospektiv getriggerte Bestimmung koronarer Verkalkungen bis zu ca. 10 mSv für eine dünn-schichtige, retrospektiv gegatete CT-Koronarangiographie. Anatomiegerechte Modulationen des Röhrenstroms bei der MSCT und eine Optimierung der Untersuchungsprotokolle werden die notwendige Exposition in naher Zukunft vermindern. Die Methode des anatomisch adaptierten Röhrenstroms basiert auf der Überlegung, dass der benötigte Röhrenstrom während einer Gantryrotation zur Erzielung eines hohen Signal-zu-Rausch Verhältnisses nicht konstant sein muß. Dieses wird durch die unterschiedliche Geometrie und Gewebedichten verschiedener Körperregionen und den daraus resultierenden, variablen Strahlenschwächungen begründet. Somit kann der Röntgenstrahl zwischen den einzelnen Abbildungsprojektionen während einer vollständigen Röhrenrotation moduliert

werden. Dieses kann zu einer Verringerung des zeitlich gemittelten effektiven Röhrenstroms ohne signifikante Bildqualitätseinbußen führen.

In der Mehrschicht-Spiral-CT ist die applizierte Strahlendosis über die Röhrenstromstärke durch Steuerung des Generators in einem vorgegebenen Bereich einstellbar. Eine Variation der Datenakquisitionszeiten ist ebenfalls möglich, doch wird zur Vermeidung von Bewegungsartefakten immer eine möglichst kurze Aufnahmezeit angestrebt. Daraus folgt, dass die resultierende Bildqualität im Sinne des Bildrauschens direkt beeinflusst werden kann. Somit kann, zumindest in Grenzen, die notwendige Strahlenexposition vom Untersucher an die klinische Fragestellung angepaßt werden. Eine höhere Strahlendosis sollte durch eine verbesserte diagnostische Sicherheit bei der Beantwortung der klinischen Fragestellung gerechtfertigt sein.

Ein wesentlicher Vorteil der Mehrschicht-Spiral-CT ist die universelle Einsatzmöglichkeit der Geräte auch für andere Untersuchungsregionen und Fragestellungen mit den gewohnten Vorteilen der Spiral-CT und der heute üblichen Bildqualität. Dies erlaubt eine wesentlich effizientere Nutzung der Scanner auch außerhalb kardiologischer Fragestellungen. Diese Aspekte haben erhebliche Auswirkungen auf die Kosteneffizienz derartiger Investitionen.

8.2.6. Technische Entwicklungen

Die derzeitigen Limitationen der Mehrschicht-Spiral-CT liegen noch bei der Zeit- und bei der Ortsauflösung. Für eine Verbesserung der Zeitauflösung ist zumindest partiell eine weitere Beschleunigung der Rotationszeit notwendig. Aufgrund der physikalischen Gesetzmäßigkeiten ist hierbei ein exponentieller Anstieg der auftretenden Beschleunigungskräfte zu kompensieren. Dennoch werden heutzutage bereits CT-Scanner mit einer Rotationszeit von 400 ms angeboten und eine weitere Reduktion auf 350 ms für eine volle Rotation erscheint im Bereich des Möglichen. Hiermit sind dann Teilscanrekonstruktionen von 175 bis 200 ms realisiert. Bei Verwendung eines retrospektiven EKG-Gatings und einem Oversampling aus drei Röhrenrotationen kann die Datenakquisition auf 59 ms bis 67 ms verkürzt werden. Damit läge die Zeitauflösung unter der von der Elektronenstrahl-CT bei Verwendung der Volume-Akquisition.

Die Ortsauflösung wird sich, wie oben bereits angesprochen, mit Einführung der nächsten Generationen der MSCT spürbar verbessern. Bei den vorgestellten Tierversuchen konnte eine Ortsauflösung innerhalb der Schicht von 0,35 x 0,35 mm erreicht

werden. Mit progredienter Steigerung der simultan untersuchbaren Schichten, wird sich die Voxelgröße in der z-Achse diesen Werten zunehmend annähern. Bei einer weiteren Verbesserung der Detektoren könnte eine isotrope Datenakquisition auf diesem Niveau möglich werden.

Die notwendigen technischen Entwicklungen umfassen zum einen die Verbesserungen der CT-Scanner und zum anderen die Weiterentwicklung der notwendigen Softwareprodukte. Neben leistungsstarken Rekonstruktionsalgorithmen ist der Bedarf an weitgehend automatisierter und bedienerfreundlicher Auswertesoftware groß, welche eine schnelle Datenanalyse in der Routinediagnostik ermöglicht.

8.3. Vergleich der kardialen CT und MRT

Die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie bieten heutzutage ein breites Spektrum nicht-invasiver kardialer Diagnostik an, mit teilweise überlappenden klinischen Indikationen. Insofern wird die methodische Weiterentwicklung beider Verfahren in den nächsten Jahren in einem gewissen motivierenden Wettbewerb stattfinden. Durch die vierdimensionale Datenakquisition in der MSCT und den diversen Methoden der sekundären Rekonstruktionen ist eine morphologische Beurteilung des Herzens möglich. Erst der kommende Einsatz in der klinischen Routine wird die diagnostischen Stärken und Schwächen bei einzelnen klinischen Fragestellungen aufzeigen können. Vorteilhaft sind die einfache Durchführbarkeit der CT, die problemlose Patientenüberwachung sowie die kurzen Untersuchungszeiten, die Vorteile gegenüber der MRT bieten. Nachteilig ist die Notwendigkeit der Kontrastmittelapplikation für eine Differenzierung zwischen Herzhöhlen und Myokard, die schlechtere Gewebedifferenzierung sowie die anfallende Strahlenexposition. Prinzipiell ist es einfacher, für die MRT spezifische Kontrastmittel zu entwickeln, da die inherente Empfindlichkeit gegenüber Kontrastmitteln wesentlich größer ist, als in der CT. Dieses könnte sich längerfristig vorteilhaft für die MRT in Bezug auf die Darstellung der Plaquemorphologie erweisen (Ruehm et. al. 2001).

8.4. Übertragbarkeit tierexperimenteller Daten auf den Menschen

Die vorgestellten kardialen MR-Studien akuter und chronischer Koronarstenosen mit graduierter Minderdurchblutung des Myokards sowie die vergleichenden CT-Untersuchungen konnten aus Gründen der Ethik und der Reproduzierbarkeit sowie aufgrund des Strahlenschutzes nur tierexperimentell durchgeführt werden. Die Validität der unterschiedlichen Tiermodelle ist in vorausgegangenen Studien belegt worden (Bache and Schwartz 1982; O'Konski et al. 1987; Roth et al. 1987). Die in der Literatur verfügbaren Ergebnisse am Menschen bestätigen in vieler Weise die vorgelegten Daten der tierexperimentellen Messungen (Nagel et al. 1999; Reeder et al. 2001; Wilke and Jerosch-Herold 1998; Wilke et al. 1999).

9. Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die koronare Herzkrankheit (KHK), sind die häufigste Ursache von Gesundheitsbeschränkungen, Krankenhausaufenthalt sowie Tod in den industrialisierten Ländern. Für Therapieentscheidungen und zur Einschätzung der Individualprognose ist die verlässliche Beurteilung des Koronararterienstatus sowie der myokardialen Funktionalität und Vitalität Voraussetzung. Die Herzkatheteruntersuchung ist derzeit die Methode der Wahl zur morphologischen Beurteilung der Koronararterien, die in einem ständig steigenden Maß kombiniert mit interventionell-therapeutischen Maßnahmen, wie z.B. der Ballonangioplastie und der Stentimplantation verwandt wird. Trotz einer fortschreitenden Verfeinerung der Kathedertechniken und einer zunehmenden Verträglichkeit der Röntgenkontrastmittel handelt es sich um eine invasive diagnostische Methode mit den damit verbundenen Risiken und Komplikationen. Seit Jahren wird deshalb intensiv nach nicht-invasiven und somit risikoarmen schichtbildgebenden diagnostischen Verfahren gesucht, welche die bisherige kardiale Bildgebung zumindest in Teilbereichen ersetzen oder ergänzen kann. Aus dem breiten Spektrum der heute zur Verfügung stehenden Modalitäten bieten sich die Magnetresonanztomographie (MRT), die Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT) und die Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) aufgrund ihrer technischen Möglichkeiten an. Die MRT gestattet diagnostische Aussagen für die morphologische, funktionelle und metabolische Beurteilung des Herzens. Bewegungsanalysen mit MR Tagging-Verfahren sind in der Diagnostik einzigartig, da diese nicht-invasive Methode eine zeitlich und räumlich hoch aufgelöste Darstellung myokardialer Kontraktionsbewegungen ermöglicht und die separate Beurteilung von subendo- und subepikardialen Myokardbewegungen zuläßt. Die bestehenden therapeutischen Verfahren CABG sowie Angioplastie mit und ohne Stentimplantation benötigen prinzipiell bildgebende Daten der Herzkranzgefäße. Erkenntnisse der letzten Jahre zur Pathophysiologie sowohl der Arteriosklerose wie auch der koronaren Herzkrankheit implizieren eine zunehmende Wichtigkeit der Wandstrukturen der Koronararterien selbst. Intensive Forschungsanstrebungen richten sich derzeit auf die MSCT, welche im klinischen Einsatz derzeit 4 Schichten parallel akquirieren kann und in unmittelbarer Zukunft mit 8, 16 oder 32 simultanen Schichten ein vielfaches dieser Leistung aufbringen wird.

Die Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit gliedern sich in zwei grundsätzliche Teilbereiche auf. Im ersten Abschnitt (I.) der Arbeit gilt es die Frage zu klären,

ob mit quantitativen MRT-Techniken eine präzise Beurteilung der akuten und chronischen Form der Myokardischämie möglich ist. Hierfür wird die myokardiale Durchblutung mit MR-First-Pass (MRFP) Perfusionsmessungen bestimmt. Die kardiale Kontraktilität wird mit MR-Tagging Studien analysiert. Im zweiten Abschnitt (II.) der vorliegenden Arbeit werden die Abbildungsqualitäten der MSCT und der EBCT verglichen. Die Güte der koronarangiographischen Darstellung wird über die Konturschärfe der Herzkranzgefäße definiert, die insbesondere vom Signal-zu-Rausch Verhältnis und von Bewegungsartefakten beeinflusst wird.

ad I.: Akute koronare Stenosen unterschiedlicher Ausprägung mit graduierter Minderdurchblutung des Myokards können nur am Tiermodell zuverlässig simuliert werden. Bei 18 Mischlingshunden wurde ein hydraulischer Okkluder proximal um die links anterior deszendierende Koronararterie (LAD) gewickelt und fixiert. Der Okkluder konnte stufenweise geschlossen werden und führte so zu einer graduellen Minderperfusion des Herzmuskels im zugehörigen Versorgungsgebiet. Die Graduierung der Stenosen erfolgte als gering-, mäßig- und hochgradig. Die MR-Perfusionsmessungen wurden mit Polylysin-Gd-DTPA als Kontrastmittel durchgeführt. Zum Vergleich wurde die myokardiale Perfusion mittels intraatrialer Applikation von radioaktiv-markierten Mikrosphären absolut quantifiziert. Der Vergleich der transmuralen Perfusionswerte zeigte eine exzellente lineare Korrelation ($r=0,93$, $p<0,01$) zwischen den Daten der MR-Bildgebung und den Messungen mit den radioaktiven Mikrosphären. Die separate Auswertung der MRFP Perfusionsmessungen für das subendokardiale und subepikardiale Myokard war in der Lage, auch geringe Blutflußreduktionen unter Ruhe von $34,7 \pm 9,2\%$ eindeutig nachweisen zu können. Entscheidend hierfür war die deutliche Reduktion der subendokardialen Perfusion bereits für geringe LAD-Stenosen. Im Gegensatz dazu konnten die mäßig- und hochgradigen Blutflußreduktionen auch bereits mit den transmuralen MR-Analysen eindeutig signifikant detektiert werden. Entsprechend den MR-Perfusionsuntersuchungen wurden auch MR-Taggingmessungen für die Kontrollgruppe und jede Tiergruppe mit experimenteller LAD-Stenose durchgeführt. In der Kontrollgruppe fand sich eine weitestgehend homogene Deformierung des gesamten linken Ventrikels. Mit zunehmender Okklusion der LAD und konsekutiver Minderperfusion im abhängigen Stromgebiet zeigte sich eine Abnahme der myokardialen Kontraktilität in der anterioren Herzwand. Je höher der Stenosegrad, desto stärker war die Abnahme der Funktionalität. Es wurde eine reziprok lineare Beziehung der beiden Größen mit einem signifikanten Korrelationskoeffizienten beobachtet. Faßte man die Ergebnisse der Einzeltiere in den vorher definierten experimentellen Gruppen zusammen, so konnten die unterschiedlichen LAD-Stenosegrade

mit Hilfe des Eigenvektors λ_1 signifikant differenziert werden. Mit abfallender Funktionalität in der anterioren Herzwand fand sich eine ansteigende Kontraktilität in den posterioren Myokardanteilen.

Zur experimentellen Simulation der chronischen myokardialen Minderperfusion wurde bei 10 Minischweinen ein langsamer Verschluss der Arteria circumflexa mit einem Ameroid-Okkluder erzeugt, der progredient über Tage das Gefäßlumen zunehmend einengte und abschließend vollständig okkludierte. 10 weitere Tiere fungierten als Kontrollgruppe. Alle Versuchstiere erhielten eine Zeitspanne von 25 ± 3 Tagen, um koronare Kollateralen auszubilden. Unter Ruhebedingungen wurden MR-First-Pass Messungen der myokardialen Perfusion mit Polylysin-Gd-DTPA durchgeführt. Parallel erfolgte die absolute Blutflußquantifizierung mit radioaktiv markierten Mikrosphären und Funktionsanalysen mit MR-Tagging. Nach Abschluß der Ruheuntersuchungen wurde pharmakologischer Streß durch die Gabe von Dobutamin ($4 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$) induziert und die Untersuchungen wiederholt. Die chronische Okklusion der LCX hatte 25 ± 3 Tage nach der Instrumentierung keinen Einfluß auf die Ruhedurchblutung. Unter pharmakologisch induziertem Streß mit Dobutamin war der Perfusionindex für die Ameroidgruppe signifikant kleiner als für die Kontrolltiere, was sich durch eine inadäquate Perfusionssteigerung im LCX-Versorgungsgebiet erklären ließ. Die Perfusionsreserve der Tiere mit Okkluder war in der LCX-Strombahn signifikant vermindert. Die Funktionsanalyse mit MR-Tagging zeigte eine homogene Kontraktilität im LAD- und LCX-Versorgungsbezirk für alle Tiere in Ruhe. Der Eigenvektor λ_1 wies für die Ruhefunktion keine relevanten Unterschiede auf. Nach Streßinduktion zeigte sich bei den Kontrolltieren eine signifikante Funktionssteigerung in allen Anteilen der linksventrikulären Herzwand. Da Dobutamin einen positiv inotropen Effekt am Myokard ausübt war diese Beobachtung unter pharmakologischen Überlegungen zu erwarten. Anders stellte sich die Situation für das okkludierte LCX-Versorgungsgebiet der Tiere mit dem Ameroid-Okkluder dar. Trotz Dobutamingabe kam es zu keinem signifikanten Anstieg der gemessenen λ_1 -Werte in diesem Areal. Die Kontraktilitätsreserve war deutlich reduziert.

Morphologische MRT-Parameter eignen sich nicht zur Differenzierung zwischen avitalem und vitalem Myokard in der Phase der akuten und subakuten Myokardinfarkte. Diese diagnostische Lücke kann durch MR-Perfusions- und MR-Funktionsuntersuchungen geschlossen werden, welche die direkten Parameter der myokardialen Vitalität regional erfassen. Die methodischen Qualitäten einer kontrastmittelunterstützten MRFP-Perfusionsmessung lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Der Bildkontrast ist von der Kontrastmittelkonzentration abhängig.

Die Signalintensitäten im Blut und im Herzmuskel dienen zur quantitativen Bestimmung der Myokardperfusion mittels pharmakinetischer Modelle. Die Ortsauflösung ermöglicht eine Differenzierung der subendo- und der subepikardialen Durchblutung. Die zeitliche Auflösung ist der Kinetik des Kontrastmittels angepaßt. Auch bei der Messung der myokardialen Perfusion bedient man sich zusätzlicher Streßuntersuchungen, um die Sensitivität des Verfahrens zu steigern. Aus diesem Grund wird die Perfusionsreserve des Myokards bestimmt, die anhand von Durchblutungsmessungen unter Ruhe und Streß ermittelt wird. In Situationen der verstärkten Myokardperfusion werden auch relativ geringgradige Koronarstenosen hämodynamisch relevant und lassen sich durch vornehmlich subendokardial lokalisierte Perfusionsdefekte nachweisen.

Die Fragen nach der Ausdehnung der vitalen, meist subepikardial gelegenen Wandanteile wird zu einer wichtigen, weil therapeutisch wegweisenden Frage, die zur Zeit weder durch die Echokardiographie, die Ventrikulographie, noch durch die Cine-MRT Funktionsanalysen beantwortet werden kann. Diese Verfahren können nicht zwischen endokardial lokalisiertem Narbengewebe und mehr epikardial liegendem vitalem Gewebe differenzieren. Diese diagnostische Lücke kann durch MR-Tagging Verfahren geschlossen werden. Durch das artifizielle Markierungsgitter, welches bei diesem Verfahren zur Anwendung kommt, können die subendokardialen und die subepikardialen Myokardanteile separat beurteilt werden. In die Analyse gehen nicht nur die groben Wandbewegungen ein, sondern auch die Dehnungen, die Stauchungen und die Rotationen des Myokardverbandes werden registriert und ausgewertet. Eine derart detaillierte Auswertung ist möglich, weil Lokalisationsveränderungen der Markierungspunkte von bereits 0,1 mm Strecke erkannt und bewertet werden.

ad II.: Die Mehrschicht-Spiral-CT und die Elektronenstrahl-CT stehen heutzutage als Röntgenverfahren für die nicht-invasive Koronarangiographie zur Verfügung. Ein wichtiger Unterschied beider Verfahren liegt in der Entstehungs- und Applikationsweise der elektromagnetischen Strahlung. Die Auswirkungen auf die Bildqualität der Koronarangiographie wurden experimentell gemessen. Anhand eines Tiermodells wurden 75 Koronarsegmente mit der MSCT (Aquilion, Toshiba, Japan) und der EBCT (Evolution C-150 XP, Imatron, USA) in zufälliger Reihenfolge untersucht. Für die CT-Angiographie war die intravenöse Kontrastmittelapplikation unabdingbar. Nur auf diese Weise konnten die notwendigen Kontrastunterschiede erzeugt werden. Für die tierexperimentellen Studien wurde das nicht-ionische monomere Röntgenkontrastmittel Iopromid in einer Konzentration von 370 mg/ml verwandt (Ultravist[®], Schering AG, Berlin, Deutschland). Der intraindividuelle Qualitätsvergleich der unterschiedlichen Modalitäten wurde qualitativ und quantitativ durchgeführt. Um

einen möglichst unabhängigen Vergleich gewährleisten zu können, wurde die Gefäßkonturschärfe als Meßgröße benutzt, wie diese bereits in einer vorausgegangenen Studie festgelegt worden war. Bei der Definition der Gefäßkonturschärfe über die Anstiegssteilheit der CT-Dichtewerte zeigte sich eine bessere Abbildungsqualität der MSCT gegenüber der EBCT. Faßte man die Messungen für alle Koronarsegmenten zusammen, fand sich ein signifikanter ($p < 0,0001$) Unterschied im Gesamtergebnis. Bei der separaten Bestimmung der Konturschärfe für jede der Koronararterien zeigte sich, dass der Qualitätsunterschied alle Herzkranzgefäße gleichermaßen betraf. Sowohl mit der Mehrschicht-Spiral-CT als auch mit der Elektronenstrahl-CT konnte nachgewiesen werden, dass die proximalen Koronarsegmente eine signifikant höhere Konturschärfe aufwiesen, als die weiter distal gelegenen Abschnitte. Der qualitative Bildeindruck der unterschiedlichen Koronarangiogramme bestätigte die quantitativen Analysen. Die Bestimmung der Segmenterkennbarkeit in diagnostischer Qualität zeigte, dass mit der MSCT im Durchschnitt mehr erkannt werden konnte. Dieser Unterschied war im Rahmen der Tierstudie signifikant ($p < 0,005$). Aufgrund des schmalen Kalibers waren insbesondere die distalen Segmente schwierig zu beurteilen.

Die einzelnen Abschnitte der Koronararterien weisen bekanntermaßen während der verschiedenen Phasen des Herzzyklus ein unterschiedliches Ausmaß an Bewegung auf. Aus diesem Grund ist es unmöglich einen einzigen Zeitpunkt im Herzzyklus zur optimalen Darstellung aller Koronararterienabschnitte festzulegen. Bei der MSCT wird ein dreidimensionaler Volumendatensatz des gesamten Herzens für unterschiedliche Phasen des Herzzyklus erhoben, was unter Berücksichtigung der zeitlichen Komponente einer vierdimensionalen Datenakquisition entspricht. Diese Form der Datenaufnahme mit der MSCT gestattet die jeweils beste, d.h. bewegungsärmste Phase für die Bildberechnung eines entsprechenden Koronararterienabschnittes sekundär auszuwählen. Auf diese Weise können aus einem einzigen MSCT Datensatz optimale angiographische Rekonstruktionen für alle Abschnitte der Koronarien erstellt werden. Im Gegensatz dazu kann die einzeitige EBCT-Untersuchung nur eine einzige Phase im kardialen Zyklus erfassen.

Die vorgestellten kardialen MR- und CT-Untersuchungen konnten aus Gründen der Ethik und der Reproduzierbarkeit sowie aufgrund des Strahlenschutzes nur tierexperimentell durchgeführt werden. Die Validität der unterschiedlichen Tiermodelle ist in vorausgegangenen Studien belegt worden. Die in der Literatur verfügbaren Ergebnisse am Menschen bestätigen in vieler Weise die vorgelegten Daten der tierexperimentellen Messungen.

Die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie bieten heutzutage ein breites Spektrum nicht-invasiver kardialer Diagnostik an mit teilweise überlappenden klinischen Indikationen. Insofern wird die methodische Weiterentwicklung beider Verfahren in den nächsten Jahren in einem motivierenden Wettbewerb stattfinden.

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. B. Hamm für die wertvolle Unterstützung bei allen anliegenden Fragen.

Herrn Professor Dr. med. E. Grabbe danke ich für das entgegengebrachte Vertrauen und viele praktische Ratschläge, gerade zu Beginn meines akademischen Werdeganges.

Ich danke Herrn Dr. med. N. Wilke für die Kooperation bei den tierexperimentellen Arbeiten und bei der Auswertung der Versuchsergebnisse.

Herrn PD Dr. med. L. Kopka, von dem ich viel gelernt habe, für eine freundschaftliche Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft über viele Jahre.

Herrn Professor Dr. med. B. Cramer, von dessen Erfahrungen ich profitieren durfte, für die Grundlagen meiner radiologischen Ausbildung.

Ehepaar Beuermann, das mich an vielen Stellen auf unterschiedliche Arten unterstützt hat, danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Mein herzlicher Dank gilt besonders meiner Ehefrau, Ina Rodenwaldt, ohne ihre bedingungslose Unterstützung und ihr fortwährendes Verständnis hätte diese Habilitationsschrift nicht entstehen können.

Meinen Kindern Jost Frederik und Victoria Louise Sophie sei diese Arbeit gewidmet.

11. Literaturverzeichnis

- ACHENBACH S, ULZHEIMER S, BAUM U, KACHELRIESS M, ROPERS D, GIESLER T, ET AL. Noninvasive coronary angiography by retrospectively ECG-gated multislice spiral CT. *Circulation* 2000; **102**: 2823-2828.
- AGATSTON AS, JANOWITZ WR, HILDNER FJ, ZUSMER NR, VIAMONTE M, JR., DETRANO R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**: 827-832.
- ATALAR E, BOTTOMLEY PA, OCALI O, CORREIA LC, KELEMEN MD, LIMA JA, ET AL. High resolution intravascular MRI and MRS by using a catheter receiver coil. *Magn Reson Med* 1996; **36**: 596-605.
- ATALAR E, MCVEIGH ER. Optimization of tag thickness for measuring of position with magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 1994; **13**: 152-160.
- ATALAY MK, REEDER SB, ZERHOUNI EA, FORDER JR. Blood oxygenation dependence of T1 and T2 in the isolated, perfused rabbit heart at 4.7T. *Magn Reson Med* 1995; **34**: 623-627.
- ATKINSON DJ, BURSTEIN D, EDELMAN RR. First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology* 1990; **174**: 757-762.
- AXEL L. Tissue mean transit time from dynamic computed tomography by a simple deconvolution technique. *Investigative Radiology* 1983; **18**: 94-99.
- AXEL L, DOUGHERTY L. Heart wall motion: improved method of spatial modulation of magnetization for MR imaging. *Radiology* 1989a; **172**: 349-350.
- AXEL L, DOUGHERTY L. MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization. *Radiology* 1989b; **171**: 841-845.

- AXEL L, GONCALVES RC, BLOOMGARDEN D. Regional heart wall motion: two-dimensional analysis and functional imaging with MR imaging. *Radiology* 1992; **183**: 745-750.
- BACHE RJ, SCHWARTZ JS. Effect of perfusion pressure distal to a coronary stenosis on transmural myocardial blood flow. *Circulation* 1982; **65**: 928-935.
- BALABAN RS, CHESNICK S, HEDGES K, SAMAHA F, HEINEMAN FW. Magnetization transfer contrast in MR imaging of the heart. *Radiology* 1991; **180**: 671-675.
- BECKER CR, KLEFFEL T, CRISPIN A, KNEZ A, YOUNG J, SCHOEPF UJ, ET AL. Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001; **176**: 1295-1298.
- BECKER CR, KNEZ A, OHNESORGE B, SCHOEPF UJ, REISER MF. Imaging of noncalcified coronary plaques using helical CT with retrospective ECG gating. *AJR Am J Roentgenol* 2000a; **175**: 423-424.
- BECKER CR, OHNESORGE BM, SCHOEPF UJ, REISER MF. Current development of cardiac imaging with multidetector-row CT. *Eur J Radiol* 2000b; **36**: 97-103.
- BECKER CR, SCHATZL M, SCHOEPF UJ, BRUNING R, REISER MF. Technical bases and acquisition conditions of electron-beam computed tomography. *Radiologe* 1998; **38**: 987-992.
- BENNETT HS, LUFT JH, HAMPTON JC. Morphological classification of vertebrate blood capillaries. *American Journal of Physiology* 1959; **196**: 381-390.
- BETSOU S, EFSTATHOPOULOS EP, KATRITSIS D, FAULKNER K, PANAYIOTAKIS G. Patient radiation doses during cardiac catheterization procedures. *Br J Radiol* 1998; **71**: 634-639.
- BLOCH F. Nuclear induction. *Phys Rev* 1946; **70**: 460-474.
- BOLSTER BD, MC VEIGH ER, ZERHOUNI EA. Myocardial tagging in polar coordinates with use of striped tags. *Radiology* 1990; **177**: 769-772.

- BOTTOMLEY PA, LUGO OLIVIERI CH, GIAQUINTO R. What is the optimum phased array coil design for cardiac and torso magnetic resonance? *Magn Reson Med* 1997; **37**: 591-599.
- BOYD DP, LIPTON MJ. Cardiac computed tomography. *Proc IEEE* 1983; **71**: 298.
- BRAUNWALD E, KLONER RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; **66**: 1146-1149.
- BROOKS RA, DI CHIRO G. Statistical limitations in x-ray reconstructive tomography. *Med Phys* 1976; **3**: 237-240.
- BUCHALTER MB, RADEMAKERS FE, WEISS JL, ROGERS WJ, WEISFELDT ML, SHAPIRO EP. Rotational deformation of the canine left ventricle measured by magnetic resonance tagging: effects of catecholamines, ischaemia, and pacing. *Cardiovascular Research* 1994; **28**: 629-635.
- BUELL U, KAISER HJ, DUPONT F, UEBIS R, KLEINHANS E, HANRATH P. Methoxyisobutylisonitrile (MIBI) Tc 99m SPECT to establish a correlate to coronary flow reserve, the perfusion reserve, from global and regional myocardial uptake after exercise and rest. *European Journal of Nuclear Medicine* 1990; **16**: 3-9.
- BULL U, STRAUER BE, HAST B. Ergebnisse der ²⁰¹Thallium-Szintimetrie des Herzens bei der koronaren Herzkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* 1976; **101**: 1088-1092.
- BUNKE J. Computertomographie; in *Moderne Bildgebung: Physik, Gerätetechnik, Bildbearbeitung und -kommunikation, Strahlenschutz, Qualitätskontrolle*; hrsg. von Ewen K, Mödder U. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1998; 153-171.
- CANTY JM, JUDD RM, BRODY AS, KLOCKE FJ. First-pass entry of nonionic contrast agent into the myocardial extravascular space: effects on radiographic estimates of transit time and blood volume. *Circulation* 1991; **84**: 2071-2078.
- CHUAH SC, PELLIKKA PA, ROGER VL, MCCULLY RB, SEWARD JB. Role of dobutamine stress echocardiography in predicting outcome in 860 patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation* 1998; **97**: 1474-1480.

CIGARROA CG, DEFILIPPI CR, BRICKNER ME, ALVAREZ LG, WAIT MA, GRAYBURN PA. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 1993; **88**: 430-436.

CIPRIANO PR, NASSI M, BRODY WR. Clinically applicable gated cardiac computed tomography. *Am J Roentgenol* 1983; **87**: 1430-1434.

CLOUGH AV, AL-TINAWI A, LINEHAN JH, DAWSON CA. Regional transit time estimation from image residue curves. *Annals of Biomedical Engineering* 1994; **22**: 128-143.

CRNAC J, SCHMIDT MC, THEISSEN P, SECHTEM U. Assessment of myocardial perfusion by magnetic resonance imaging. *Herz* 1997; **22**: 16-28.

CULLEN JH, HORSFIELD MA, REEK CR, CHERRYMAN GR, BARNETT DB, SAMANI NJ. A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; **33**: 1386-1394.

DAWSON P. X-ray contrast-enhancing agents. *Eur J Radiol* 1996; **23**: 172-177.

DE BONO D. Complications of diagnostic cardiac catheterisation: results from 34,041 patients in the United Kingdom confidential enquiry into cardiac catheter complications. The Joint Audit Committee of the British Cardiac Society and Royal College of Physicians of London. *Br Heart J* 1993; **70**: 297-300.

DODGE JT, JR., BROWN BG, BOLSON EL, DODGE HT. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation* 1992; **86**: 232-246.

DONG Q, HURST DR, WEINMANN HJ, CHENEVERT TL, LONDY FJ, PRINCE MR. Magnetic resonance angiography with gadomer-17. An animal study original investigation. *Investigative Radiology* 1998; **33**: 699-708.

EICHENBERGER AC, SCHUIKI E, KOCHLI VD, AMANN FW, MCKINNON GC, VON SCHULTHESS GK. Ischemic heart disease: assessment with

gadolinium-enhanced ultrafast MR imaging and dipyridamole stress. *J Magn Reson Imaging* 1994; **4**: 425-431.

ENZWEILER CN, KIVELITZ DE, WIESE TH, TAUPITZ M, HOHN S, BORGES AC, ET AL. Coronary artery bypass grafts: improved electron-beam tomography by prolonging breath holds with preoxygenation. *Radiology* 2000; **217**: 278-283.

FEIGENBAUM H, ZAKY A. Ultrasound as a diagnostic tool in cardiology. A review. *Med Res Eng* 1968; **7**: 26-31.

FEINSTEIN SB, SHAH PM, BING RJ, MEERBAUM S, CORDAY E, CHANG BL, ET AL. Microbubble dynamics visualized in the intact capillary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1984; **4**: 595-600.

FELIX R, WAGNER J, PENSKY W, THURN P, NEUMANN G, HÜNERMANN B, ET AL. Die Myokardszintigraphie mit Thallium-201 als nicht-invasive Methode. *Dtsch Med Wochenschr* 1975; **100**: 2373-2377.

FISCHER HANSEN J. Coronary collateral circulation: Clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1989; **117**: 290-295.

FISCHMAN DL, LEON MB, BAIM DS, SCHATZ RA, SAVAGE MP, PENN I, ET AL. A randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1994; **331**: 496-501.

FISHER LD, JUDKINS MP, LESPERANCE J, CAMERON A, SWAYE P, RYAN T, ET AL. Reproducibility of coronary arteriographic reading in the coronary artery surgery study (CASS). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982; **8**: 565-575.

FREIFELD AG, SCHUSTER EH, BULKLEY BH. Nontransmural versus transmural myocardial infarction. A morphologic study. *Am J Med* 1983; **75**: 423-432.

GALLAGHER KP, OSAKADA G, MATSUZAKI M, MILLER M, KEMPER WS, ROSS J, JR. Nonuniformity of inner and outer systolic wall thickening in conscious dogs. *American Journal of Physiology* 1985; **249**: H241-248.

- GELEIJNSE ML, FIORETTI PM, ROELANDT JR. Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 595-606.
- GESKIN G, KRAMER CM, ROGERS WJ, THEOBALD TM, PAKSTIS D, HU YL, ET AL. Quantitative assessment of myocardial viability after infarction by dobutamine magnetic resonance tagging. *Circulation* 1998; **98**: 217-223.
- HAASE A, MATTHAEI D, BARTKOWSKI R, DUEHMKE E, LEIBFRITZ D. Inversion recovery snapshot FLASH MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1989; **13**: 1036-1040.
- HARELL GS, GUTHANER DF, BREIMAN RS, AL E. Stop-action cardiac computed tomography. *Radiology* 1977; **123**: 515-517.
- HEARSE DJ. Oxygen deprivation and early myocardial contractile failure: a reassessment of the possible role of adenosine triphosphate. *American Journal of Cardiology* 1979; **44**: 1115-1121.
- HERZOG C, AY M, ENGELMANN K, ABOLMAALI N, DOGANI S, DIEBOLD T, ET AL. Visualization techniques in multislice CT-coronary angiography of the heart. Correlations of axial, multiplanar, three-dimensional and virtual endoscopic imaging with the invasive diagnosis. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001; **173**: 341-349.
- HEUSCH G, GUTH BD, STEITELBERGER R, ROSS JR J. Recruitment of coronary vasodilator reserve by nifedipine attenuates exercise-induced myocardial ischemia in dogs. *Circulation* 1987; **75**: 482-490.
- HEXEBERG E, HOMANS DC, BACHE RJ. Interpretation of systolic wall thickening. Can thickening of a discrete layer reflect fibre performance? *Cardiovascular Research* 1995; **29**: 16-21.
- HEYNDRICKX GR, MILLARD RW, MCRITCHIE RJ, MAROKO PR, VATNER SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; **56**: 978-985.

- HIGGINS CB, SAEED M, WENDLAND MF. Magnetic resonance contrast media for myocardial imaging. *Investigative Radiology* 1990; **25** Suppl 1: S74.
- HILL MN. New targeted AHA program: Cardiovascular care and outcomes. *Circulation* 1998; **97**: 1221-1222.
- HOCHMAN JS, PHILLIPS WJ, RUGGIERI D, RYAN SF. The distribution of atherosclerotic lesions in the coronary arterial tree: relation to cardiac risk factors. *Am Heart J* 1988; **116**: 1217-1222.
- HOUNSFIELD GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). Description of a system. *Bri J Radiol* 1973; **46**: 1016-1022.
- JEROSCH-HEROLD M, WILKE N, STILLMAN AE. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Medical Physics* 1998; **25**: 73-84.
- JUDD RM, LUGO-OLIVIERI CH, ARAI M, KONDO T, CROISILLE P, LIMA JA, ET AL. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation* 1995; **92**: 1902-1910.
- KALENDER WA, KACHELRIEB M, WOHLRAB J. Grundlagen der Spiral-CT: I. Prinzipien von Aufnahme und Rekonstruktion. *Z Med Phys* 1997; **7**: 231-240.
- KALENDER WA, SEISSLER W, KLOTZ E, VOCK P. Spiral volumetric CT with single breath-hold technique, continuous transportation, and continuous scanner rotation. *Radiology* 1990; **176**: 181-183.
- KALENDER WA, SEISSLER W, VOCK P. Single breathhold spiral volumetric CT by continuous patient translation and scanner rotation. *Radiology* 1989; **173(P)**: 414.
- KIM RJ, FIENO DS, PARRISH TB, HARRIS K, CHEN EL, SIMONETTI O, ET AL. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999; **100**: 1992-2002.
- KISSLO JA, ROBERTSON D, GILBERT BW, VON RAMM O, BEHAR VS. A comparison of real-time, two-dimensional echocardiography and cine

angiography in detecting left ventricular asynergy. *Circulation* 1977; **55**: 134-141.

KIVELITZ D, WAGNER S, HANSEL J, SCHNORR J, WETZLER R, BUSCH M, ET AL. The active magnetic resonance imaging stent (AMRIS): initial experimental in vivo results with locally amplified MR angiography and flow measurements. *Invest Radiol* 2001; **36**: 625-631.

KOPKA L, VOSSHENRICH R, RODENWALDT J, GRABBE E. Differences in injection rates on contrast-enhanced breath-hold three-dimensional MR angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; **170**: 345-348.

KRAITCHMAN DL, WILKE N, HEXEBERG E, JEROSCH-HEROLD M, WANG Y, PARRISH TB, ET AL. Myocardial perfusion and function in dogs with moderate coronary stenosis. *Magnetic Resonance in Medicine* 1996; **35**: 771-780.

KREISLER P, TRÜMMLER KH. Magnetresonanztomographie; in *Moderne Bildgebung: Physik, Gerätetechnik, Bildbearbeitung und -kommunikation, Strahlenschutz, Qualitätskontrolle*; hrsg. von Ewen K, Mödder U. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1998; **171-175**.

KURODA T, SEWARD JB, RUMBERGER JA, YANAGI H, TAJIK AJ. Left ventricular volume and mass: Comparative study of two-dimensional echocardiography and ultrafast computed tomography. *Echocardiography* 1994; **11**: 1-9.

LALLI AF. Contrast media reactions: Data analysis and hypothesis. *Radiology* 1980; **134**: 1-12.

LEE JT, IDEKER RE, REIMER KA. Myocardial infarct size and location in relation to the coronary vascular bed at risk in man. *Circulation* 1981; **64**: 526-534.

LIMA JA, JEREMY R, GUIER W, BOUTON S, ZERHOUNI EA, MCVEIGH E, ET AL. Accurate systolic wall thickening by nuclear magnetic resonance imaging with tissue tagging: correlation with sonomicrometers in normal and ischemic myocardium. *Journal of the American College of Cardiology* 1993; **21**: 1741-1751.

- LU B, MAO SS, ZHUANG N, BAKHSHESHI H, YAMAMOTO H, TAKASU J, ET AL. Coronary artery motion during the cardiac cycle and optimal ECG triggering for coronary artery imaging. *Invest Radiol* 2001; **36**: 250-256.
- MALLORY GK, WHITE PD, SALCEDO-GALGER J. The speed of healing of myocardial infarction. A study of the pathologic anatomy in 72 cases. *Amer Heart J* 1939; **18**: 647-671.
- MANN JM, DAVIES MJ. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996; **94**: 928-931.
- MANNEBACH H, HAMM C, HORSTKOTTE D. 17th report of performance statistics of heart catheterization laboratories in Germany. Results of a combined survey by the Committee of Clinical Cardiology and the Interventional Cardiology (for ESC) and Angiology Working Groups of the German Society of Cardiology-Cardiovascular Research for the year 2000. *Z Kardiol* 2001; **90**: 665-667.
- MAO S, LU B, OUDIZ RJ, BAKHSHESHI H, LIU SC, BUDOFF MJ. Coronary artery motion in electron beam tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2000; **24**: 253-258.
- MARBAN E. Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the colloquialisms. *Circulation* 1991; **83**: 681-688.
- MCKINNON GC. Ultrafast interleaved gradient-echo-planar imaging on a standard scanner. *Magn Reson Med* 1993; **30**: 609-616.
- MCNEILL AJ, FIORETTI PM, EL-SAID SM, SALUSTRI A, FORSTER T, ROELANDT JR. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *American Journal of Cardiology* 1992; **70**: 41-46.
- MCVEIGH E. Regional myocardial function. *Cardiology Clinics* 1998; **16**: 189-206.
- MEYER BJ, MEIER B, BONZEL T, Cardiology. *obotwgCCotESo*. Interventional cardiology in Europe 1993. *Eur Heart Journal* 1996; **17**: 1318-1328.

- MINARDI G, DI SEGNI M, MANZARA CC, PULIGNANO G, CHIANTERA A, DE SANTIS F, ET AL. Diagnostic and prognostic value of dipyridamole and dobutamine stress echocardiography in patients with Q-wave acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1997; **80**: 847-851.
- MORGAN CL, TROUGHT WS, CLARK WM, VON RAMM OT, THURSTONE FL. Principles and applications of a dynamically focused phased array real-time ultrasound system. *J clin. Ultrasound* 1978; **6**: 285.
- NAGEL E, LEHMKUHL HB, BOCKSCH W, KLEIN C, VOGEL U, FRANTZ E, ET AL. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999; **99**: 763-770.
- O'KONSKI MS, WHITE FC, LONGHURST JC, ROTH DM, BLOOR CM. Ameroid constriction of the proximal left circumflex coronary artery in swine. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; **1**: 69-77.
- PABST HW, HOR G, LICHTHE H, SEBENING H, KRIEGEL H. Experience with 201 thallium in detection of myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 1976; **1**: 19-25.
- PALMER FJ. The RACR survey of intravenous contrast media reactions: Final report. *Austr Radiol* 1988; **32**: 426-428.
- PATTERSON RE, HOROWITZ SF, EISNER RL. Comparison of modalities to diagnose coronary artery disease. *Seminars in Nuclear Medicine* 1994; **24**: 286-310.
- PATTYNAMA PM, DE ROOS A. MR evaluation of myocardial ischemia and infarction. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 1995; **7**: 218-231.
- PFEILER M. Development and current status of invasive coronary angiography. *Z Kardiol* 2000; **89**: 3-10.
- PHIBBS B. 'Transmural' versus 'subendocardial' myocardial infarction: an electrocardiographic myth. *J Am Coll Cardiol* 1983; **1**: 561-564.

- PICANO E, LATTANZI F, ORLANDINI A, MARINI C, L'ABBATE A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. *Journal of the American College of Cardiology* 1991; **17**: 666-669.
- PIROLO JS, MOORE GW, HUTCHINS GM. Continuum of the thickness of surviving myocardial wall with single myocardial infarcts. *Arch Pathol Lab Med* 1986; **110**: 382-384.
- POHOST GM, ZIR LM, MOORE RH, MCKUSICK KA, GUINEY TE, BELLER GA. Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* 1977; **55**: 294-302.
- POLACIN A, KALENDER WA, MARCHAL G. Evaluation of section sensitivity profiles and image noise in spiral-CT. *Radiology* 1992; **185**: 29-35.
- PRASAD PV, BURSTEIN D, EDELMAN RR. MRI evaluation of myocardial perfusion without a contrast agent using magnetization transfer. *Magn Reson Med* 1993; **30**: 267-270.
- PRINZEN FW, ARTS T, VAN DER VUSSE GJ, RENEMAN RS. Fiber shortening in the inner layers of the left ventricular wall as assessed from epicardial deformation during normoxia and ischemia. *Journal of Biomechanics* 1984; **17**: 801-811.
- RAGGI P, CALLISTER TQ, COOIL B, RUSSO DJ, LIPPOLIS NJ, PATTERSON RE. Evaluation of chest pain in patients with low to intermediate pretest probability of coronary artery disease by electron beam computed tomography. *Am J Cardiol* 2000; **85**: 283-288.
- RAHIMTOOLA SH. The hibernating myocardium. *American Heart Journal* 1989; **117**: 211-221.
- RAKUSAN K. Quantitative morphology of capillaries of the heart. *Methods Arch Exp Pathol* 1971; **5**: 272-286.
- RAPOPORT S, BOOKSTEIN JJ, HIGGINS CB, Carey PH, Sovak M, Lasser EC. Experience with metrizamide in patients with previous severe anaphylactoid reactions to ionic contrast agents. *Radiology* 1982; **143**: 321-325.

- REEDER SB, DU YP, LIMA JAC, BLUEMKE DA. Advanced cardiac MR imaging of ischemic heart disease. *RadioGraphics* 2001; **21**: 1047-1074.
- REIMER KA, LOWE JE, RASMUSSEN MM, JENNINGS RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; **56**: 786-794.
- REINDELL H, ROSKAMM H. Herzkrankheiten, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1977;.
- ROBERTS CS, MACLEAN D, BRAUNWALD E, MAROKO PR, KLONER RA. Topographic changes in the left ventricle after experimentally induced myocardial infarction in the rat. *Am J Cardiol* 1983; **51**: 872-876.
- RODENWALDT J, KOPKA L, LOTFI S, GRABBE E. CT-supported virtual intra-arterial endoscopy after stent implantation: phantom studies and the initial clinical results. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1997; **166**: 180-184.
- RODENWALDT J, KOPKA L, MEYER HJ, VOSSHENRICH R, FUNKE M, GRABBE E. Determination of contour clarity in contrast-enhanced MR angiography: definition and clinical evaluation exemplified by ECG-triggered imaging of the thoracic aorta. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1998; **169**: 616-621.
- RODENWALDT J, KOPKA L, VOSSHENRICH R, FISCHER U, GRABBE E. 3D MR angiography of the entire aorta: modified application of the body-phased array coil for a single-shot technique. *Eur J Radiol* 2000a; **33**: 41-49.
- RODENWALDT J, WILKE N, HUANG Y, JEROSCH-HEROLD M. Detection of segmental myocardial dysfunction with MR tagging in graded coronary stenoses. *Radiology* 1999; **213**: 135.
- RODENWALDT J, WILKE N, JEROSCH-HEROLD M, HUANG Y, HAMM BK. Assessment of graded myocardial blood flow reductions with MR first pass perfusion studies and intravascular contrast agent. *Radiology* 2000b; **217**: 463.

ROGERS WJ, JR., KRAMER CM, GESKIN G, HU YL, THEOBALD TM, VIDO DA, ET AL. Early contrast-enhanced MRI predicts late functional recovery after reperfused myocardial infarction. *Circulation* 1999; **99**: 744-750.

ROTH DM, MAUROKA Y, ROGERS J, WHITE FC, LONGHURST JC, BLOOR CM. Development of coronary collateral circulation in left circumflex ameroid occluded swine myocardium. *Am J Physiol* 1987; **253**: H1279-1288.

RUEHM SG, COROT C, VOGT P, KOLB S, DEBATIN JF. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001; **103**: 415-422.

SABBAH HN, MARZILLI M, STEIN PD. The relative role of subendocardium and subepicardium in left ventricular mechanics. *American Journal of Physiology* 1981; **240**: H920-926.

SAEED M, WENDLAND MF, TAKEHARA Y, MASUI T, HIGGINS CB. Reperfusion and irreversible myocardial injury: identification with a nonionic MR imaging contrast medium. *Radiology* 1992; **182**: 675-683.

SAEED M, WENDLAND MF, YU KK, LAUERMA K, LI HT, DERUGIN N, ET AL. Identification of myocardial reperfusion with echo planar magnetic resonance imaging. Discrimination between occlusive and reperfused infarctions. *Circulation* 1994; **90**: 1492-1501.

SASAYAMA S, GALLAGHER KP, KEMPER WS, FRANKLIN D, ROSS J, JR. Regional left ventricular wall thickness early and late after coronary occlusion in the conscious dog. *Am J Physiol* 1981; **240**: H293-299.

SCHAEFER S, VAN TYEN R, SALONER D. Evaluation of myocardial perfusion abnormalities with gadolinium-enhanced snapshot MR imaging in humans. Work in progress. *Radiology* 1992; **185**: 795-801.

SCHAPER W. 'Hibernating myocardium'. Time for a change of paradigm? *Z Kardiol* 1991; **80**: 712-715.

SCHAPER W, GÖRGE G, WINKLER B, SCHAPER J. The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; **31**: 57-77.

- SCHMIEDL U, SIEVERS RE, BRASCH RC, WOLFE CL, CHEW WM, OGAN MD, ET AL. Acute myocardial ischemia and reperfusion: MR imaging with albumin-Gd-DTPA. *Radiology* 1989; **170**: 351-356.
- SCHULZ R, MIYAZAKI S, MILLER M, THAULOW E, HEUSCH G, ROSS J, JR., ET AL. Consequences of regional inotropic stimulation of ischemic myocardium on regional myocardial blood flow and function in anesthetized swine. *Circ Res* 1989; **64**: 1116-1126.
- SCHWAIGER M, MUZIK O. Assessment of myocardial perfusion by positron emission tomography. *Am J Cardiol* **1991**; **67**: 35-43.
- SCHWARTZ JS, COHN JN, BACHE RJ. Effects of coronary occlusion on flow in the distribution of a neighboring stenotic coronary artery in the dog. *American Journal of Cardiology* 1983; **52**: 189-195.
- SCHWITTER J, SAEED M, WENDLAND MF, SAKUMA H, BREMERICH J, CANET E, ET AL. Assessment of myocardial function and perfusion in a canine model of non-occlusive coronary artery stenosis using fast magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1999; **9**: 101-110.
- SECHTEM U, HIGGINS CB, SOMMERHOFF BA, LIPTON MJ, HUYCKE EC. Magnetic resonance imaging of restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; **59**: 480-482.
- SIMEK CL, WATSON DD, SMITH WH, VINSON E, KAUL S. Dipyridamole thallium-201 imaging versus dobutamine echocardiography for the evaluation of coronary artery disease in patients unable to exercise. *Am J Cardiol* 1993; **72**: 1257-1262.
- SONES FM, SHIREY EK, PROUDFIT WL, WESTCOTT RN. Cine coronary arteriography. *Circulation* 1959; **20**: 773-775.
- SPECK U, NAGEL G, LEISTENSCHNEIDER W, MÜTZEL W. Pharmakokinetik und Biotransformation neuer Röntgenkontrastmittel für die Uro- und Angiographie beim Patienten. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1977; **127**: 270-274.

- STARY HC, CHANDLER AB, DINSMORE RE, FUSTER V, GLAGOV S, INSULL W, JR., ET AL. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; **92**: 1355-1374.
- STILLMAN AE, WILKE N, JEROSCH-HEROLD M. Use of an intravascular T1 contrast agent to improve MR cine myocardial-blood pool definition in man. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1997; **7**: 765-767.
- STREETER DD, JR., SPOTNITZ HM, PATEL DP, ROSS J, JR., SONNENBLICK EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circulation Research* 1969; **24**: 339-347.
- TRAUTWEIN W, GAUER OH, KOEPCHEN HP. Herz und Kreislauf. Physiologie des Menschen, Bd. III, hrsg. von: O. H. Gauer, K. Kramer, R. Jung. Urban und Schwarzenberg, München; 1972.
- TSEKOS NV, ZHANG Y, MERKLE H, WILKE N, JEROSCH-HEROLD M, STILLMAN A, ET AL. Fast anatomical imaging of the heart and assessment of myocardial perfusion with arrhythmia insensitive magnetization preparation. *Magnetic Resonance in Medicine* 1995; **34**: 530-536.
- VAN HECKE P, MARHAL G, BOSMANS H. NMR imaging study of the pharmacodynamics of polylysine-gadolinium-DTPA in the rabbit and the rat. *Magn Reson Imaging* 1991; **9**: 313-321.
- VATNER SF. Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs. *Circulation Research* 1980; **47**: 201-207.
- WALDMAN LK, FUNG YC, COVELL JW. Transmural myocardial deformation in the canine left ventricle. Normal in vivo three-dimensional finite strains. *Circulation Research* 1985; **57**: 152-163.
- WEINMANN HJ, BRASCH RC, PRESS WR, WESBY GE. Characteristics of Gadolinium-DTPA Complex: A Potential NMR Contrast Agent. *AJR* 1984; **142**: 619-624.

- WHITE FC, CARROLL SM, MAGNET A, BLOOR CM. Coronary Collateral Development in Swine After Coronary Artery Occlusion. *Circulation Research* 1992; **71**: 1490-1500.
- WHITE RD, HOLT WW, CHEITLIN MD, CASSIDY MM, PORTS TA, LIM AD, ET AL. Estimation of the functional and anatomic extent of myocardial infarction using magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1988; **115**: 740-748.
- WILKE N, JEROSCH-HEROLD M. Assessing myocardial perfusion in coronary artery disease with magnetic resonance first-pass imaging. *Cardiology Clinics* 1998; **16**: 227-246.
- WILKE N, JEROSCH-HEROLD M, STILLMAN AE, KROLL K, TSEKOS N, MERKLE H, ET AL. Concepts of myocardial perfusion imaging in magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Quarterly* 1994; **10**: 249-286.
- WILKE N, JEROSCH-HEROLD M, WANG Y, HUANG Y, CHRISTENSEN BV, STILLMAN AE, ET AL. Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging. *Radiology* 1997; **204**: 373-384.
- WILKE N, JEROSCH-HEROLD M, ZENOVICH A, STILLMAN AE. Magnetic resonance first-pass myocardial perfusion imaging: Clinical validation and future applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1999; **10**: 676-685.
- WILKE N, KROLL K, MERKLE H, WANG Y, ISHIBASHI Y, XU Y, ET AL. Regional myocardial blood volume and flow: first-pass MR imaging with polylysine-Gd-DTPA. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1995; **5**: 227-237.
- WILKE N, SIMM C, ZHANG J, ELLERMANN J, YA X, MERKLE H, ET AL. Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia. *Magnetic Resonance in Medicine* 1993; **29**: 485-497.
- WILLIAMS DS, GRANDIS DJ, ZHANG W, KORETSKY AP. Magnetic resonance imaging of perfusion in the isolated rat heart using spin inversion of arterial water. *Magn Reson Med* 1993; **30**: 361-365.

WINDECKER S, MAIER-RUDOLPH W, BONZEL T, HEYNDRICKX G, LABLANCHE JM, MORICE MC, ET AL. Interventional cardiology in Europe 1995. Eur Heart Journal 1999; **20**: 484-495.

WOLF GL, ARENSON RL, CROSS AP. A prospective trial of ionic vs. nonionic contrast agents in routine clinical practice: comparison of adverse effects. AJR 1989; **152**: 939-944.

YOUNG AA, AXEL L, DOUGHERTY L, BOGEN DK, PARENTEAU CS. Validation of tagging with MR imaging to estimate material deformation. Radiology 1993; **188**: 101-108.

YOUNG AA, IMAI H, CHANG CN, AXEL L. Two-dimensional left ventricular deformation during systole using magnetic resonance imaging with spatial modulation of magnetization. Circulation 1994; **89**: 740-752.

ZERHOUNI EA, PARISH DM, ROGERS WJ, YANG A, SHAPIRO EP. Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. Radiology 1988; **169**: 59-63.

Eidesstattliche Versicherung

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

keine staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,

weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;

die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,

der Bewerberin oder dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Mai / 2002

Datum

Unterschrift