

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Univ.-Prof. Dr. med. vet. Manfred Stangassinger

Angefertigt in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg
(Innere Medizin III: Kardiologie, Angiologie und Pneumologie)

(Univ.-Prof. Dr. med. Patrick Most)

**Globale und regionale Quantifizierung des myokardialen
Remodeling bei Myokardinfarkt mittels MRT**

-Ein translationaler Ansatz-

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Birgit Manuela Krautz

aus Bühl

München 2014

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Manfred Stangassinger

Korreferent/en: Priv.-Dozent Dr. Gerhard Wess

Tag der Promotion: 12.Juli 2014

Für meine Familie

"Die meisten Krankheiten haben ihre Ursache in der Entfernung des
Menschen von der Natur."

Sebastian Anton Kneipp (1821-1897)

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|-------------|--|-----------|
| I. | EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG | 1 |
| II. | LITERATURÜBERSICHT | 3 |
| 1. | Akute Myokardschädigung und deren chronische Folgen –Kardiales Remodeling- | 3 |
| 1.1. | Makroskopische und mikroskopische Veränderungen am Herzen | 3 |
| 1.2. | Molekulare Marker der kardialen Dysfunktion..... | 5 |
| 1.2.1. | Brain Natriuretic Peptide (BNP) | 5 |
| 1.2.2. | Das kalziumbindende Protein S100A1 | 6 |
| 2. | Von der Form zur Funktion: Zusammenhang zwischen Herzmuskelarchitektur und Myokardbewegung..... | 8 |
| 2.1. | Faserverlauf und räumliche Bewegung des Herzens | 8 |
| 2.2. | Parametrische Beschreibung der Myokarddeformation | 9 |
| 3. | Messmethoden kardialer Bewegungs- und Verformungsparameter .. | 17 |
| 3.1. | Kardiale Magnetresonanztomographie | 17 |
| 3.1.1. | Physikalische Grundlagen | 17 |
| 3.1.2. | Diagnostik | 18 |
| 3.2. | Myokardiales MR-Tagging: Die Goldstandardmethode..... | 19 |
| 3.3. | 2D Cardiac Performance Analysis MR©: Eine neue Softwareanwendung | 19 |
| 4. | Das Schwein in der kardiovaskulären Forschung..... | 22 |
| 4.1. | Koronaranatomie bei Mensch und Schwein..... | 22 |
| 4.2. | Kollateralgefäße am Herzen..... | 23 |
| III. | MATERIAL UND METHODIK | 25 |
| 1. | Strukturierung der Studie | 25 |
| 2. | Studienteil 1 | 28 |
| 2.1. | Versuchstiere und deren Haltung | 28 |
| 2.2. | Versuchsprotokoll | 28 |
| 2.2.1. | Versuchstag 1: Infarktinduktion..... | 29 |
| 2.2.1.1. | Anästhesie und perioperative Überwachung..... | 29 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.2.1.2. | Basischarakterisierung kardialer Funktionsparameter | 31 |
| 2.2.1.3. | Platzierung der arteriellen und venösen Einführschleusen | 31 |
| 2.2.1.4. | Induktion des LCX-Myokardinfarktes im closed chest Modell..... | 32 |
| 2.2.2. | Versuchstag 4: Bestimmung von hs Troponin T im Plasma..... | 34 |
| 2.2.3. | Versuchstag 56: Kardiale Funktionsanalysen | 34 |
| 2.2.3.1. | Anästhesie und perioperative Überwachung..... | 34 |
| 2.2.3.2. | Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie..... | 35 |
| 2.2.3.2.1. | Vorbereitung und Lagerung | 35 |
| 2.2.3.2.2. | Datenakquisition..... | 36 |
| 2.2.3.2.3. | Datenanalyse | 37 |
| 2.2.4. | Versuchstag 112: Kardiale Funktionsanalysen und Probenentnahme | 45 |
| 2.2.4.1. | Anästhesie und perioperative Überwachung..... | 45 |
| 2.2.4.2. | Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie..... | 45 |
| 2.2.4.3. | Euthanasie und Entnahme der Myokardproben | 45 |
| 2.3. | Materialien und Geräte zur Aufbereitung der Myokardproben | 46 |
| 2.3.1. | Kits und Chemikalien..... | 46 |
| 2.3.2. | Verbrauchsmaterialien | 47 |
| 2.3.3. | Geräte | 47 |
| 2.4. | Genexpressionsanalyse in den Myokardproben mittels rtPCR..... | 48 |
| 2.4.1. | Nukleinsäureextraktion | 48 |
| 2.4.2. | Bestimmung der Konzentration der isolierten RNA..... | 49 |
| 2.4.3. | Reverse Transkription | 49 |
| 2.4.4. | Real-Time Polymerase Chain Reaction (rtPCR)..... | 50 |
| 2.4.4.1. | Grundlagen..... | 50 |
| 2.4.4.2. | Durchführung | 50 |
| 3. | Studienteil 2 | 52 |
| 3.1. | Patientenkollektiv | 52 |
| 3.2. | Studienprotokoll | 52 |
| 3.3. | Kardiale Magnetresonanztomographie | 53 |
| 3.3.1. | Datenakquisition..... | 53 |
| 3.3.2. | Datenanalyse | 54 |
| 3.4. | Validierung der Methode | 55 |
| 3.4.1. | Intraobserver-Variabilität | 55 |
| 3.4.2. | Interobserver-Variabilität..... | 55 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4. | Statistische Datenanalyse..... | 56 |
| 4.1. | Studienteil 1..... | 56 |
| 4.2. | Studienteil 2..... | 57 |
| IV. | ERGEBNISSE | 59 |
| 1. | Ischämische Kardiomyopathie im humanrelevanten Schweinmodell | 59 |
| 1.1. | Hintergrund | 59 |
| 1.2. | Basischarakterisierung vor Infarktinduktion..... | 59 |
| 1.3. | Anzeichen des akuten Infarktgeschehens..... | 60 |
| 1.4. | Abschätzung der Infarktgröße anhand des hs Troponin T | 60 |
| 1.5. | Bestimmung der Infarktgröße mittels CE-CMR..... | 61 |
| 1.6. | Ventrikeldilatation und kompensatorische Hypertrophie | 62 |
| 1.7. | Linksventrikuläre Funktion nach Myokardschädigung..... | 63 |
| 1.8. | Globale Deformationsanalyse | 65 |
| 1.8.1. | Globale Strain- und Strain rate-Werte..... | 65 |
| 1.8.2. | Zur Bedeutung globaler Strain- und Strain rate-Werte für die Detektion morphologischer und funktioneller Veränderungen | 67 |
| 1.8.2.1. | Korrelation mit der globalen Infarktgröße | 67 |
| 1.8.2.2. | Korrelation mit der Ejektionsfraktion (EF)..... | 68 |
| 1.9. | Regionale Deformationsanalyse..... | 69 |
| 1.10. | Segmentale Deformationsanalyse | 72 |
| 1.10.1. | Strain und Strain rate als Detektoren der Infarktdimension..... | 72 |
| 1.10.1.1. | Transmurale vs. Nicht-transmurale Infarktausdehnung..... | 72 |
| 1.10.1.2. | Zusammenhang zwischen segmentaler Deformation und Myokardschädigung..... | 74 |
| 1.11. | Lokalisation der Auswirkungen des kardialen Remodeling auf molekularer Ebene..... | 74 |
| 2. | Klinische Studie an STEMI-Patienten | 77 |
| 2.1. | Hintergrund | 77 |
| 2.2. | Abschätzung der Infarktgröße anhand der Konzentration des kardialen Troponin T im Blutplasma | 77 |
| 2.3. | Bestimmung der Infarktgröße mittels CE-CMR..... | 78 |
| 2.4. | Ventrikeldilatation und kompensatorische Hypertrophie | 79 |
| 2.5. | Charakterisierung der linksventrikulären Pumpfunktion | 80 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 2.6. | Globale Deformationsanalyse | 81 |
| 2.6.1. | Globale Strain- und Strain rate-Werte im Endo- und Epikard | 81 |
| 2.6.2. | Zur Bedeutung globaler Strain- und Strain rate-Werte als Indikatoren der Infarktgröße | 84 |
| 2.6.2.1. | Linearer Zusammenhang zwischen Deformationsparametern und der Infarktgröße | 84 |
| 2.6.2.2. | Globale Deformationsparameter als Prädiktoren der finalen Infarktgröße bei STEMI-Patienten | 85 |
| 2.7. | Regionale Deformationsanalyse | 86 |
| 2.7.1. | Circumferentieller Strain | 87 |
| 2.7.2. | Longitudinaler Strain | 89 |
| 2.8. | Segmentale Deformationsanalyse | 91 |
| 2.8.1. | Entwicklung der Deformation in Abhängigkeit vom Schweregrad der Myokardschädigung | 92 |
| 2.9. | Validierung der 2D Cardiac Performance Analysis MR© | 93 |
| 2.9.1. | Intraobserver-Variabilität | 93 |
| 2.9.2. | Interobserver-Variabilität | 93 |
| V. | DISKUSSION | 94 |
| 1. | Zur Eignung des Tiermodelles und der Patientenpopulation | 95 |
| 1.1. | Das Schwein als Modell der ischämischen Kardiomyopathie | 95 |
| 1.2. | Auswahl der Patientenkohorte | 96 |
| 1.3. | Untersuchungszeitpunkte zum Infarktgeschehen | 96 |
| 2. | Bestimmung der Infarktgröße | 98 |
| 3. | Untersuchungen der Herzmorphologie und -funktion | 100 |
| 3.1. | Standardparameter | 100 |
| 3.2. | Deformationsparameter | 101 |
| 3.2.1. | Globale Analyse | 101 |
| 3.2.2. | Regionale Analyse | 104 |
| 3.2.3. | Segmentale Analyse | 106 |
| 3.2.4. | Regionale Genexpression kardialer Marker | 107 |
| 3.2.5. | Validierung der 2D Cardiac Performance Analysis MR© | 109 |
| 4. | Interaktionen zwischen den Studienteilen | 111 |
| 5. | Limitationen | 113 |

| | | |
|--------------|---|------------|
| 5.1. | Limitationen des tierexperimentellen Studienteils | 113 |
| 5.2. | Limitationen der Versuchsdurchführung | 113 |
| 5.3. | Limitationen der Software | 114 |
| 6. | Ausblick..... | 115 |
| VI. | ZUSAMMENFASSUNG | 116 |
| VII. | SUMMARY..... | 118 |
| VIII. | LITERATURVERZEICHNIS | 120 |
| IX. | ANHANG | 131 |
| X. | DANKSAGUNG | 139 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|------------|--|
| AVC | Aortic valve closure/ Aortenklappenschluss |
| AV-Klappen | Atrioventrikularklappen |
| BNP | Brain Natriuretic Peptide/ Natriuretisches Peptid Typ B |
| BSA | Body Surface Area/ Körperoberfläche |
| cDNA | complementary DNA/ komplementäre DNS |
| CE-CMR | Contrast enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging/ kontrastverstärkte kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie |
| CMR | Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie |
| CS | Circumferentieller Strain |
| CSR | Circumferentielle Strain rate |
| cTnT | Cardiac Troponin T/ kardiales Troponin T |
| DEPC | Diethylpyrocarbonat (Ester der Pyrokohlensäure) |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| EDD | Enddiastolischer Diameter |
| EDV | Enddiastolisches Volumen |
| EDVI | Enddiastolischer Volumenindex (EDV/BSA) |
| EF | Ejektionsfraktion/ Auswurffraktion |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EPI | Echo-Planar Imaging/ Echoplanare Bildgebung |
| ESD | Endsystolischer Diameter |
| ESV | Endsystolisches Volumen |
| ESVI | Endsystolischer Volumenindex (ESV/BSA) |
| F | French |
| FS | Fractional Shortening/ Verkürzungsfraktion |
| hsTnT | high sensitivity Troponin T/ hochsensitives kardiales Troponin T |
| IBF | Interfakultäre Biomedizinische Forschungseinrichtung |
| I.E. | Internationale Einheit |
| i.m. | intramuskulär |
| IR | Inversion recovery (MR-Messtechnik) |
| i.v. | intravenös |
| KG | Körpergewicht |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LAD | Left coronary artery/ Ramus interventricularis anterior (paraconalis) |
| LCX | Left circumflex coronary artery/Ramus circumflexus sinister |
| LGE | Late gadolinium enhancement |
| LS | Longitudinaler Strain |
| LSR | Longitudinale Strain rate |

| | |
|---------|--|
| LV | Linker Ventrikel |
| LVMI | Linksventrikulärer Massenindex |
| MI | Myokardinfarkt |
| mRNA | messenger RNA/ Boten-RNA |
| miRNA | MicroRibonukleinsäure |
| mm | Millimeter |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| MR | Magnetresonanz |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MVO | Mitral valve opening/ Öffnung der Mitralklappe |
| nm | Nanometer |
| PEEP | Positive end-expiratory pressure/ positiver endexpiratorischer Druck |
| PV-Loop | Pressure-volume loop/ Druck-Volumen Kurve |
| RCA | Right coronary artery/ Ramus interventricularis posterior (subsinosus) |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| ROI | Region Of Interest |
| SSFP | Steady State Free Precession |
| ssRNA | Single-stranded RNA/ Einzelstrang-RNA |
| STEMI | ST-elevation myocardial infarction/ ST-Hebungsinfarkt |
| SV | Schlagvolumen |
| TE | Time to Echo/ Echozeit |
| TI | Time to Inversion/ Inversionszeit |
| TR | Time to Repetition/Repetitionszeit |
| WMSI | Wall motion score index/ Wandbewegungsindex |

I. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Die linksventrikuläre Dysfunktion und die sich daraus entwickelnde Herzinsuffizienz stellen die gemeinsame Endstrecke zahlreicher kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Eine der Hauptursachen bildet die Koronare Herzkrankheit (KHK), deren akute (Myokardinfarkt) und chronische (Chronisch ischämische Herzkrankheit) Manifestationen mit einer sehr hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate einhergehen. Sowohl durch einen Myokardinfarkt, als auch durch die chronische Belastung des Herzmuskels kommt es zu Veränderungen der Herzstruktur, die als kardiales Remodeling bezeichnet werden (PFEFFER & BRAUNWALD, 1990). Die Ausdünnung der Wand im Infarktgebiet, die kompensatorische Hypertrophie der nicht vom Infarkt betroffenen Wandareale, sowie die sekundäre Dilatation der Kammer sind das Ergebnis des Remodelingprozesses (CLASSEN et al., 2009). Das Ausmaß dieser Umstrukturierungen hat erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität sowie auf das Überleben der Betroffenen. Die Sterberate liegt bei großen Infarkten mit ausgeprägter linksventrikulärer Dilatation jährlich bei 15 – 17 %, bei kleinen bis mittleren Infarktgrößen bei 3 – 7 % (MATTER et al., 1997).

Die komplexen Hintergründe des kardialen Remodeling sind nicht hinreichend geklärt, was eine frühe Vorhersage bezüglich der Dimension auftretender Veränderungen erschwert. Neben der globalen Ventrikelgeometrie und -funktion rückt vor allem die Beurteilung der regionalen Funktion in den Fokus der kardiovaskulären Diagnostik. Dazu stehen heute Anwendungen zur Verfügung, die eine Charakterisierung der Myokardfunktion mittels Deformationsanalyse erlauben. Im Vergleich zu gängigen Parametern stellen die Verformungsparameter sensitivere Marker einer kontraktiven Dysfunktion dar (NEIZEL et al., 2009).

Ziel der Arbeit ist es, die pathophysiologischen Veränderungen nach Myokardinfarkt, in einem translationalen Ansatz, anhand kardialer MR-Parameter im Verlauf zu beurteilen. Der Feature Tracking Algorithmus (2D CPA MR©, TomTec Imaging Systems, Unterschleißheim, BRD) stellt eine neue Softwarelösung dar, die eine Charakterisierung des Kontraktionsverhaltens auf segmentaler Ebene ermöglicht. Zunächst soll, anhand eines Modells der ischämischen Kardiomyopathie nach Myokardinfarkt beim Schwein, die Zweckmäßigkeit der genannten Deformationsanalyse, bei der Erfassung kardialer

Umstrukturierungsprozesse in einer präklinischen Anwendung ohne therapeutische Interventionen, beurteilt werden. Den Mittelpunkt der Untersuchung bildet die Frage, ob sich regionale Deformationsunterschiede in der regionalen Genexpression widerspiegeln.

Um die Relevanz der präklinischen Studie deutlich zu machen, soll der Feature Tracking Algorithmus in einem zweiten Schritt in vergleichbarer Weise in einer klinischen Studie angewendet werden. Die Ermittlung der Deformationsparameter anhand eines Kollektivs von STEMI-Patienten initial und ca. 6 Monate nach Myokardinfarkt soll deren Stellenwert als Prädiktoren für eine linksventrikuläre Dysfunktion bewerten.

Die Deformationsanalyse stellt damit ein Bindeglied zwischen der molekularen Analyse im Tiermodell und dem Verlauf der kontraktilen Funktion nach Myokardinfarkt im klinischen Setting dar.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Akute Myokardschädigung und deren chronische Folgen –Kardiales Remodeling–

1.1. Makroskopische und mikroskopische Veränderungen am Herzen

Akute ischämische Ereignisse am Herzmuskel führen zu Anpassungsvorgängen, die sowohl geschädigte, als auch nicht direkt betroffene Areale erfassen (Abbildung 1). Diese, als kardiales Remodeling bezeichneten Prozesse, sind ausschlaggebend für die Entwicklung der Herzfunktion und damit für die Prognose betroffener Patienten (PFEFFER & BRAUNWALD, 1990). Definiert als genexpressorische, molekulare, zelluläre und interstitielle Veränderungen nach einer Herzmuskelschädigung, die sich klinisch als Modifikation der Grösse, Form und Funktion des Herzens manifestieren, stellt das kardiale Remodeling einen bedeutenden Faktor in der Entwicklung hin zur linksventrikulären Dysfunktion, sowie darüber hinaus, zur chronischen Herzinsuffizienz dar (COHN et al., 2000).

In der frühen Phase nach Myokardinfarkt treten zunächst Veränderungen direkt im Infarktgebiet auf. Noch bevor Fibroblastenproliferation und Kollageneinlagerung auftreten, kommt es zur Ausdünnung und Dilatation der infarzierten Myokardwand, der sogenannten Infarktexpansion (HOCHMAN & BULKLEY, 1982). Schließlich wird, unter Ablauf einer Entzündungsreaktion, nekrotisches Gewebe entfernt und die Infarkt Narbe bildet sich aus. Der Ausfall an funktionsfähigem Gewebe führt zu einer verminderten Auswurfleistung, es bleibt vermehrt Blut im Ventrikel zurück, die Herzkammer dilatiert. Erweiterte Innendurchmesser führen zu einer Zunahme der Wandspannung, die Aktivierung von Dehnungsrezeptoren zu neurohumoraler Aktivierung, charakterisiert durch erhöhte Plasmakonzentrationen von Katecholaminen, natriuretischen Peptiden, Vasopressin, Angiotensin sowie Endothelin. Diese gegenregulatorischen Maßnahmen ermöglichen in erster Linie, über Erhaltung des systemischen Blutdrucks und Verbesserung der Herzleistung durch erhöhte myokardiale Kontraktilität und Volumenexpansion, eine kurzfristige Stabilisierung der Myokardfunktion und der Perfusion vitaler Organe (RICKENBACHER, 2001). Über die direkte Wirkung am Herzen bewirken neurohumorale Systeme eine Veränderung der Genexpression mit Reaktivierung embryonaler Gene.

Hypertrophie assoziierte Gene bewirken die Synthese neuer kontraktile Proteine und die Formation weiterer Sarkomere, es kommt zur Myozytenhypertrophie (COHN et al., 2000). Dem gesteigerten Energiebedarf der Herzmuskelzellen, zur Überwindung der Wandspannung, wird mit Zunahme der Wanddicke begegnet, da die Spannung, bei gleichem Radius, auf eine größere Oberfläche des Herzmuskels verteilt und die Arbeit einer kontraktile Einheit somit reduziert werden kann (CLASSEN et al., 2009). Auch kardiale Fibroblasten und Endothelzellen werden durch die Myokardschädigung in ihrer Funktion beeinflusst. Die vermehrte Kollagensynthese führt zu Fibrose, sowohl in infarzierten, als auch in nicht direkt vom Infarkt betroffenen Regionen, was eine

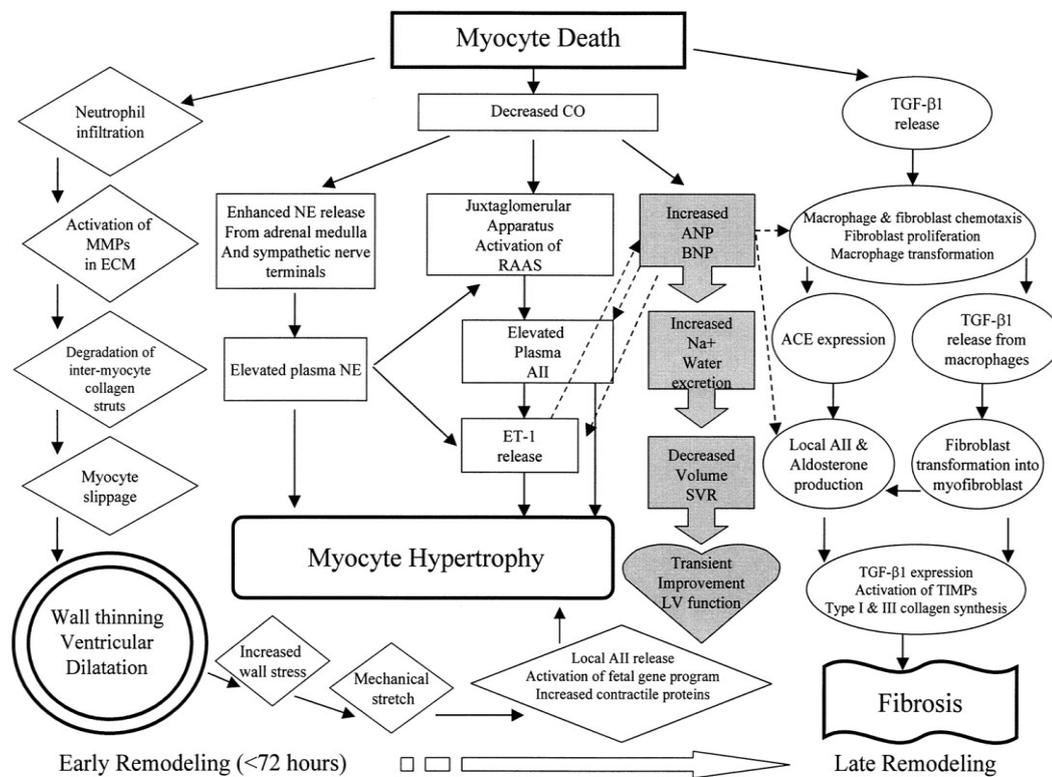


Abbildung 1: Schematische Darstellung des kardialen Remodelingprozesses: ECM: extracellular matrix; RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system; CO: cardiac output; SVR: systemic vascular resistance; LV: left ventricular and AII: angiotensin II. Abbildung aus SUTTON and SHARPE (2000).

gestörte Relaxation, Arrhythmieneigung, sowie die progressive diastolische und systolische Dysfunktion zur Folge hat (THUM et al., 2008). Neben der fortschreitenden Ventrikeldilatation tritt außerdem eine Umorientierung des Muskelfaserverlaufs ein, das Herz orientiert sich von der einst elliptischen zu einer rundlichen Form. Die Fasern verlaufen zirkulär, statt von Herzspitze zur Herzbasis, weshalb keine ausreichende Auswurfleistung erreicht werden kann

(DOENST et al., 2004). Die beschriebenen Vorgänge schaukeln sich gegenseitig auf, das Herz befindet sich in einem Circulus vitiosus.

1.2. Molekulare Marker der kardialen Dysfunktion

1.2.1. Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Im gesunden menschlichen und porcinen Herzen wird BNP, ein Vertreter der Familie der natriuretischen Peptide, vor allem von den Herzmuskelzellen der Vorhöfe synthetisiert (CHRISTOFFERSEN et al., 2002). Kommt es jedoch zu einer Einschränkung der Herzfunktion infolge einer Myokardschädigung, so wird die Genexpression im linken Ventrikel, als Reaktion auf mechanische (Wandspannung) und neurohumorale Stimulation (Noradrenalin, Angiotensin II) hochreguliert (LUCHNER, 2003). Die biologisch aktive Form des BNP, die sowohl beim Menschen als auch beim Schwein aus 32 Aminosäuren besteht, wird durch Abspaltung aus dem Vorläuferprotein proBNP gebildet (KOUSHOLT, 2012). Daneben entsteht das biologisch inaktive aminoterminal Signalpeptid NT-proBNP, das äquimolar mit BNP sezerniert wird und mit diesem im Blutkreislauf zirkuliert (LUCHNER, 2003).

BNP ist in erster Linie dafür verantwortlich, über periphere Vasodilatation, die Förderung der Diurese und Natriurese und Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine Entlastung des Herzens zu bewirken (KOUSHOLT, 2012). Im Frühstadium nach Myokardinfarkt erfolgt die Aktivierung der BNP-Expression sehr rasch. Im Stadium der chronischen Herzinsuffizienz zeigen Patienten ebenfalls eine erhöhte BNP-mRNA-Expression und damit verbunden erhöhte BNP-Plasmakonzentrationen (YASUE et al., 1994). Ein deutlicher Zusammenhang zwischen der BNP-Plasmakonzentration und dem Grad der Herzinsuffizienz konnte beobachtet werden. Für die BNP-Plasmakonzentration konnte ein Grenzwert von 100 pg/ ml mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 76 % zur Detektion der akuten Herzinsuffizienz ermittelt werden (MAISEL et al., 2002). Für NT-proBNP liegt der empfohlene Grenzwert zum Ausschluss einer linksventrikulären Dysfunktion für Männer bei 93 pg/ ml, für Frauen bei 144 pg/ ml (NIELSEN et al., 2004).

In der Studie von PLEGER et al. (2011) konnte bereits gezeigt werden, dass bei Schweinen nach Infarktinduktion im Ramus circumflexus der linken Koronararterie (LCX) die BNP-mRNA-Expression in der Vorderwand des linken

Ventrikels im Vergleich zu Kontrolltieren signifikant erhöht ist. Ob jedoch regionale Unterschiede in der Genexpression mit variierendem Abstand zum Infarktgeschehen beobachtet werden können ist bisher nicht hinreichend untersucht.

1.2.2. Das kalziumbindende Protein S100A1

S100A1 ist ein Vertreter aus der Familie der S100 Proteine. Diese kalziumbindenden Proteine stellen die größte bekannte Subgruppe innerhalb der Superfamilie der kalziumbindenden EF-Hand Proteine dar (DONATO, 2001). S100A1 ist ein Dimer, das sich aus zwei identischen Monomeren mit jeweils 94 Aminosäuren zusammensetzt und zwei Ca^{2+} -Bindungsstellen aufweist (WRIGHT et al., 2005) (Abbildung 2).

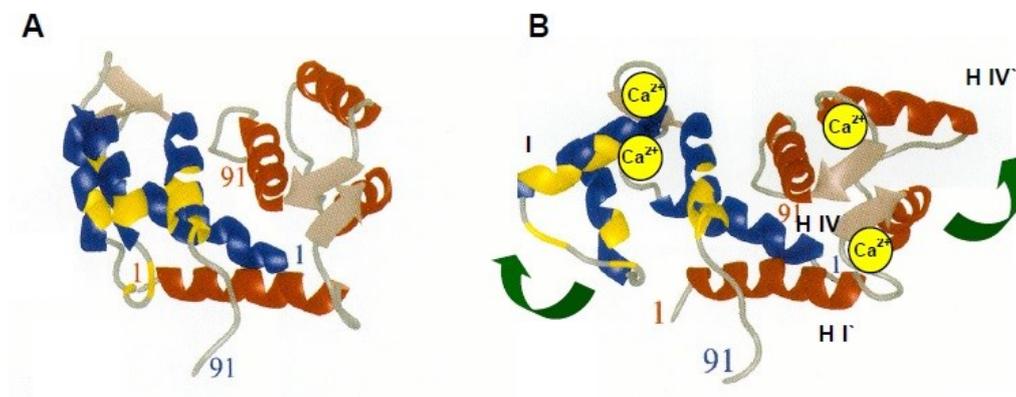


Abbildung 2: Dreidimensionale Struktur des kalziumbindenden Proteins S100A1 (aus WANG et al. (2001)): (A) Zwei homologe Untereinheiten (blau und orange) bilden je ein antiparalleles, kompaktes Homodimer. Jede Untereinheit verfügt über zwei EF-Hände, die durch eine Scharnierregion getrennt sind. Die kalziumbindenden Loops der EF-Hände sind durch braune Pfeile markiert. (B) verdeutlicht die Konformationsänderung des Dimers nach Kalziumbindung. Deutlich ist die Auswärtsbewegung der Helix IV und I zu erkennen (grüne Pfeile), die die hydrophoben Epitope des Moleküls freilegen.

Der Kalziumstoffwechsel spielt die zentrale Rolle bei der Kontraktion und Relaxation des Herzens. Während der Systole kommt es zum Einstrom von extrazellulärem Ca^{2+} in die Zelle über die Dihydropyridin-Rezeptoren (spannungsabhängige L-Typ-Kalziumkanäle). Das aus dem T-System eingeströmte Kalzium triggert den weiteren Ca^{2+} -Einstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum über den Ryanodinrezeptor 2. Die elektromechanische Kopplung führt, vermittelt über die Bindung von Ca^{2+} an Troponin, zur Kontraktion der Aktin- und Myosinfilamente. Während der Diastole steht die aktive Wiederaufnahme der Kalziumionen über die SR Ca^{2+} -ATPase in das sarkoplasmatische Retikulum im Vordergrund. Der dadurch

abgesenkte Ca^{2+} -Spiegel in den Myokardzellen und die nachfolgende Dissoziation von Ca^{2+} vom Troponin ist der Auslöser der Relaxation. S100A1 kontrolliert sowohl den Einstrom von sarkoplasmatischem Kalzium in die Herzmuskelzelle, als auch dessen Wiederaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum. Dadurch wird nicht nur die Schlagkraft des Herzens erhöht, sondern auch die Erregbarkeit des Herzens stabilisiert und die Energieproduktion an eine gesteigerte Herzleistung angepasst (PLEGER et al., 2011). Die Expressionsmuster des Proteins weisen im adulten Herzen räumliche Unterschiede innerhalb des Herzmuskels auf, wobei die höchsten mRNA- und Proteinkonzentrationen im linken Ventrikel zu finden sind (REMPPIS et al., 1996). Die Expression von S100A1 verändert sich im Rahmen der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit vom jeweiligen Stadium. Während im Stadium der kompensierten Hypertrophie eine erhöhte Proteinexpression zu beobachten ist (EHLERMANN et al., 2000), findet sich im Rahmen der terminalen Herzinsuffizienz eine deutlich verminderte Expression von S100A1 (REMPPIS et al., 1996). Der Mangel an S100A1 ist mitverantwortlich für den fortschreitenden Verlust der Herzkraft, die erhöhte Anfälligkeit für Rhythmusstörungen sowie den Energiemangel im erkrankten Herzmuskel (MOST et al., 2007).

2. Von der Form zur Funktion: Zusammenhang zwischen Herzmuskelarchitektur und Myokardbewegung

2.1. Faserverlauf und räumliche Bewegung des Herzens

Die Muskulatur der Herzkammerwände lässt einen dreischichtigen Aufbau erkennen, wobei in allen drei Lagen dieselben Muskelfasern vertreten sind, die unter wechselnder Verlaufsrichtung aus einer Schicht in die andere überwechseln. Ausgehend vom Herzskelett verlaufen die subepikardialen Faserbündel in einer linksgewundenen Helix zur Herzspitze, um am Herzwirbel in die Tiefe zu treten. Von diesem Punkt aus ziehen die subendokardial gelegenen Muskelfasern in einer rechtsgewundenen Helix, unter Ausbildung der Trabeculae carneae und der Musculi papillares zurück zur Herzbasis (Abbildung 3). Aus der subepikardialen Schicht zweigen, schon vor Erreichen der Herzspitze, Muskelfaserbündel ab, die in die Tiefe ziehen und die Mittelschicht der Herzkammerwände bilden. Oberflächliche Fasern dieser Schicht umkreisen beide Ventrikel in Spiraltouren, während die tiefer gelegenen Faserbündel jeweils nur eine Kammer umschließen,

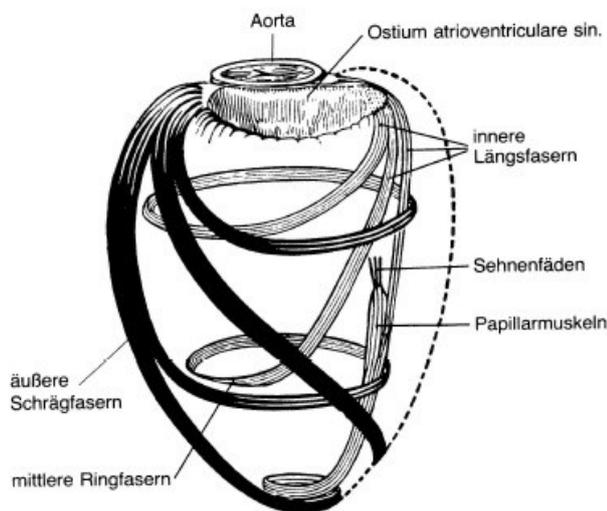
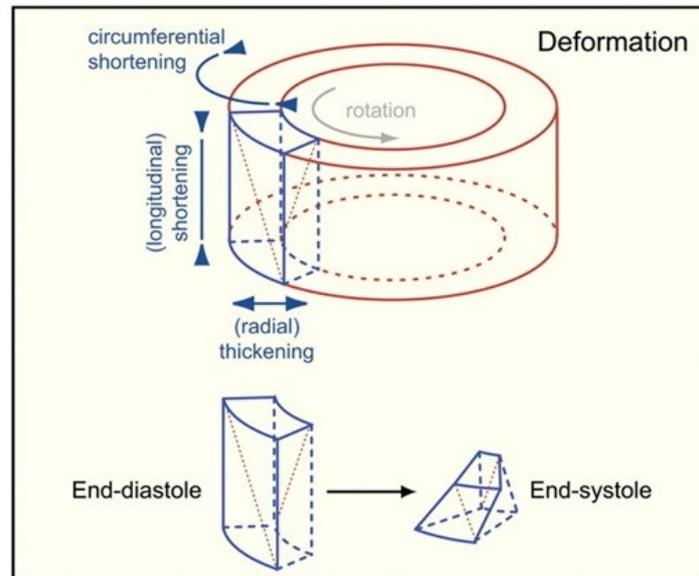


Abbildung 3:
Schematische
Darstellung des
Herzmuskelaspekts
(nach THEWS et al.
(1982)).

um letztendlich im Bereich der Längsfurchen in das Septum überzutreten. Die mittlere Ringmuskelschicht wird als Triebwerk des Herzens bezeichnet (NICKEL et al., 1984). Die Faserzüge innerhalb des Myokards weisen somit sich überkreuzende Orientierungen auf, wodurch Verformungen des Herzmuskels in drei Raumrichtungen ermöglicht werden. Während sich die Muskelfasern in longitudinaler und circumferentieller Richtung in der Systole verkürzen, kommt es, aufgrund der Volumenkonstanz, zu einer Verdickung der Fasern in radialer

Richtung und damit zu einer Wanddickenzunahme (GREENBAUM et al., 1981; RADEMAKERS et al., 1994; MACGOWAN et al., 1997). Die doppelhelikale Ausrichtung der Myokardfasern ist dafür verantwortlich, dass zusätzlich eine Rotationskomponente um die Längsachse des Ventrikels, mit gegensätzlicher Orientierung von Apex und Basis auftritt (Abbildung 4). Dadurch wird sowohl die

Abbildung 4:
Hauptkomponenten der kardialen Kontraktionsverformung (BIJNENS et al., 2009).



Bewegung der Herzbasis in Richtung Herzspitze, als auch die Reduktion des Kammerquerschnitts induziert. Ein Ungleichgewicht der Kontraktion zwischen rechts- und linksdrehenden Faserbündeln ist dafür verantwortlich, dass die Rotationskomponente am Endokard stärker ausgeprägt ist als am Epikard (BURNS et al., 2008). Im Zuge einer regulär ablaufenden kardialen Aktivität kontrahieren alle Faseranteile, wobei die Kontraktion der longitudinalen Faserzüge geringfügig früher einsetzt und der Ventrikel dadurch kurzzeitig eine rundere Form annimmt, um nach Kontraktion der circumferentiellen Fasern wieder zu einer zylindrischen Form zurückzukehren (NIKITIN & WITTE, 2004). In der folgenden Diastole laufen die zur Systole entgegengesetzten Vorgänge ab.

2.2. Parametrische Beschreibung der Myokarddeformation

Zur Beschreibung der komplexen Vorgänge während der Kontraktion und Relaxation des Herzens stehen unterschiedliche physikalische Größen zur Verfügung. Kardiale Bewegungsparameter wie die Gewebeverschiebung (Displacement) und die Gewebegeschwindigkeit (Tissue velocity) spiegeln die Ortsänderung eines beliebigen Punktes im Myokard, in Relation zu einem festen Bezugspunkt und deren Geschwindigkeit wider. Beide Parameter weisen jedoch,

aufgrund der Fixierung des Apex, einen deutlichen Gradienten von der Herzbasis zur -spitze auf. Außerdem werden die Bewegungsparameter eines Myokardsegmentes von der Globalbewegung des Herzens, sowie von der

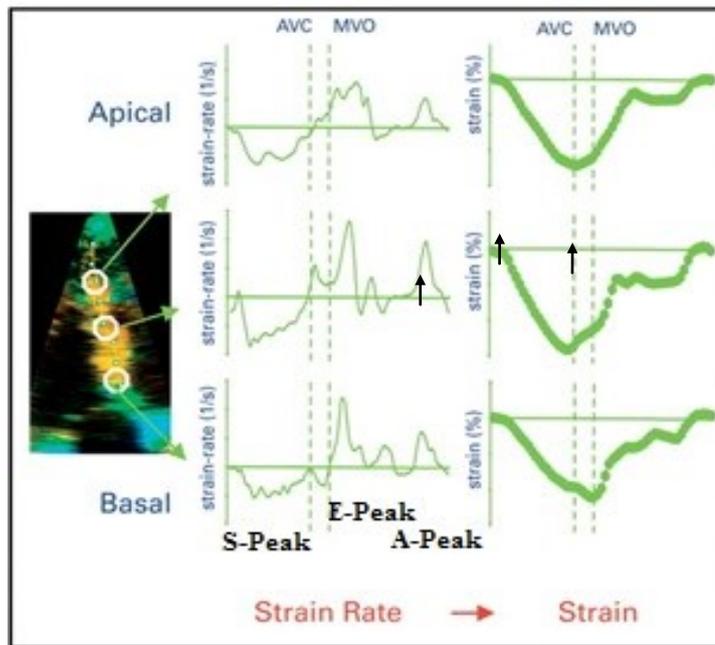


Abbildung 5: Charakteristischer Kurvenverlauf der Deformationsparameter Strain rate und Strain während eines Herzzyklus in drei Ebenen der myokardialen Wand von apikal nach basal (aus BIJNENS et al. (2009)).

Bewegung benachbarter Segmente beeinflusst (Tethering), weshalb auch akinetische Segmente eine Bewegung, jedoch ohne Deformation aufweisen können (STØYLEN, 2013). Um diese Limitationen zu umgehen werden die Parameter der kardialen Deformation, Strain und Strain rate herangezogen, mit deren Hilfe regionale Verformungen während der Herzaktion beurteilt werden können. Die Deformation des gesunden Myokards ist von der Basis bis zum Apex nahezu homogen (Abbildung 5) und damit für die Detektion einer regionalen Dysfunktion zweckmäßiger als die Bewegungsparameter (BIJNENS et al., 2009).

2.2.1. Strain

Bereits in den frühen Siebzigerjahren wurde der Strain zur Beurteilung der myokardialen Deformation beschrieben und genutzt (MIRSKY & PARMLEY, 1973). Die Verformung eines elastischen Objektes kann entweder als Längenänderung ΔL in Relation zur Ausgangslänge L_0 beschrieben werden, was als Lagrangian Strain bezeichnet wird (Abbildung 6), oder aber die Längenänderung ΔL wird bei jeder Messung im Verhältnis zu der zuletzt gemessenen Länge betrachtet und damit als Natural oder Eulerian Strain definiert.

In der Magnetresonanztomographie wird der Lagrangian Strain gemessen. Veranschaulicht als relative Abstandsänderung zweier Punkte zueinander, beschreibt der Strain eine dimensionslose Größe, die in Prozent angegeben wird.

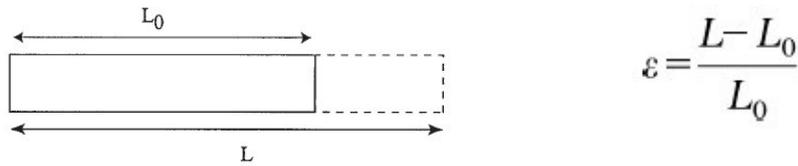


Abbildung 6: Darstellung des Parameters Strain als Verformung eines Objektes in Relation zu seiner Ausgangslänge und dessen mathematische Berechnung: ϵ : Strain, L : Länge des Objektes nach Verformung, L_0 : Ausgangslänge des Objektes (D'HOOGHE et al., 2000).

Die Verkürzung eines Objektes wird durch einen negativen Wert ausgedrückt, während eine Verlängerung durch einen positiven Wert repräsentiert wird. In einem dreidimensionalen Objekt können Längenänderungen entlang der drei Raumrichtungen (X-, Y- und Z-Achse) beschrieben werden, die sogenannten Normal Strains. Zusätzlich treten Distorsionen auf, relative Lageänderungen der Objektgrenzen zueinander (entlang der XY-, XZ-, YX-, YZ-, ZX- und ZY-Achse) die als Shear Strains bezeichnet werden. Zur Charakterisierung der Herzfunktion werden die drei Normal Strains als Deformationen entlang der drei Richtungen eines Koordinatensystems beschrieben. Das lokale Herzkoordinatensystem hat

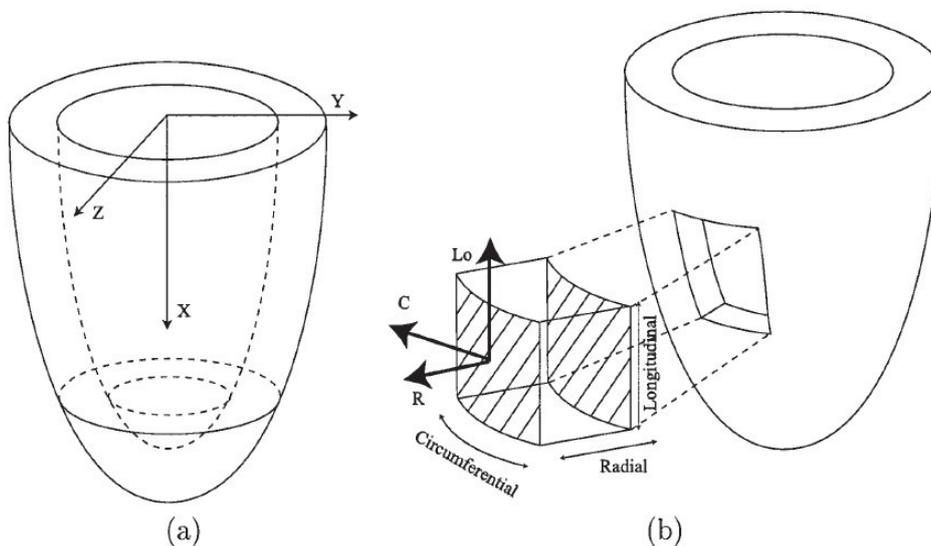


Abbildung 7: Koordinatensysteme zur Beschreibung der Herzbewegung: (a) Globales kartesisches Koordinatensystem und (b) Lokales Herzkoordinatensystem (D'HOOGHE et al., 2000).

sich in diesem Fall gegenüber dem globalen kartesischen Koordinatensystem als praktikabler erwiesen, da die Bewegungsrichtungen, die das Myokard vollzieht direkt als Koordinatenrichtungen verwendet werden (Abbildung 7). Aufgrund der

Volumenkonstanz eines elastischen Objektes wird die Verlängerung des Objektes in einer Raumrichtung durch die Verkürzung in die übrigen beiden Raumrichtungen ausgeglichen (Abbildung 8). Die radiale Bewegung erfolgt senkrecht zum Epikard, wobei der Bewegungsvektor in das Ventrikellumen hinein, oder aus diesem hinaus zeigt. Senkrecht zur radialen Bewegungsachse

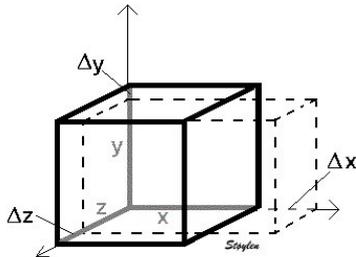


Abbildung 8: Adaptive Veränderungen der Strains in drei Raumrichtungen (STØYLEN, 2013).

erstreckt sich die longitudinale Bewegungsachse, in der der Bewegungsvektor von der Herzspitze in Richtung -basis verläuft. Der circumferentielle Bewegungsvektor schließlich verläuft senkrecht zu den beiden vorher genannten Vektoren, tangential zur Herzoberfläche (D'HOOGE et al., 2000) (Abbildung 7). Der charakteristische Kurvenverlauf des radialen Strain weist einen positiven Peak in der Systole auf, was der Verdickung der Myokardwand entspricht. Demgegenüber zeigen sowohl der longitudinale als auch der circumferentielle

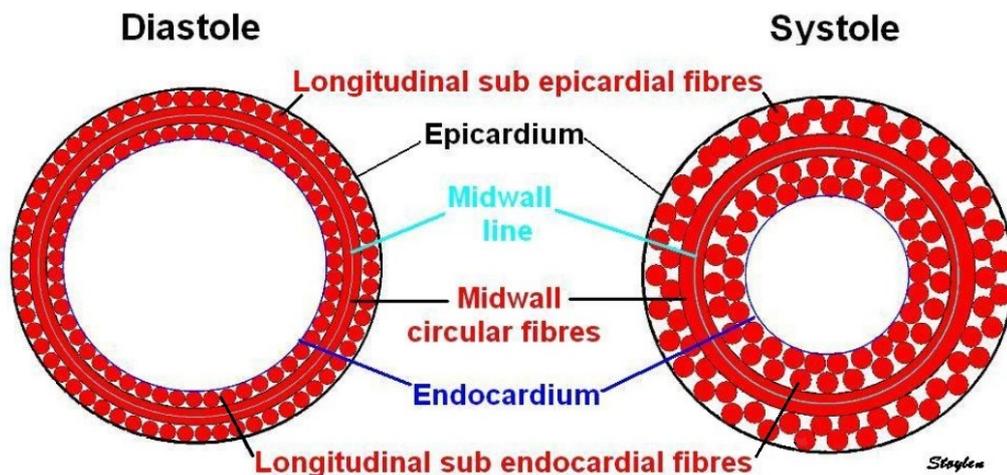


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Faserorientierung im Myokard bei Diastole und bei Systole. Die Verdickung der einzelnen Fasern und die damit verbundene Wanddickenzunahmen in der Systole werden deutlich (STØYLEN, 2013).

Strain einen einphasigen Kurvenverlauf mit negativem Peak. Der Herzmuskel verkürzt sich in der Systole bis zu einem Maximum (S-Peak) und kehrt in der Diastole zu seinem Ursprungswert zurück, die Strain-Kurve erreicht die Nulllinie wieder. Der longitudinale Strain (LS) repräsentiert die Verkürzung des Myokards

von der Herzbasis bis zum Apex, der circumferentielle Strain (CS) beschreibt die Abnahme des Umfangs während der Anspannungsphase, zum einen bedingt durch die Kontraktion der zirkulären Fasern, vor allem aber durch die Verdickung der subepikardialen und subendokardialen longitudinalen Fasern, die die Verschiebung der mittleren, sowie der inneren Kontur ins Zentrum der Kammer bedingen (Abbildung 9). Der Betrag dieses Strain-Wertes ist abhängig vom Bestimmungsort. Während sich der Umfang der epikardialen Kontur in der Systole kaum verändert, wird dessen Abnahme über die Wandmitte, hin zum Endokard zunehmend größer. Der epikardiale circumferentielle Strain ist damit von seinem Betrag her erkennbar geringer als der endokardiale Strain (STØYLEN, 2013).

2.2.2. Strain rate

Die Strain rate beschreibt die Geschwindigkeit, mit der die Verformung eines Objektes stattfindet und besitzt die Einheit [1/s]. Sie entspricht der Ableitung des Strain über die Zeit (D'HOOGHE et al., 2000).

$$SR = \frac{\Delta \varepsilon}{\Delta t}$$

$$\frac{dL}{dT * L(t)} = \frac{L'(t)}{L(t)} = SR = \dot{\varepsilon}(t)$$

Die Strain rate-Kurve gibt die Steigung der Strain-Kurve an. Der charakteristische Kurvenverlauf der Strain rate ist dreiphasig. Aus Abbildung 5 ist ersichtlich, dass in der Systole ein S-Peak, in der Diastole ein frühdiastolischer E und ein spätdiastolischer A-Peak auftreten.

2.3. Auswirkungen einer Herzmuskelschädigung auf den Bewegungsablauf

Ein Myokardinfarkt kann zu einer Schädigung führen, die nur einen Teil, oder aber die gesamte Breite der Myokardwand erfasst. Im Falle einer nicht-transmuralem Schädigung der Myokardwand sind sowohl der epikardiale, als auch der mittmyokardiale circumferentielle Strain nur unwesentlich verändert, da sich die epikardial gelegenen longitudinalen Fasern, sowie die circumferentiellen Fasern ungehindert kontrahieren. Der endokardiale circumferentielle Strain ist jedoch vermindert, da eine zusätzliche Wanddickenzunahme durch die

Kontraktion der endokardial gelegenen longitudinalen Fasern ausbleibt und der endokardiale Umfang somit nur eine verminderte Reduktion erfährt. Liegt dagegen eine transmurale Schädigung vor, die mehr als 50 % der Wanddicke erfasst, so kann man statt einer Verdickung der Myokardwand eher eine Dehnung

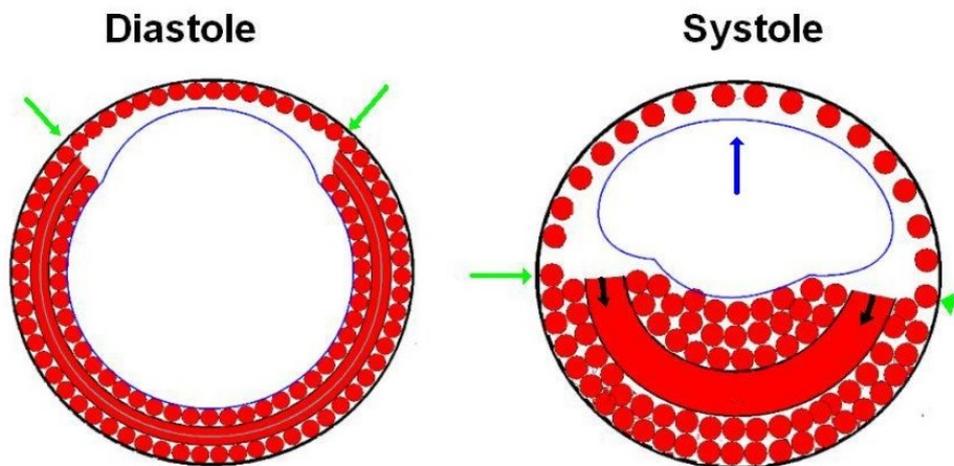


Abbildung 10: Transmurale Schädigung der Myokardwand. Das betroffene Areal weist eine verminderte Kraft auf; die gesunden Areale kontrahieren stärker, es kommt zu einer Dehnung des geschädigten Wandareals (STØYLEN, 2013).

der betroffenen Region beobachten (Abbildung 10). Dies ist auf veränderte Kraftverhältnisse zurückzuführen, die eine verstärkte Kontraktion der gesunden Areale bedingen (STØYLEN, 2013). In diesem Fall zeichnet sich eine deutliche Reduktion aller drei schichtspezifischen circumferentiellen Strain-Werte ab, wobei die größten Veränderungen am Epikard erfasst werden können (BECKER et al., 2009).

Der Verlust der Kontraktionskraft durch eine Ischämie oder durch einen Myokardinfarkt in der longitudinalen Bewegungsrichtung ist abhängig vom Ausmaß sowie von der Lokalisation der Schädigung. Ist die Kontraktilität der

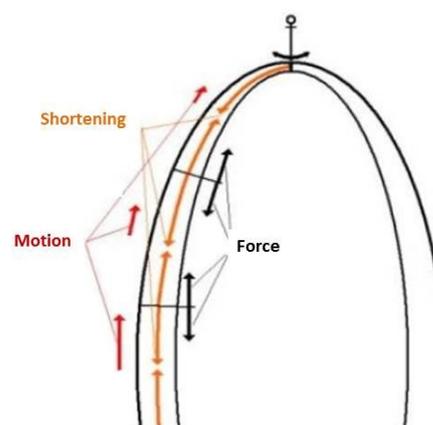


Abbildung 11: Bewegung und Deformation bei einem gesunden Herz: Kraftentwicklung, resultierende Deformation und Globalbewegung in einem gesunden Herz (STØYLEN, 2013).

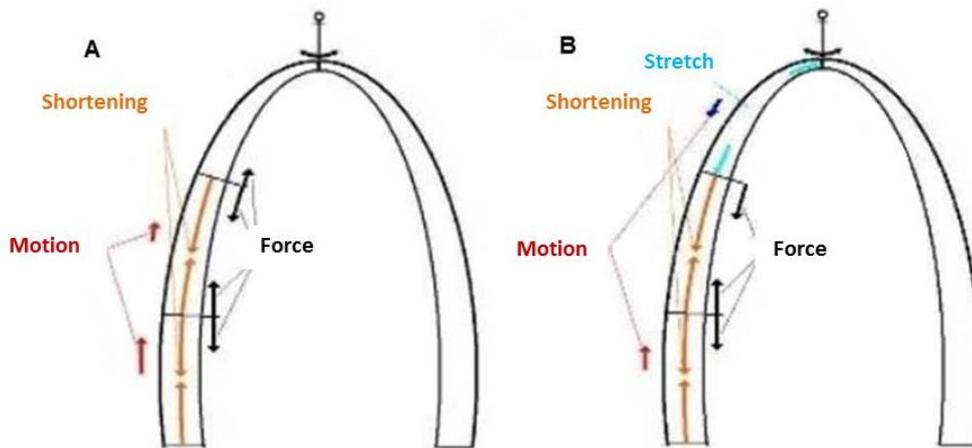


Abbildung 12: Bewegung und Deformation bei einem Herz nach apikalem Infarkt (A, B): (A) Akinesie des apikalen Segments und deren Auswirkung auf die Kraftentwicklung und die Globalbewegung des Herzens. (B) Dyskinesie des apikalen Segments und deren Auswirkung auf die Kraftentwicklung und die Globalbewegung des Herzens (STØYLEN, 2013).

apikalen Segmente eingeschränkt, jedoch nur in einem Maße, dass die Kräfte der anderen Segmente ins Gleichgewicht gebracht werden können, so zeigt sich keine Bewegung der betroffenen Segmente, es liegt eine Akinesie vor (Abbildung 12A). Besteht nur eine geringe Einschränkung der Kontraktilität, so zeigen die betroffenen Segmente eine verminderte Bewegung, sie sind hypokinetisch. Bei einem vollständigen Verlust der Kontraktilität in den apikalen Segmenten tritt,

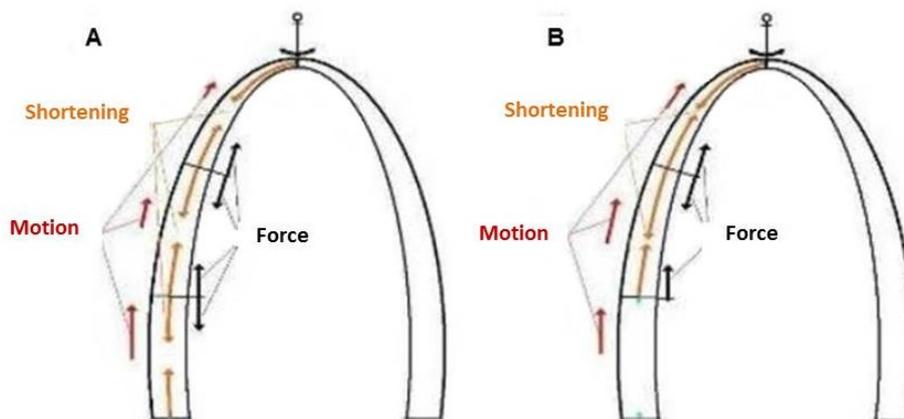


Abbildung 13: Bewegung und Deformation bei einem gesunden Herz (A) und bei basalem Infarkt (B): (A) Kraftentwicklung, resultierende Deformation und Globalbewegung in einem gesunden Herz. (B) Eine Verkürzung kann im geschädigten basalen Segment nicht beobachtet werden, jedoch üben die angrenzenden Segmente eine Kraft aus, die eine Bewegung des basalen Segments in Richtung Apex bewirkt (Tethering). Außerdem zeigen die nicht betroffenen Segmente eine verstärkte Verkürzung (STØYLEN, 2013).

aufgrund der Verankerung des Apex, eine Dehnung auf, die betroffenen Segmente sind dyskinetisch (Abbildung 12B) (STØYLEN, 2013). Während sich die mittventrikulären und basalen Segmente selbst verkürzen, ist jedoch die globale Bewegung der Basis in Richtung Apex, durch den Einfluss der geschädigten

Segmente eingeschränkt. Eine Schädigung im basalen Bereich der Myokardwand hat, im Vergleich zu einem apikalen Defekt, eine geringere Einschränkung der globalen Wandbewegung zur Folge. Die Verkürzung der mittventrikulären und apikalen Segmente führt zu einer Bewegung der basalen Segmente in Richtung Apex, was als Tethering bezeichnet wird (Abbildung 13). Das geschädigte basale Segment übt keine, oder nur eine verminderte Kraft auf die angrenzenden Segmente aus, was sogar zu einer verstärkten Verkürzung derselben führt. Man spricht dann von einer „kompensatorischen Hyperkinesie“ (STØYLEN, 2013).

3. Messmethoden kardialer Bewegungs- und Verformungsparameter

3.1. Kardiale Magnetresonanztomographie

Die kardiale Magnetresonanztomographie stellt ein relativ neues Verfahren in der Untersuchung des kardiovaskulären Systems dar, das aufgrund der technischen Weiterentwicklungen der letzten Jahre stetig an Bedeutung gewinnt. Im Rahmen der Ischämie- und Infarkt Diagnostik stellen vor allem die Funktionsanalyse des Herzens, die Myokardperfusion sowie die Vitalitätsdiagnostik bedeutende Verfahren dar (HAHN et al., 2000).

Die Untersuchung des Herzens mittels MRT erweist sich aufgrund der kontinuierlichen Herz- und Atmungsbewegungen als besondere Herausforderung. Techniken wie die EKG-Triggerung, sowie die Aufnahme mit Atemanhaltetechnik erlauben die Reduktion von Bewegungsartefakten. Das dreidimensionale tomographische Verfahren ermöglicht eine hochaufgelöste Bildgebung in beliebiger Schichtorientierung bei hoher Reproduzierbarkeit. Neben der fehlenden Strahlenbelastung und der äußerst geringen Invasivität stellt vor allem der hohe Weichteilkontrast, der durch den Einsatz gadoliniumhaltiger Kontrastmittel noch gesteigert werden kann, einen wesentlichen Vorteil dieses Messverfahrens dar (HOMBACH et al., 2011).

3.1.1. Physikalische Grundlagen

Die grundlegende Eigenschaft der MRT stellt die Kernspinresonanz dar. Protonen und Neutronen besitzen einen Eigendrehimpuls (Spin), der für die Erzeugung eines magnetischen Moments im Atomkern verantwortlich ist. Beim Einbringen in ein statisches Magnetfeld richtet sich der rotierende Kern entlang des Magnetfeldes aus und beginnt mit einer, von der Feldstärke des Magnetfeldes abhängigen Frequenz (Larmorfrequenz), um die Achse des Magnetfeldes zu präzedieren. Durch Hochfrequenzimpulse wird das Spinsystem angeregt, wodurch die Spins um einen bestimmten Betrag (Flip-Winkel) ausgelenkt werden. Die Spins sind bestrebt, ihren ursprünglichen, energieärmeren Zustand zu erreichen, wodurch Energie frei wird. Die Geschwindigkeit mit der dieser, als Relaxation bezeichnete Vorgang abläuft, ist von den magnetischen Eigenschaften eines Gewebes abhängig. Bei den zwei konkurrierenden Prozessen, die zur Abnahme des Signals führen, handelt es sich zum einen um die Spin-Gitter-Relaxation, in

der die longitudinale Magnetisierung wieder aufgebaut wird und die sich in der T1-Relaxationszeit widerspiegelt, zum anderen um die Spin-Spin-Wechselwirkung, die durch den Verlust der Phasenkohärenz der Spins zu einem Zerfall der transversalen Magnetisierung führt und als T2-Relaxationszeit bezeichnet wird. Bei der Rückkehr der Spins in den Gleichgewichtszustand wird Energie in Form von Radiowellen frei, die mit Hilfe von Empfängerspulen registriert wird. Die Ortskodierung durch Gradientenmagnetfelder in den verschiedenen Raumrichtungen ermöglicht, durch mehrfache Wiederholung der Anregung und Signalauslesung, die Rekonstruktion eines Bildes, das die spezifischen Eigenschaften des betrachteten Gewebes reflektiert (HOMBACH, 2009).

3.1.2. Diagnostik

Die Herzfunktion wird mittels EKG getriggelter Cine-MR-Technik untersucht, durch die Bilder in verschiedenen Phasen des Herzzyklus aufgenommen und als dynamische Information wiedergegeben werden können. Von großer Bedeutung ist die qualitative Beurteilung der linksventrikulären Wandbewegung und somit die Detektion regionaler Wandbewegungsstörungen. Darüber hinaus können mittels semiautomatischer Verfahren die links- und rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, die enddiastolischen und endsystolischen Volumina sowie die Myokardmasse bestimmt werden, wodurch zusätzlich Informationen über die Morphologie des Herzens deutlich werden (HAHN et al., 2000). Mittlerweile erlauben Verfahren wie beispielweise das MR-Tagging auch die quantitative Bewertung regionaler Myokardbewegungen und damit die Ermittlung regionaler Wandbewegungsstörungen.

Besondere Bedeutung in der Charakterisierung eines Myokardinfarktes kommt der späten Kontrastmittelanreicherung zu. Gadoliniumhaltige Kontrastmittel setzen die T1-Relaxationszeit des Gewebes herab. Beeinflusst durch die lokale Perfusionsänderung, in Form eines verzögerten Ein- und Ausstroms, das vergrößerte extrazelluläre Verteilungsvolumen, sowie die Penetration nach Intrazellulär aufgrund einer Schädigung der Zellmembran, ist die erhöhte Kontrastmittelanreicherung dafür verantwortlich, dass avitales Gewebe durch eine höhere Signalintensität von vitalem Gewebe differenziert werden kann. Um die größten Signalintensitätsunterschiede zwischen gesundem Myokard und Narbe zu erzielen, muss die optimale Inversionszeit gewählt werden, das heißt die Zeit, in

der sich das normale Myokard im Nulldurchgang der Transversalmagnetisierung befindet und sich somit schwarz darstellt (MEWTON et al., 2011).

3.2. Myokardiales MR-Tagging: Die Goldstandardmethode

MR-Tagging, als Verfahren zur quantitativen Beurteilung der regionalen Myokardfunktion, wurde erstmals 1988 in einer Studie von ZERHOUNI et al. (1988) beschrieben. Durch die nichtinvasive Markierung eines definierten Myokardareals innerhalb der Kammerwand mit Hilfe senkrecht zur Bildebene generierter Sättigungslinien, kann die Deformierung des Myokards in der Systole, sowie die Rückverlagerung in der Diastole auf segmentaler Ebene beschrieben werden. Geeignete Nachverarbeitungsalgorithmen dienen der Quantifizierung von Kontraktionsabläufen, mit Informationen über die Richtung der maximalen Waddickenzunahme, sowie die circumferentielle Kontraktion (KRAMER et al., 2010).

3.3. 2D Cardiac Performance Analysis MR©: Eine neue Softwareanwendung

Zur Beurteilung der myokardialen Bewegung und Deformation haben sich in den vergangenen Jahren zweidimensionale Verfahren entwickelt, die auf der Verfolgung definierter Merkmale innerhalb einer Bildsequenz beruhen. Ausschlaggebend für diese Entwicklung ist die deutlich verbesserte Bildauflösung, die in der Echokardiographie zur Etablierung eines, im Gegensatz zum Dopplerverfahren, winkelunabhängigen Verfahrens, dem Speckle Tracking beigetragen hat. Dabei ermöglichen reflektierte Ultraschallsignale des Myokards die Erzeugung natürlicher akustischer Marker, deren Verteilung dafür sorgt, dass verschiedene Myokardregionen einzigartige charakteristische Muster aufweisen. Diese werden mit Hilfe des Suchalgorithmus in den aufeinanderfolgenden Bildern detektiert, ihre Position(sänderung) bestimmt und daraus die Myokardbewegung berechnet (BOHS et al., 2000). Die Weiterentwicklung dieser Methode zur Anwendung an MRT-Sequenzen, wird als Feature Tracking bezeichnet. Myokardgrenzen werden in diesem Fall in nur einem Bild manuell eingezeichnet und über den Herzzyklus, von Frame zu Frame, automatisch verfolgt (Abbildung 14). Die Zuverlässigkeit der Methode im Vergleich zu etablierten Verfahren wie dem MR-Tagging, wurde bereits in mehreren Studien gezeigt (HOR et al., 2010; AUGUSTINE et al., 2013). In der Studie von HOR et al. (2010) konnte eine

deutliche Übereinstimmung der systolischen circumferentiellen Strain-Werte aus Messungen mittels MR-Tagging und MR-Feature Tracking an Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne beobachtet werden (Pearson Korrelationskoeffizient = 0,854). Um die Bewegung des Herzmuskels detektieren zu können, müssen initial Merkmale (Features) bestimmt werden, die der Software als

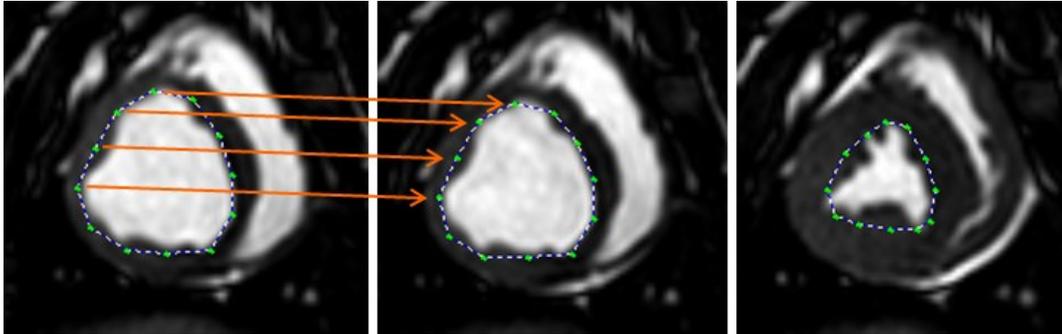


Abbildung 14: Funktionsweise des MR-Feature Tracking. Automatische Verfolgung der manuell eingezeichneten endokardialen Kontur von der Enddiastole zur Endsystole.

Ausgangspunkte zur Verfolgung über die Zeit dienen. Markante Punkte, Helligkeitsunterschiede, unterschiedliche Struktureigenschaften oder Farben können solche Merkmale der Bildinformation darstellen. Die an Endo- und Epikard eingezeichnete Kontur wird in jeweils 48 Punkte mit definierten Koordinaten (x_i/y_i) mit $i = 1 - 48$ unterteilt. Die Bewegung jedes einzelnen dieser Punkte wird erfasst, wobei der Algorithmus ein- und zweidimensionale Bildinformationen nacheinander erfasst und diese, zugunsten höherer Genauigkeit und besserer räumlicher Auflösung, zusammensetzt. Da die Ortsänderung jedes Punktes in zwei Raumrichtungen erfolgt, müssen zur genauen Detektion beide Bewegungskomponenten erfasst werden. Die Bewegung senkrecht zur Myokardkontur wird anhand transmuraler Schnittbilder, analog zum M-Mode im Ultraschall, erfasst. Die Pixel jedes transmuralen Schnittes werden als Spalten auf der vertikalen Achse dargestellt, während die horizontale Achse die aufeinanderfolgenden Bilder und damit die Zeit repräsentiert. Entlang der entstandenen Linie kann die Konturverfolgung ausgeführt werden. In einem weiteren Schritt wird die Bewegung jedes einzelnen Punktes, basierend auf dem Lucas-Kanade Verfahren, berechnet. Ein vordefiniertes Fenster (5×5) wird über das Bild gelegt, in dem zunächst die Helligkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Pixeln bestimmt werden. Im Bereich hoher Kontraste setzt das Programm einen Merkmalspunkt, der bei der Bewegung des Fensters ins nächste Bild verfolgt wird. Daraus können Bewegungsvektoren für jeden der 48

Konturpunkte bestimmt und durch Einbeziehung der Bildrate entsprechend die Geschwindigkeit der betrachteten Bewegung ermittelt werden (HOR et al., 2011). Diese Analyse wird, ausgehend vom ersten Frame, über alle 35 – 40 Herzphasen der zur Auswertung verwendeten Cine-Sequenzen automatisch ausgeführt. Limitationen dieses Verfahrens liegen zum einen in der zeitlichen Auflösung, zum anderen in den Hintergrundverhältnissen.

4. Das Schwein in der kardiovaskulären Forschung

Die Entschlüsselung molekularer und zellulärer Grundlagen in der kardiovaskulären Forschung findet überwiegend an Zellkulturen und Kleintiermodellen statt. Beim Übergang in die klinische Anwendung weisen diese Modelle jedoch Limitationen auf. Charakteristika wie die Herzfrequenz, der Sauerstoffverbrauch, der Anteil an Adrenozeptoren, die Reaktion auf den Verlust regulatorischer Proteine, sowie die Unterschiede in den vorherrschenden Myosinisoformen stellen wesentliche Abweichungen im Vergleich zum Menschen dar. Aus diesem Grund dienen Großtiermodelle, allen voran das Herzinsuffizienzmodell des Schweines, im Bereich der Ischämie- und Infarkt Diagnostik als wertvolles Bindeglied zwischen Grundlagenforschung und klinischer Praxis, da es dem Menschen vor allem im Hinblick auf molekulare Strukturen ähnelt (DIXON & SPINALE, 2009).

4.1. Koronar Anatomie bei Mensch und Schwein

Die Versorgung des Herzmuskels wird durch zwei Koronararterien gewährleistet, die direkt aus der Aorta entspringen (Abbildung 15). Die rechte Koronararterie (Arteria coronaria dextra; engl.: right coronary artery = RCA) zieht beim Schwein, als Ramus circumflexus dexter (engl.: right circumflexus coronary artery = RCX) im rechten Teil des Sulcus coronarius hin zur rechten Längsfurche (Sulcus interventricularis subsinuosus), wo sie als Ramus interventricularis subsinuosus zur Herzspitze zieht (NICKEL et al., 1984). Die rechte Koronararterie beim Menschen geht nach ihrem Verlauf im Sulcus coronarius direkt in den Ramus interventricularis posterior über, der ebenfalls in der rechten Längsfurche (Sulcus interventricularis posterior) zur Herzspitze zieht (WALDEYER et al., 2009). Durch die rechte Koronararterie werden die längsfurchennahen Anteile der rechten und linken Kammerwand, Teile des Kammerseptums sowie die diaphragmalen Segmente des linken Ventrikels versorgt (NICKEL et al., 1984; WALDEYER et al., 2009).

Die linke Koronararterie (Arteria coronaria sinistra; engl.: left coronary artery = LCA) teilt sich in zwei Hauptäste auf. Beim Schwein zieht einer dieser Äste als Ramus interventricularis paraconalis (engl.: left anterior descending coronary artery = LAD) im Sulcus interventricularis paraconalis zur Herzspitze und versorgt die anterolaterale Wand des linken Ventrikels, sowie über Rami

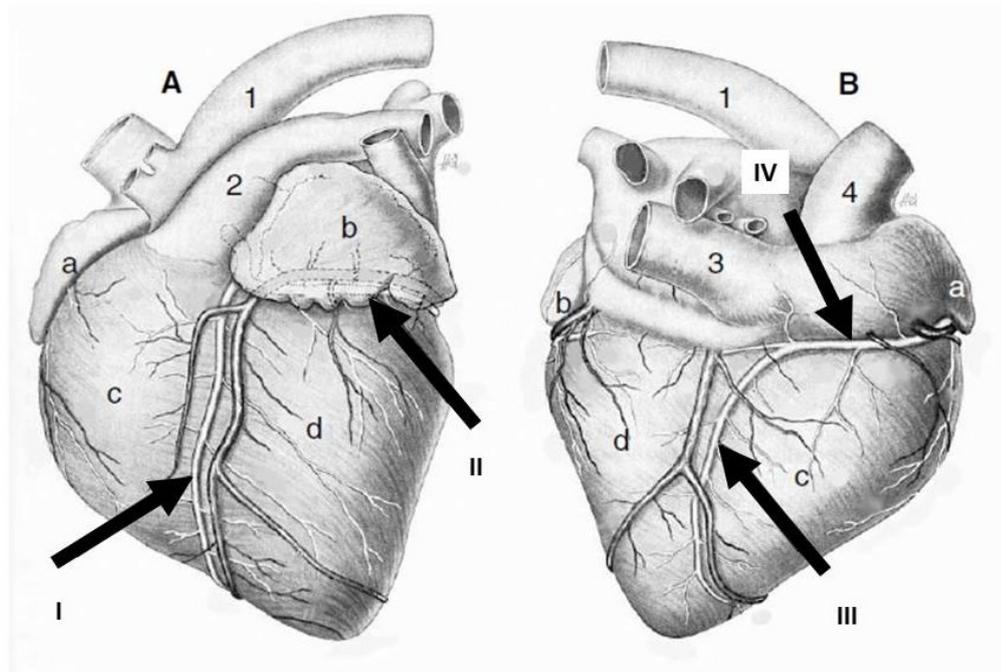


Abbildung 15: (A) Facies auricularis und (B) Facies atrialis eines Schweineherzens: (a) rechtes Herzohr; (b) linkes Herzohr; (c) rechter Ventrikel; (d) linker Ventrikel. (1) Arcus aortae; (2) Truncus pulmonalis; (3) Vena cava caudalis; (4) Vena cava cranialis. (I) Ramus interventricularis paraconalis; (II) Ramus circumflexus der A.coronaria sinistra; (III) Ramus interventricularis subsinuosus; (IV) Ramus circumflexus der A.coronaria dextra (nach (NICKEL et al., 1984).

marginales das Septum interventriculare. Eine Besonderheit beim Schwein stellt die partielle Versorgung der rechten Herzkammer durch die LAD dar (WEAVER et al., 1986). Im Vergleich dazu verläuft dieser Ast beim Mensch als Ramus interventricularis anterior (RIVA; engl.: left anterior descending coronary artery = LAD) im Sulcus interventricularis anterior nach kaudal, zieht um die Herzspitze herum und anastomosiert im Sulcus interventricularis posterior mit dem Ramus interventricularis posterior der rechten Herzkranzarterie (WALDEYER et al., 2009). Der zweite Hauptast verläuft sowohl beim Schwein als auch beim Mensch, vom linken Herzohr verdeckt, als Ramus circumflexus (engl.: left circumflexus coronary artery = LCX) im Sulcus coronarius auf die rechte Herzhälfte, wo er in Form kleiner Marginaläste die laterale, freie Wand des linken Ventrikels versorgt (NICKEL et al., 1984)

4.2. Kollateralgefäße am Herzen

Säugetiere weisen bereits zum Zeitpunkt der Geburt Kollateralgefäße am Herzen auf, die jedoch strukturell und funktionell noch nicht entwickelt sind. Im Falle einer Verengung großer Gefäße aufgrund von Thrombosen, Embolien oder durch

langsames Verschließen durch arteriosklerotische Plaques, können diese Gefäße die Blutversorgung zu ischämischen Regionen übernehmen (ROSKAMM et al., 2004). Ausgelöst durch den erhöhten Druck in Folge der Verengung großer Gefäße, zeigen die präformierten Kollateralen ein gesteigertes Wachstum, sie vergrößern sich. Zusätzlich werden durch die Ischämie und hohe strömungsbedingte Wandscherkräfte Wachstumsfaktoren freigesetzt, die neben dem Wachstum und der Reifung des präformierten Gefäßnetzes auch das Aussprossen neuer Mikrogefäße initiieren (SCHAPER et al., 1988). Die Ausbildung eines solchen Gefäßnetzes variiert zwischen einzelnen Individuen einer Spezies, sowie zwischen verschiedenen Spezies. Im menschlichen Herzen ist ein präformiertes Kollateralnetz nur spärlich ausgebildet. (SCHAPER et al., 1988). Hunde, Meerschweinchen und Katzen haben einen gut ausgebildeten Kollateralkreislauf.

Ratten entwickeln nach Koronarokklusion große, transmurale Infarkte, was für die spärliche Ausbildung eines Kollateralkreislaufs spricht. Aus diesem Grund haben Ratten sich als Modelltiere in der Erforschung der myokardialen Ischämie etabliert (SCHAPER et al., 1988). Der kollaterale Blutfluss in Herzen von Schweinen und Pavianen ist mit weniger als 5 % des transmuralen Blutflusses am geringsten. Schweine bilden außerdem überwiegend subendokardiale Kollateralgefäße aus, was die Ähnlichkeit zum Menschen nochmals erhöht und die Anwendung des Schweines als Ischämiemodell in der kardiologischen Forschung unterstreicht (WHITE & BLOOR, 1981).

III. MATERIAL UND METHODIK

1. Strukturierung der Studie

Die vorliegende Untersuchung lässt sich in zwei Studienteile gliedern. Im Studienteil 1 erfolgte eine umfassende Charakterisierung der linksventrikulären Morphologie und Funktion mittels MRT im Modell der ischämischen Kardiomyopathie nach perkutanem Myokardinfarkt der LCX beim Schwein. MRT-Untersuchungen an insgesamt neun Infarkttieren und sechs Kontrolltieren, jeweils 56 und 112 Tage nach Induktion des Myokardinfarktes dienten, neben der Erhebung gängiger Volumetrie- und Morphologieparameter, in erster Linie dazu, den neuen MR-Feature Tracking Algorithmus auf seine Anwendbarkeit beim Schwein und dessen zusätzlichen Nutzen in der Verlaufsbeschreibung des myokardialen Remodeling zu beurteilen. Mit Hilfe dieser Anwendung war es möglich, anhand standardmäßig aufgenommener Cine-Sequenzen, nicht nur globale Veränderungen nach Myokardschädigung zu erfassen, sondern auch detaillierte Informationen über die regionale Verformung zu bekommen. Eine Aufteilung des Herzmuskels in Regionen, die in unterschiedlicher Relation zum Infarktgeschehen stehen, diente dazu, funktionelle Veränderungen auf regionaler Ebene zu erfassen und diese bezüglich eventueller Genexpressionsunterschiede auf mRNA-Ebene genauer zu untersuchen.

Um den prädiktiven Nutzen der 2D CPA MR[©] in einer entsprechenden klinischen Anwendung zu bewerten, wurden im Studienteil 2, analog zum Schweinmodell, morphologische sowie globale und regionale Funktionsparameter anhand einer größeren Patientenkohorte, bestehend aus 74 STEMI-Patienten initial nach erfolgreich reperfundiertem Myokardinfarkt, sowie etwa 6 Monate später erhoben. Besonderes Augenmerk der ersten MR-Untersuchung lag darauf, die Bedeutung der frühen globalen und regionalen Strain-Analyse für die durch das kardiale Remodeling verursachten Veränderungen 6 Monate nach Infarkt zu beurteilen und damit deren Stellenwert als prognostischen Faktor abzuschätzen. Die erhobenen Werte wurden mit entsprechenden Werten von 20 gesunden Probanden verglichen.

Die simultane Erfassung des Strain in beiden Studienabschnitten stellt die Verbindung zwischen einem ausschließlich im Schweinmodell quantifizierbaren

molekularen Marker und dem Verlauf der kontraktiven Funktion des Herzens und damit der Prognose her. Abbildung 16 veranschaulicht den Ablauf der Studie.

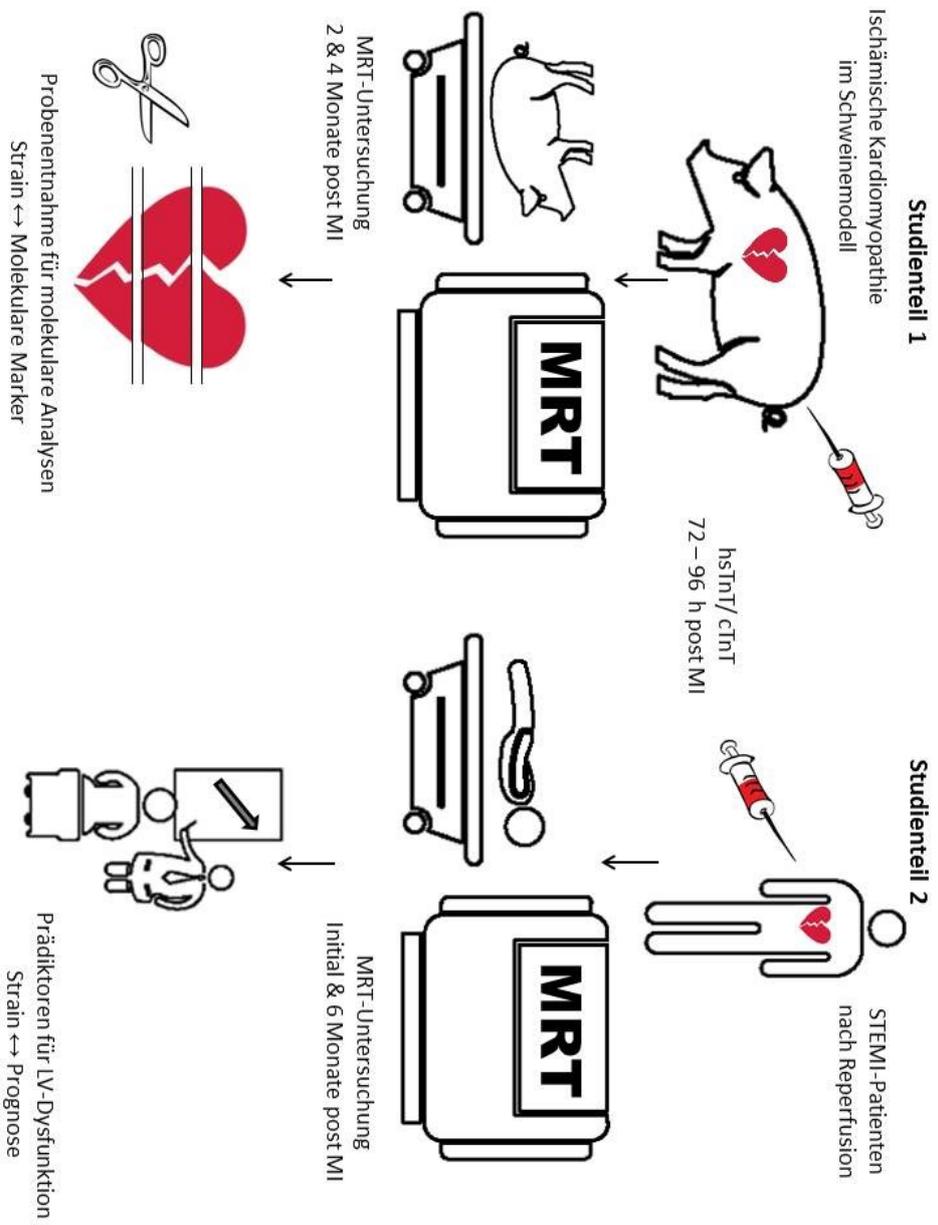


Abbildung 16: Schematische Übersicht zum Ablauf von Studienteil 1 und Studienteil 2

2. Studienteil 1

2.1. Versuchstiere und deren Haltung

Die Untersuchungen im Rahmen des Studienteils 1 wurden an klinisch gesunden Schweinen (n = 25) der Deutschen Landrasse durchgeführt. Die Haltung erfolgte nach den Richtlinien des Deutschen Tierschutzgesetzes. Die Studie wurde von der Landesregierung Baden-Württemberg (AZ 21/09) nach § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes vom 7. Juni 2006 genehmigt.

Die Tiere wurden bereits eine Woche vor Versuchsbeginn in kleineren Gruppen in den Großtierstallungen der Interfakultären Biomedizinischen Forschungseinrichtung (IBF) der Universität Heidelberg eingestellt. Zu diesem Zeitpunkt betrug das durchschnittliche Körpergewicht 31,5 kg. Wasser stand den Tieren zu jeder Zeit ad libitum zur Verfügung. Die Fütterung erfolgte zweimal täglich mit pelletiertem Alleinfutter für Schweine (Kraftfutter für Schweine, Raiffeisen, Kehl, BRD). Über einen Zeitraum von 12 Stunden vor Narkosebeginn wurden die Tiere nüchtern gehalten. Nach den Operationen wurden sie jeweils über ein bis zwei Tage in Einzelboxen eingestellt, wobei Sichtkontakt und Berührungen zwischen den Tieren zu jeder Zeit möglich waren. Nach dieser kurzen Erholungsphase wurden die Tiere wieder in die ursprünglichen Gruppen zusammengeführt. Die unmittelbar nach den Operationen einstreulosen Boxen wurden nach der Erholungsphase mit Stroh eingestreut, sowie mit Spielzeug versehen. Im Stall herrschte ein geregelter Tag-Nacht-Rhythmus (11 Stunden Beleuchtung, 13 Stunden Dunkelheit).

2.2. Versuchsprotokoll

Der Verlauf der Studie wurde in Absprache mit dem Labor für Molekulare und Translationale Kardiologie und in Zusammenarbeit mit der Abteilung der Nicht-invasiven Bildgebung der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg (Abteilung Kardiologie, Angiologie und Pneumologie) ausgearbeitet und, wie in Abbildung 17 gezeigt, zeitlich umgesetzt.

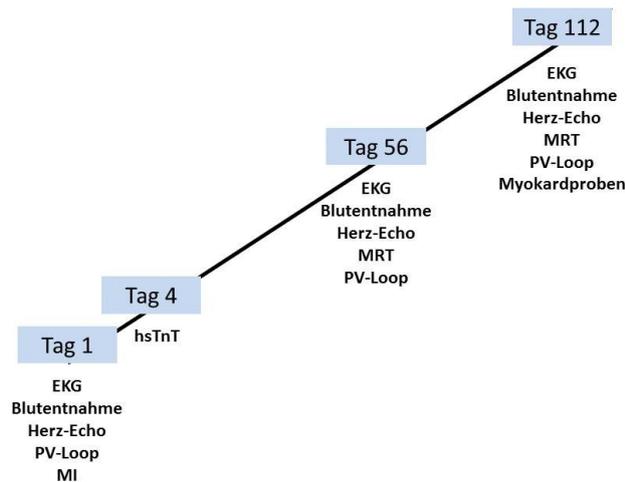


Abbildung 17: Zeitliche Strukturierung des experimentellen Vorgehens im Studienteil 1.

2.2.1. Versuchstag 1: Infarktinduktion

Am ersten Versuchstag wurde, unter Anästhesie, zunächst bei insgesamt 25 Tieren eine Basischarakterisierung der kardialen Funktion durchgeführt. Dazu gehörten die Anfertigung eines 12-Kanal-EKGs, eine Blutentnahme aus der kaudalen Ohrrendvene, die Bestimmung kardialer Funktionsparameter mittels Echokardiographie, sowie die Aufnahme von Druck-Volumen-Kurven. Bei 19 dieser 25 Tiere wurde durch intrakoronare Ballonokklusion, mittels eines PTCA-Ballons, mit anschließender Reperfusion ein perkutaner Myokardinfarkt in der LCX induziert. Bei den übrigen 6 Tieren wurde eine Scheinoperation durchgeführt, was bedeutet, dass alle Interventionen und Untersuchungen durchgeführt, jedoch keine Okklusion der besagten Koronararterie vorgenommen wurde. Sie dienten als Kontrolltiere.

2.2.1.1. Anästhesie und perioperative Überwachung

Die sedative Prämedikation, bestehend aus Azaperon 2 - 4 mg/kg KG (Stresnil, Janssen-Cilag, Neuss, DE), Ketamin 10 - 15 mg/kg KG (Ketamin 10 % beta-pharm, Augsburg, DE), 0,02 mg/kg KG Atropinsulfat (Atropinsulfat, B. Braun, Melsungen, DE) sowie 0,5 mg/kg KG Midazolam (Dormicum®, Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, CH), wurde mittels eines Distanzschlauchs (Heidelberger Verlängerung, Fresenius KABI AG, Bad Homburg, DE) in die Halsmuskulatur appliziert. Sobald seitens der Tiere keine Abwehrreaktion mehr erfolgte, wurde eine Venenverweilkanüle (BD Venflon™ pro Safety, Becton

Dickinson Infusion Therapy AB, Helsingborg, SE) in eine Ohrrendvene gelegt (Abbildung 18 (A)) und zur Vertiefung der Anästhesie weitere 5 - 10 mg/kg KG Midazolam sowie 0,1 mg Fentanyl (Fentanyl-Janssen®, Janssen-Cilag, Neuss, DE) i.v. verabreicht. Im Anschluss wurden die Tiere endotracheal intubiert (Mallinckrodt™ Hi-Lo Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed Murphy Eye, Covidien, Mansfield, USA) (Abbildung 18 (B)). Die Aufrechterhaltung der Narkose

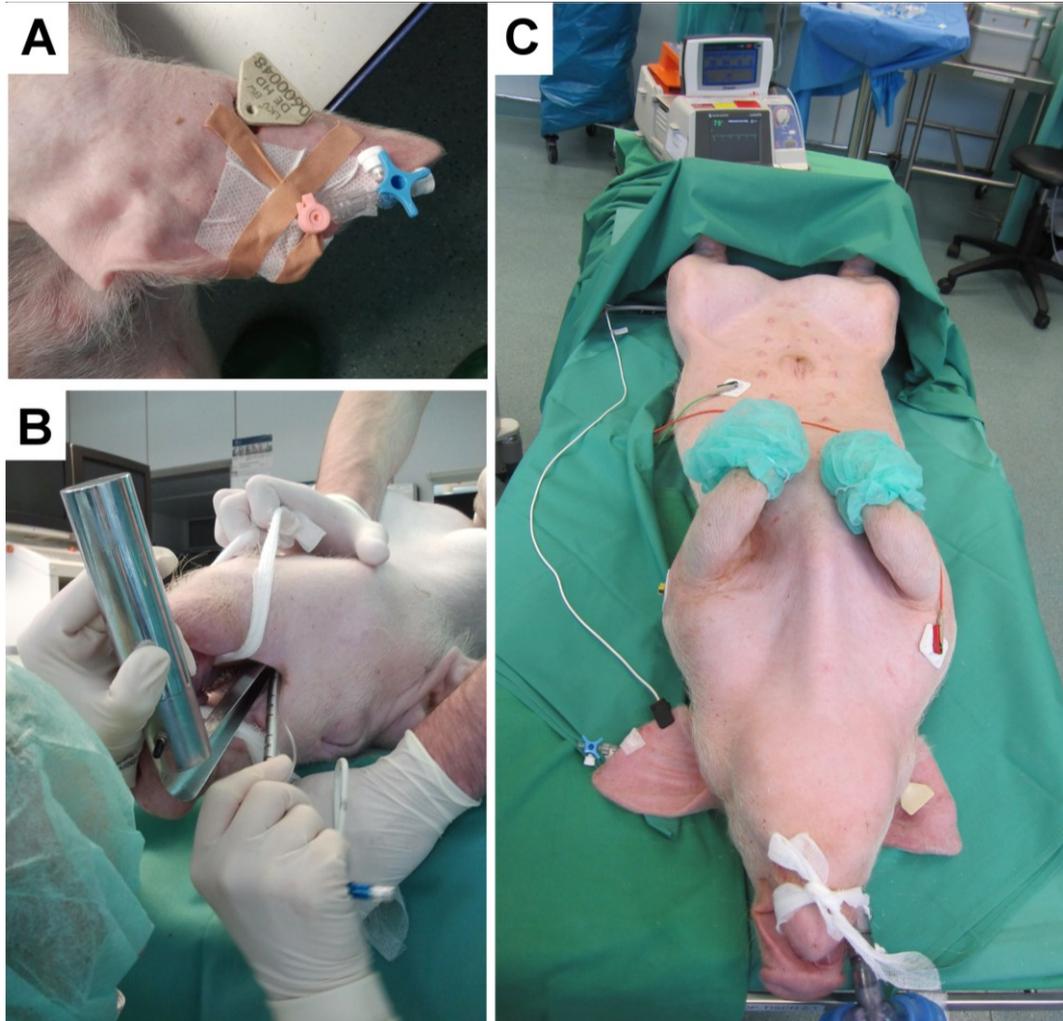


Abbildung 18: Photographische Wiedergabe einzelner Schritte der OP-Vorbereitung: (A) Peripherer Zugang in der Ohrrendvene, zur Einleitung der Narkose und Verabreichung weiterer Medikamente. (B) Endotracheale Intubation zur Sicherung der Atemwege und Aufrechterhaltung der Narkose mittels kontinuierlicher Zufuhr von Isofluran. (C) Lagerung des Tieres und Anbringen der Überwachungselemente.

erfolgte mittels Inhalation (Narkomat, Heyer Anesthesia, Bad Ems, DE) unter maschineller Beatmung mit 1,5 % Isofluran (Isofluran-Baxter, Baxter-Deutschland, Unterschleißheim, DE) in einem Sauerstoff-/ Luftgemisch. Als antibiotische Prophylaxe wurde eine intravenöse Injektion von 750 mg Cefuroxim (Cefuroxim Fresenius, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, DE) verabreicht, um intra operationem einen ausreichend hohen Wirkspiegel zu erzielen. Die

kontinuierliche Überwachung der Beatmung erfolgte via Pulsoximetrie und Messung des expiratorischen CO₂-Partialdrucks, wobei Atemzugvolumen und -frequenz individuell angepasst wurden. Außerdem wurde kontinuierlich ein 3-Kanal-EKG nach Einthoven über Klebeelektroden an den Extremitäten abgeleitet (Abbildung 18 (C)). Die regelmäßige Kontrolle der Körpertemperatur erfolgte über eine rektale Temperatursonde. Bei Bedarf wurde mit Hilfe einer Wärmelampe ein Absinken der Körpertemperatur verhindert. Nach dem jeweiligen Eingriff wurde die Zufuhr von Narkosegas abgeschaltet und eine Beatmung mit reinem Sauerstoff fortgeführt, um die Narkose zu beenden. Sobald der Schluckreflex einsetzte, erfolgte die Extubation. Die Überwachung mittels EKG wurde noch bis zum Erwachen der Tiere beibehalten.

2.2.1.2. Basischarakterisierung kardialer Funktionsparameter

Zur Bestätigung der uneingeschränkten kardialen Funktion vor jeglichen Interventionen, sowie zur Bestimmung des Schlagvolumens als Ausgangswert für die Pressure-Volume-Loop Analysen, wurde eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt (Sonos 5500, Philips, Amsterdam, NL).

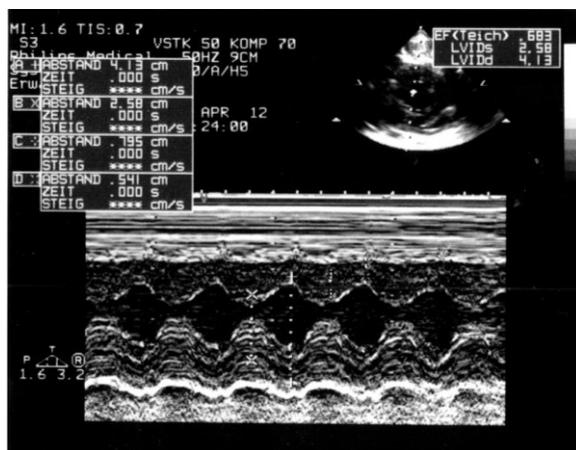


Abbildung 19:
Echokardiographische Aufnahme:
 M-Mode Darstellung zur Beurteilung der Herzmuskelbewegung entlang des senkrechten Messstrahls im 2D-Bild (oben rechts). Ausmessen des Kammerdiameteres in Systole und Diastole zur Berechnung der Verkürzungs- und Auswurffraktion.

Die enddiastolischen und endsystolischen Diameter wurden in jeweils drei Aufnahmen ausgemessen und aus den Mittelwerten die Verkürzungsfraction (FS), sowie unter Verwendung der Teichholz-Methode, die Ejektionsfraction (EF) ermittelt (TEICHHOLZ et al., 1976) (Abbildung 19).

2.2.1.3. Platzierung der arteriellen und venösen Einführschleusen

Das Operationsfeld an der ventralen Halsseite wurde rasiert, gewaschen und mit alkoholischer Lösung (Braunol 7,5 % Lösung, Braun Melsungen AG, Melsungen, DE) desinfiziert. Die Tiere wurden mit sterilen Einmaltüchern (Foliodrape®

Protect Abdecktücher, Paul Hartmann AG, Heidenheim, DE) abgedeckt. Nach einem Hautschnitt an der rechten ventralen Halsseite, wurde durch stumpfe Präparation die Carotisscheide freigelegt. Die Arteria carotis communis wurde unter Schonung des Nervus vagus dargestellt. 2 Fäden (Ethibond Excel 0, Ethicon, Norderstedt, DE) wurden um die Arterie gelegt (Abbildung 20 (B)). Nach deren proximaler Ligation konnte eine 7 F Schleuse (7F Easy Glide, Smith Medical, Kirchseeon, DE) herzwärts in das Gefäß eingelegt werden. Die Schleuse wurde mittels Klemmen an der Haut, sowie mit dem zweiten Faden am Gefäß selbst befestigt (Abbildung 20 (C)).

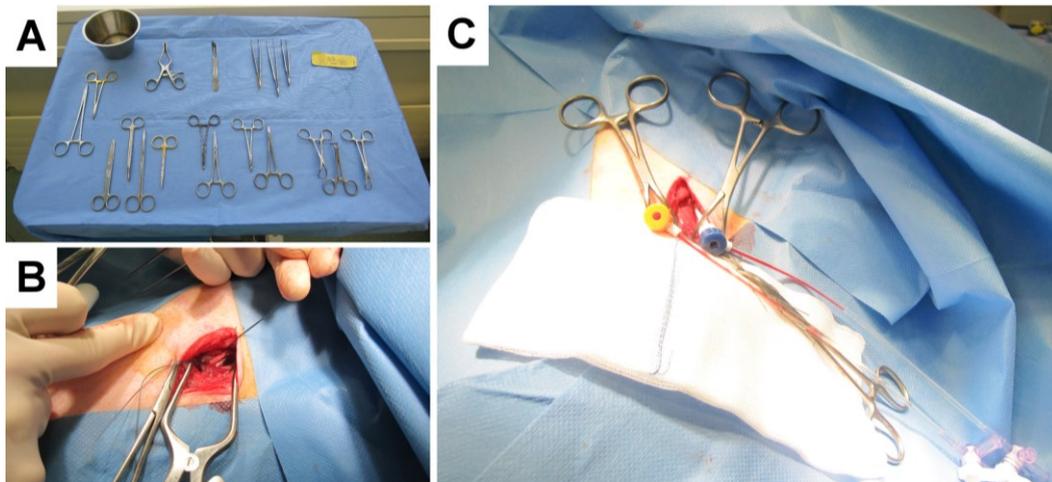


Abbildung 20: Photographische Wiedergabe einzelner Schritte bei der Platzierung der Einführschleusen: (A) Instrumententisch. (B) Präparation der Gefäß-Nerven-Scheide und Darstellung der A.carotis communis sowie der V.jugularis externa. (C) Fixierung der Einführschleusen am jeweiligen Gefäß sowie an der Haut des Tieres.

Der Einsatz einer 12 F Schleuse in die Vena jugularis externa, zur Einführung eines Okklusionsballons zur Blockade der Vena cava caudalis, wurde in derselben Weise vorgenommen. Dies war zur Aufnahme der Druck-Volumen-Kurven erforderlich.

Um der intravasalen Blutgerinnung während der Manipulation und des langen Verbleibs der Schleusen und Katheter im Gefäßsystem vorzubeugen, musste die Antikoagulation mit Heparin (Heparin-Natrium 25000 I.E./5 ml, Ratiopharm, Ulm, DE), initial mit 10000 I.E., nach Positionierung der Schleusen begonnen und kontinuierlich mit 5000 I.E./Stunde fortgesetzt werden.

2.2.1.4. Induktion des LCX-Myokardinfarktes im closed chest Modell

Die Induktion des Myokardinfarktes in der LCX erfolgte nach einem in der Arbeitsgruppe bereits etablierten Vorgehen (PLEGER et al., 2011). Vor Infarktinduktion erhielten die Tiere eine Kurzinfusion von 150 mg Amiodaron

(Cordarex©, Sanofi-Aventis, Paris, FR) in 250 mg G5 Lösung (B. Braun, Melsungen, DE), zur Einschränkung ventrikulärer und supraventrikulärer

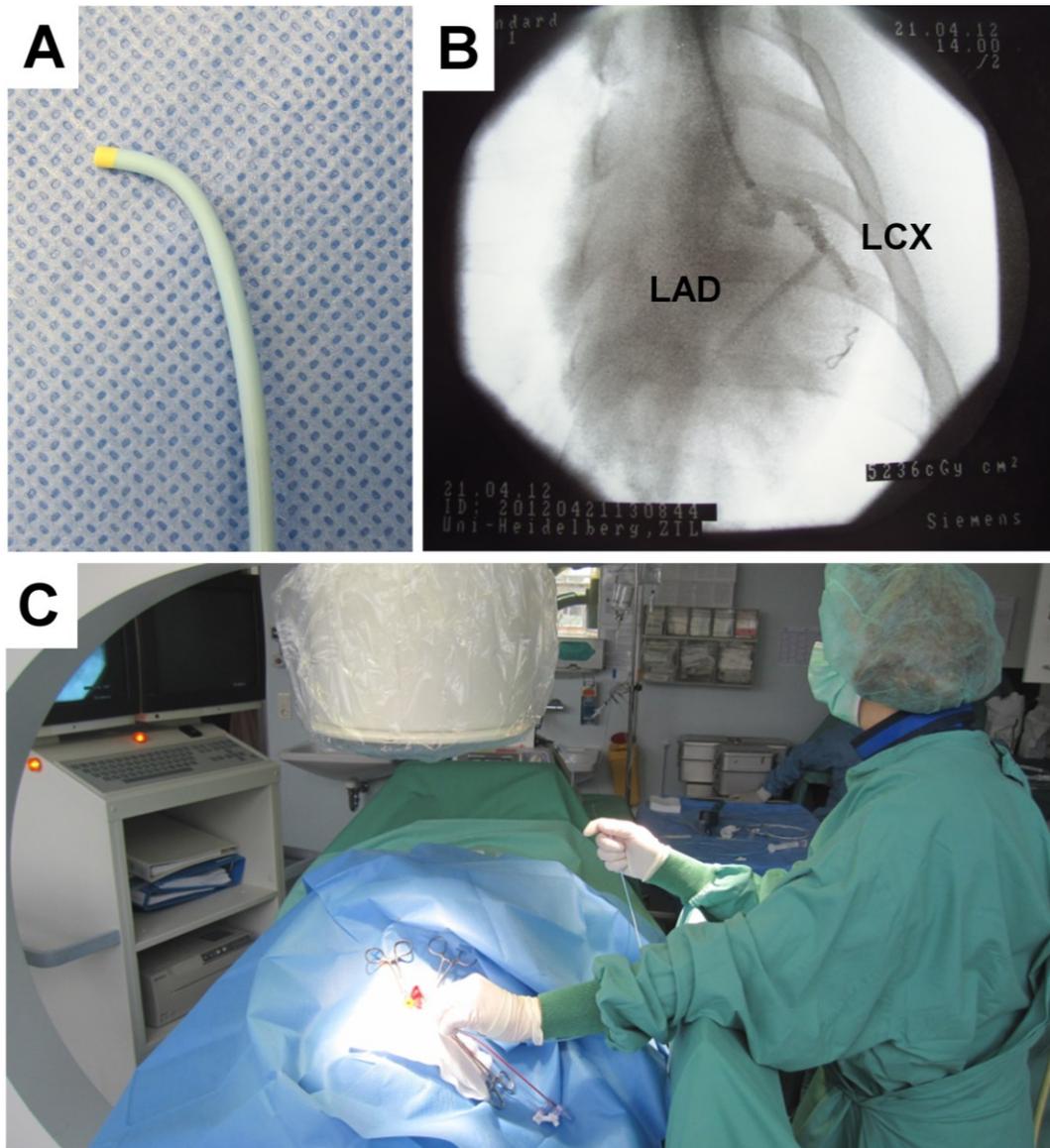


Abbildung 21: Photographische Wiedergabe einzelner Schritte bei der Darstellung der Koronararterien und der Okklusion der LCX: (A) 7 F Judkins-rechts-Guiding Katheter. (B) Kontrastdarstellung der Koronararterien nach Verschluss der LCX. (C) Aufsuchen der LCX unter Durchleuchtung.

Herzrhythmusstörungen. Über die arterielle Schleuse konnte, unter Röntgendurchleuchtung (Siemens Siremobil compact, Siemens, Erlangen, DE), ein therapeutischer 7 F Judkins-rechts-Guiding Katheter (JR4, Cordis, Miami, FL, USA) (Abbildung 21 (A)) bis in das Koronarostium der linken Koronararterie (LCA) vorgeschoben werden. Mit Hilfe eines 0.014 “Koronarangiographiedrahtes (Hi-Torque Balance-Middle-Weight, Abbot Vascular, Chicago, IL, USA), der in die LCX eingelegt wurde, war es möglich, einen 3,5 mm x 9 mm PTCA Ballon (Monorail Maverick 2®, Boston Scientific, Natick, MA, USA) proximal in der LCX zu platzieren. Dieser wurde auf ca. 8 bar

aufgepumpt, um das Lumen der LCX zu verschließen. Die Vollständigkeit der Okklusion, sowie die korrekte Lage des Ballons wurden mittels Koronarangiographie (Imeron® 350, Bracco Imaging, Konstanz, DE) bestätigt (Abbildung 21 (B)). Im abgeleiteten EKG zeigten sich bei allen Tieren signifikante ST-Strecken Hebungen. Über eine Dauer von 120 Minuten wurde der Verschluss des Gefäßes aufrechterhalten. Die Überwachung während der Okklusionszeit erfolgte elektrokardiographisch, kapnometrisch und pulsoxymetrisch. Sofern es zu Kammerflimmern kam, wurde die Okklusion unterbrochen und eine sofortige Reanimation mit Herzdruckmassage sowie Defibrillation durchgeführt, um die Herzrhythmusstörungen zu terminieren. Nach Reperfusion wurden alle Katheter und Schleusen entfernt, die Gefäße ligiert und die Haut schichtweise, mit abschließender Intrakutannaht (Vicryl® 3-0, Ethicon, Norderstedt, DE), verschlossen. Zur Wundversorgung wurden ein Hautantiseptikum (koda® Tinktur forte, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, DE), sowie ein aluminiumhaltiges Wundspray (Veyx Pharma, Schwarzenborn, DE) aufgetragen.

2.2.2. Versuchstag 4: Bestimmung von hs Troponin T im Plasma

Zur Blutentnahme, 72 Stunden nach Infarktinduktion, wurden die Tiere, wie in 2.2.1.1 beschrieben, jedoch nur mit halber Konzentration, sediert. Über eine Ohrtrandvene konnte Blut für die Serum- und Plasmagewinnung entnommen werden. Aus diesen Proben wurde über das Zentrallabor der Universitätsklinik Heidelberg hoch sensitives Troponin T (hsTnT) mittels eines quantitativen Elektrochemilumineszenz Immunassays (Roche Diagnostics, Mannheim, DE) bestimmt (GIANNITSIS & KATUS, 2009), dessen Serumlevel zu diesem Zeitpunkt maximal erhöht sind (RAAKE et al., 2013).

2.2.3. Versuchstag 56: Kardiale Funktionsanalysen

Am Tag 56 nach Infarktinduktion konnten insgesamt 10 infarzierte und 6 Kontrolltiere bezüglich ihrer kardialen Funktion und Morphologie untersucht werden. An diesem Versuchstag erfolgten außerdem eine weitere Blutentnahme, die Anfertigung eines EKGs, sowie die invasive Messung von Druck-Volumen-Kurven.

2.2.3.1. Anästhesie und perioperative Überwachung

Prämedikation und endotracheale Intubation wurden, wie in 2.2.1.1 beschrieben,

durchgeführt. Für die Dauer des Transports und die Untersuchung im kardialen MRT wurde zur Aufrechterhaltung der Narkose eine kontinuierliche Infusion aus 15 mg/kg/h Ketamin und 1,5 mg/kg/h Midazolam in Kochsalzlösung (Isotone Kochsalz-Lösung 0,9%, B. Braun, Melsungen, DE) per Perfusor (Perfusor® compact, B. Braun, Melsungen, DE) verabreicht. Die Tiere atmeten in dieser Zeit spontan. Die Intubation diente zur Sicherung der Atemwege, falls es unter der Injektionsnarkose zu Zwischenfällen kommen sollte. Im Magnetresonanztomographen diente ein zugehöriges Vektor-EKG zur Überwachung von Herzfrequenz und -rhythmus. Die Sauerstoffsättigung des Blutes wurde mittels Finger-Pulsoximeter am Schwanz der Tiere gemessen. Nach Abschluss der MR-Untersuchung wurden die Tiere zurück in den Großtier-OP der IBF gebracht. Dort wurde die Narkose auf die in 2.2.1.1 beschriebene Inhalationsnarkose, zur Durchführung der invasiven Messung von Druck-Volumen-Kurven umgestellt.

2.2.3.2. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

2.2.3.2.1. Vorbereitung und Lagerung

Die kardiale MR-Untersuchung wurde an einem 1,5 T Achieva Ganzkörper MR-Tomographen (Philips Medical Systems, Best, NL) unter Verwendung einer



Abbildung 22: Photographische Wiedergabe der MR-Untersuchung am Schwein: Lagerung des Tieres in rechter Seitenlage. Anbringen der EKG-Elektroden, des Pulsoximeters sowie des Atemkissens zur Überwachung und Triggerung der Sequenzen.

Phased-Array-Herzspule (Philips Medical Systems, Best, NL) mit 32

Spulenelementen durchgeführt. Zur Aufnahme der Sequenzen wurden die Tiere in rechter Seitenlage auf der Untersuchungsliege platziert (Abbildung 22). Um während der Untersuchung die Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (Magnevist, Bayer AG, Leverkusen, DE), simultan zur Injektionsnarkose durchführen zu können, wurde ein Drei-Wege-Hahn (BD Connecta™ 3-Wege-Hähne, Becton Dickinson Infusion Therapy AB, Helsingborg, SE) an der Venenverweilkanüle angebracht. Die vier Elektroden des zum MRT gehörigen Vektor-EKGs (Philips Medical Systems, Best, NL) wurden in einer Reihe auf der Brust der Tiere angebracht und angeschlossen. Ein Atemkissen wurde ebenfalls auf die Brust gelegt. Das zugehörige Pulsoximeter wurde am Schwanz befestigt. Unter Beachtung der Markierungen des Scanbereichs, wurden die Schweine am Tisch fixiert, die Spule konnte aufgelegt und die Tiere langsam in den Scanner gefahren werden.

2.2.3.2.2. Datenakquisition

Zur Orientierung wurden anfangs Aufnahmen in transversaler, sagittaler und koronarer Schnittführung angefertigt. Basierend auf der transversalen Schnittführung wurde, durch die Mitte der Mitralklappe und die Spitze des linken Ventrikels, entlang der maximalen Längsausdehnung des linken Ventrikels der zweite Übersichtsscan (RAO-Äquivalent) angefertigt (Abbildung 23 (A)). Entsprechend senkrecht auf die zuletzt genannte Aufnahme, wiederum durch die Spitze des linken Ventrikels und die Mitte der Mitralklappe wurde der dritte Übersichtsscan (Zweiter Transversalschnitt) geplant (Abbildung 23 (B)). Ein Stapel von 16 bis 18 parallelen Kurzachsenschnitten mit einer Schichtdicke von 8 mm und ohne Abstand zwischen den Schichten, wurde senkrecht zum dritten Übersichtsscan sowie senkrecht zum Ventrikelseptum geplant, um das gesamte Herz vom Apex bis über die Vorhöfe hinaus abzudecken (Abbildung 23 (C)). Senkrecht auf diese Kurzachsenschnitte konnte wiederum ein Stapel von Längsachsenschnitten (4-Kammer-Multislice), mit einer Schichtdicke von 7 mm und ohne Zwischenschichtabstand aufgenommen werden (Abbildung 23 (D)). Basierend auf dem sagittalen Übersichtsscan wurde durch die Mitte der Aortenklappe ein weiterer Längsachsenschnitt, der 3-Kammer-Blick, geplant (Abbildung 23 (E)). Zur Beurteilung der Herzfunktion wurden Cine-loops in allen genannten Schnittebenen aufgenommen. Dazu wurden SSFP-Cine-Sequenzen mit folgenden Parametern verwendet: Field of View 330 x 330 mm², Matrix 152 x

224, Schichtdicke 8 mm, resultierende Voxelgröße 1,03 x 1,03 x 8 mm, TR = 2,8 ms, TE = 1,4 ms, Flip-Winkel = 60°, retrospektives EKG-Gating mit 35 bis 40 Phasen pro Herzzyklus.

Mittels Velocity-encoded Phasenkontrast-Sequenzen wurde die Blutflussgeschwindigkeit über der Mitralklappe aufgenommen. Die Planung des Mitralfusses erfolgte auf den Spitzen der Klappensegel parallel zur Klappe, unter Anwendung der folgenden Parameter: Field of View 180 x 180 mm², Matrix 120 x 128, Schichtdicke 7 mm, resultierende Voxelgröße 0,74 x 0,74 x 8 mm, TR = 7,5 ms, TE = 4,5 ms, Flip-Winkel = 15° (Abbildung 23 (F)).

Die Vitalitätsdiagnostik des Myokards erfolgte 20 Minuten nach intravenöser Applikation von 0,2 mmol/kg KG gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (Magnevist, Bayer, DE). Wie zuvor beschrieben, wurden ein Stapel von 20 bis 22 Kurzachsenschnitten vom Apex bis zur Basis des Herzens, sowie 2 Stapel mit jeweils 13 bis 16 Aufnahmen von Längsachsenschnitten, mittels einer segmentierten Inversion-Recovery-Turbo-Gradientenecho-Sequenz (TR = 3,1 ms, TE = 1,1 ms, EPI-Faktor 1, Schichtdicke 10 mm, räumliche Auflösung 1,76 x 1,76 mm², Flip-Winkel 15°) aufgenommen. Die Inversionszeit wurde visuell beurteilt und lag zwischen 200 und 330 ms. Alle Datensätze wurden zur Datenanalyse auf eine externe Workstation übertragen.

2.2.3.2.3. Datenanalyse

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte offline in zwei Schritten. Zunächst konnte die globale linksventrikuläre Funktion und Morphologie mittels der standardmäßig im klinischen Alltag genutzten

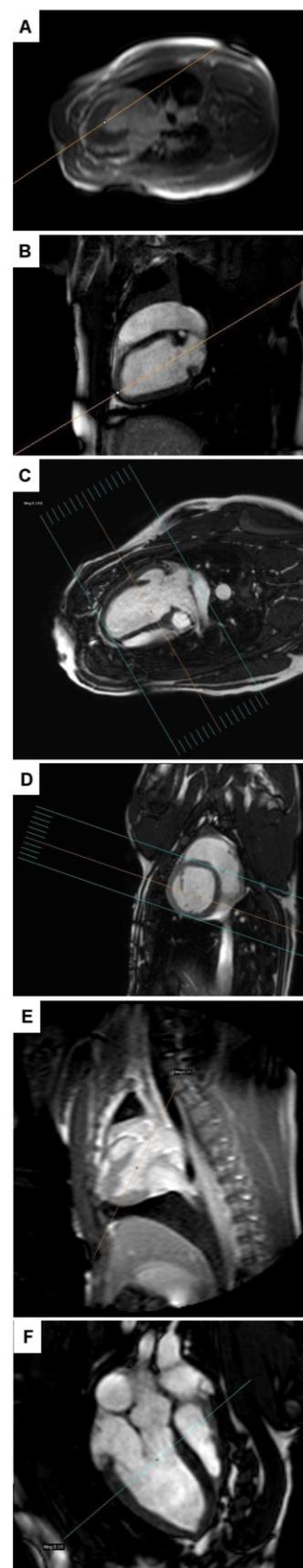


Abbildung 23:
Vorgegebene
Schnittebenen für die
Beurteilung der
Herzfunktion (A-E) und
des Mitralfusses (F) am
Schwein.

Software Philips View Forum R6.3V1L7 (Philips Medical Systems Nederland B.V., Best, NL) bestimmt werden. Im Anschluss daran erfolgten die weiteren Auswertungen mit Hilfe des Feature Tracking Algorithmus zur Analyse globaler und regionaler Bewegungs- und Deformationsparameter (2D Cardiac Performance Analysis MR©, TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim, BRD).

Philips View Forum

Als grundlegende Charakterisierung der linksventrikulären Morphologie und Funktion wurden zunächst die auch in der klinischen Routine ermittelten MR-Parameter analysiert. Dazu wurden aus dem Kurzachsenstapel der SSFP-Cine-Sequenzen zunächst die auszuwertenden Schichten ausgewählt. Die apikale Begrenzung des Messbereichs bildete die Schnittebene, in der während des gesamten Herzzyklus noch ein intraventrikuläres Lumen zu erkennen war. Basal wurde der Messbereich durch die Schicht begrenzt, deren Ventrikellumen während der gesamten Herzaktion zu mindestens 50 % von Myokard umgeben war. In den zuvor festgelegten enddiastolischen und endsystolischen Herzphasen wurden sowohl die Endo- als auch die Epikardkonturen eingezeichnet (Abbildung 24 (A)). Um die Berechnung der linksventrikulären Masse nicht zu beeinflussen, wurden die Papillarmuskeln dem intraventrikulären Lumen zugerechnet. Enddiastolische (EDV [ml]) und endsystolische (ESV [ml]) Volumina ergaben sich mittels Volumenintegration der definierten Flächen, unter Berücksichtigung der Schichtdicke. Daraus konnte das Schlagvolumen ($SV [ml] = EDV - ESV$), die Ejektionsfraktion ($EF [\%] = SV/EDV * 100$), das Herzminutenvolumen ($HMV [L/min] = SV * HF / 1000$), sowie durch Multiplikation des linksventrikulären Myokardvolumens mit dem Faktor 1,05 kg/l, dem spezifischen Gewicht für Herzmuskelgewebe, außerdem die linksventrikuläre Masse bestimmt werden (SHAPIRO et al., 1989). Alle genannten Parameter wurden in Form einer Textdatei ausgegeben und in eine Tabelle übertragen. Sowohl das enddiastolische und das endsystolische Volumen, als auch das Herzminutenvolumen und die linksventrikuläre Myokardmasse wurden auf die Körperoberfläche ($BSA [m^2] = 0,0734 * \text{Körpergewicht}$) normalisiert (SWINDLE, 2007), um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Untersuchungszeitpunkten zu gewährleisten. Die Wanddicke des interventrikulären Septums wurde jeweils an dessen breitester Ausdehnung gemessen (Abbildung 24 (B)). Eine Bestimmung der Dicke der

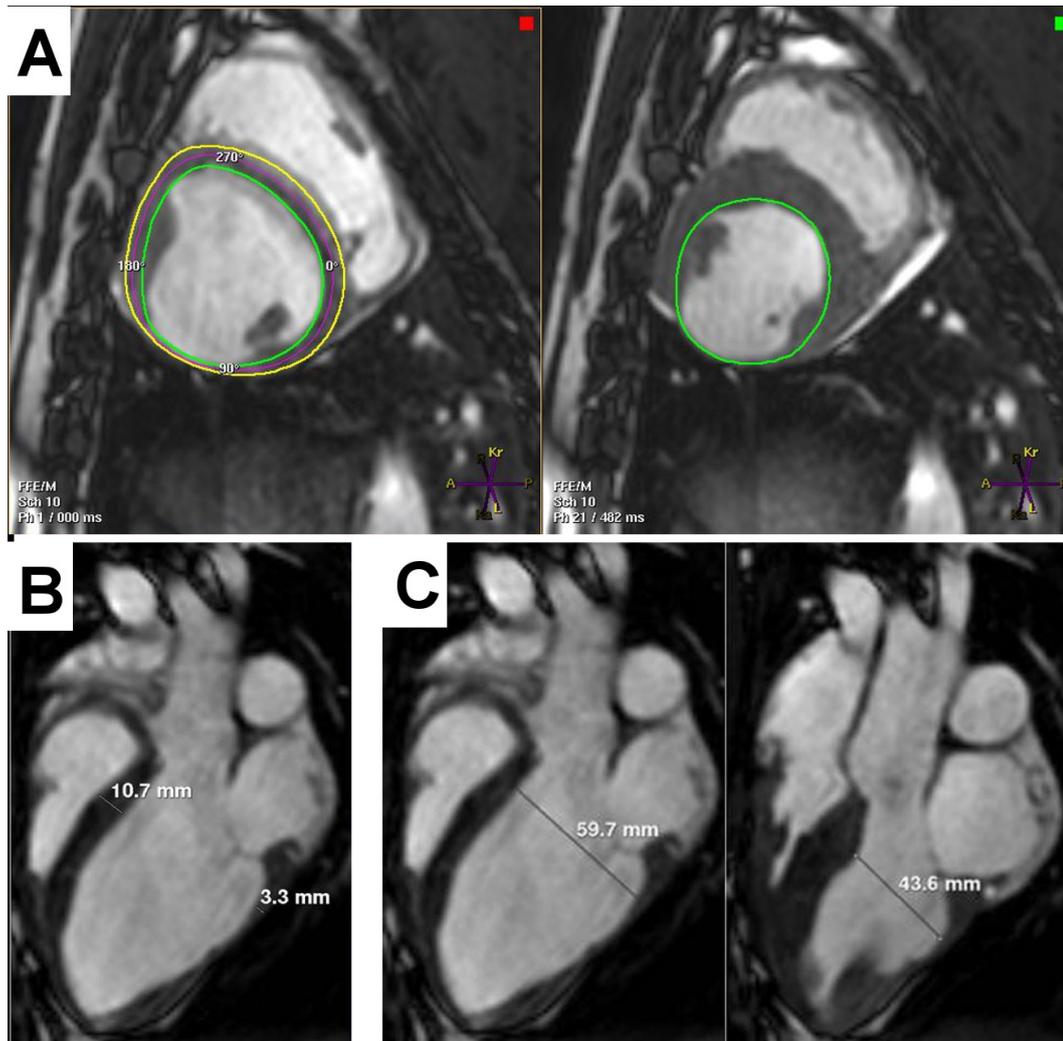


Abbildung 24: MRT-Schnittbilder für die Vitalitätsdiagnostik am Schweineherzen: (A) Linksventrikuläre Kurzachsenschnitte in Enddiastole (links) und Endsystole (rechts) zur Bestimmung der myokardialen Masse sowie der enddiastolischen und endsystolischen Volumina. Grün: Endokardkontur, gelb: Epikardkontur. (B) Ausmessen der Wanddicken im 3-Kammerblick. (C) Ausmessen des enddiastolischen (links) und endsystolischen (rechts) Diameters im 3-Kammerblick.

entsprechenden inferolateralen Wand konnte nicht standardmäßig bei allen Tieren durchgeführt werden, da Teile dieser Wand in manchen Fällen völlig ausgedünnt waren und eine Messung an immer derselben Stelle somit unmöglich war. Die Messung des linksventrikulären Diameters erfolgte gemäß echokardiographischer Orientierung 1 cm apikalwärts des vorderen anterioren Mitralklappensegels als größter Abstand zwischen Septum und inferolateraler Wand (Abbildung 24 (C)). Aus dem Stapel der Längsachsenschnitte wurde die Ebene mit der größten Längs- und Querausdehnung des rechten und linken Ventrikels ausgewählt. Von einem beliebigen Punkt an der Herzspitze ausgehend, wurde, in der Enddiastole, jeweils eine Linie zum septumfernen sowie zum septumnahen Ansatzpunkt der Mitralklappe eingezeichnet und ausgemessen (Abbildung 25 (A)). Unter Verfolgung dieser Linien über den Herzzyklus erfolgte ein erneutes Ausmessen in

der Endsystole (Abbildung 25 (B)). Die Differenz der in der Enddiastole und Endsystole ermittelten Werte lieferte einen aussagekräftigen Parameter der longitudinalen Funktion, die systolische Mitralklappenexkursion (MAPSE [mm]).

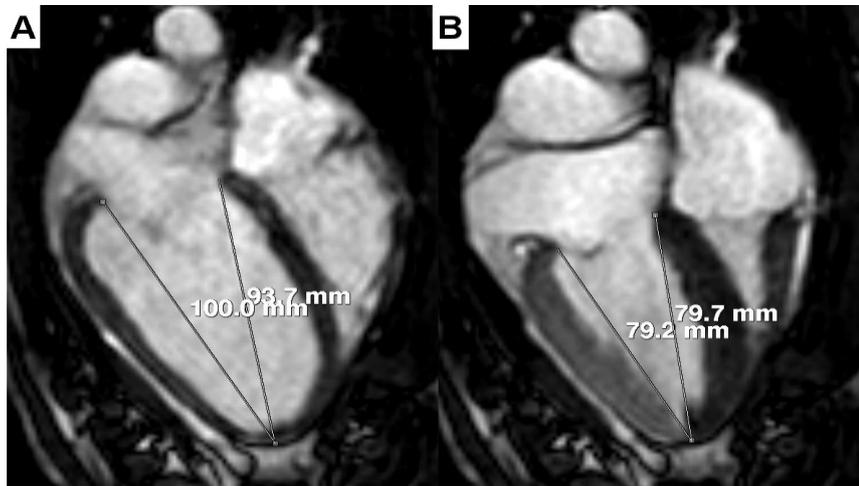


Abbildung 25: MRT-Schnittbilder zur Bestimmung der systolischen Mitralklappenexkursion (MAPSE) am Schweineherz: (A) Ausmessen des Abstandes zwischen Herzspitze und septumnahem Ansatz der Mitralklappe. (B) Verfolgung dieser Linien in die Endsystole mit wiederholter Messung des jeweiligen Abstandes.

Die Erfassung der Narbengröße erfolgte anhand der Kurzachsenschnitte der IR-Sequenz. Die auswertbaren Schichten wurden auch in diesem Fall nach den oben genannten Kriterien ausgewählt. Endo- und Epikardkonturen wurden wiederum in allen Schichten manuell eingezeichnet. Zur Einteilung des Myokards in Segmente stand ein Tool (Spoke wheel) zur Verfügung, das es ermöglichte, ausgehend vom Ansatzpunkt des rechten Ventrikels, basale und mittventrikuläre Schichten in

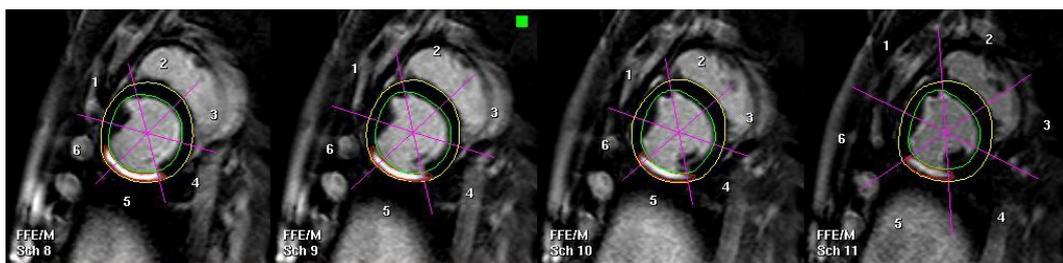


Abbildung 26: MRT-Schnittbilder zur Ermittlung der Narbengröße mittels CE-CMR am Schweineherzen: Grün: Endokardkontur, gelb: Epikardkontur, pink: Spoke wheel, rot: hyperintensives Areal.

sechs, apikale Schichten in vier Segmente einzuteilen. Areale, die aufgrund der späten Anreicherung von Kontrastmittel hyperintens erschienen, wurden manuell konturiert (Abbildung 26). Die Zuordnung der signalintensiven Areale zum Infarktgebiet erfolgte mittels Schwellenwertverfahren. Gewebe dessen Signalintensität drei Standardabweichungen über der mittleren Signalintensität

des vitalen Gewebes lag, wurde als Narbenareal definiert (BONDARENKO et al., 2005). Die Analysenergebnisse wurden in Form eines Bullseye-Plot farbkodiert dargestellt. Neben dem gesamten Myokardvolumen, dem Narbenvolumen sowie dem prozentualen Anteil der Narbe am Gesamtmyokard wurden auch Werte für die segmentalen Narbenvolumina sowie die entsprechende transmurale Ausbreitung für alle analysierten Ebenen ausgegeben.

2D Cardiac Performance Analysis MR©

Die Analyse der kardialen Deformation wurde an jeweils drei repräsentativen Kurz- und Langachsenschnitten der SSFP-Cine-Sequenzen durchgeführt. Apikal wurde die Schicht ausgewählt, die als erste über den gesamten Herzzyklus ein intraventrikuläres Lumen aufwies. Als basale Auswertungsebene diente diejenige Schicht, in der noch keine Anteile des Ausflustraktes zu sehen waren. Die mittventrikuläre Ebene bildete die Schicht, die in der Mitte zwischen den beiden zuvor genannten lag. Für die Auswertung der Langachsenschnitte wurden das RAO-Äquivalent, der 3-Kammer-Blick sowie die Schnittebene des 4-Kammer-Multislice, welche die maximale Ausdehnung des linken und rechten Ventrikels aufweist, ausgewählt. Zur Auswertung wurden die Cine-loops einzeln in die Software geladen. Aus den Analysetools wurde die entsprechende, bereits vordefinierte Schnittebene (Short axis Mitral valve plane, Short axis papillary muscle plane, Short axis apex, Two Chamber View, Long Axis View, Four chamber View) ausgewählt. Die Segmentierung des Ventrikels erfolgte nach dem 16-Segment-Modell (SCHILLER et al., 1989), mit jeweils sechs Segmenten in der basalen und mittventrikulären, sowie vier Segmenten in der apikalen Ebene. Zunächst wurde die enddiastolische Phase, welche infolge der EKG-Triggerung als erstes Frame definiert ist, eingestellt. In dieser Phase erfolgte die manuelle Einzeichnung der Endokontur unter Ausschluss der Papillarmuskeln. Wie oben beschrieben, fand die Verfolgung der Endokardgrenze über den Herzzyklus automatisiert statt. Bei Bedarf konnte das automatisierte Tracking in einer anderen Herzphase manuell korrigiert werden, wobei diese Anpassung wiederum automatisch die Kontur in allen anderen Phasen veränderte. Um die Segmentierung der Kurzachsenschnitte zu gewährleisten, musste mittels eines weiteren Tools (Set the position between anterior and anteroseptal wall) der Ansatzpunkt des rechten Ventrikels am linken Ventrikel markiert werden. Für jede Schnittebene wurden zunächst drei reproduzierbare Trackings der

Endokardkontur ausgeführt und im Anschluss, durch Aktivierung des Endo + Epi-Buttons, die Epikardkontur hinzugefügt. Auch diese konnte, falls erforderlich, manuell angepasst werden.

Sowohl die in den Kurzachsen- (Circumferential Strain, Circumferential Strain Rate) als auch in den Langachsenschnitten (Longitudinal Strain, Longitudinal Strain Rate) ermittelten Parameter stellte die Software als Funktionen der Zeit, grafisch dar (Abbildung 27). Jede Kurve repräsentierte die Aktivität eines myokardialen Segments. Während die Strain-Kurven regulär funktionierender Segmente einen maximalen negativen Wert am Ende der Systole aufwiesen (Abbildung 27 (A)), zeigten dysfunktionelle Segmente einen abweichenden

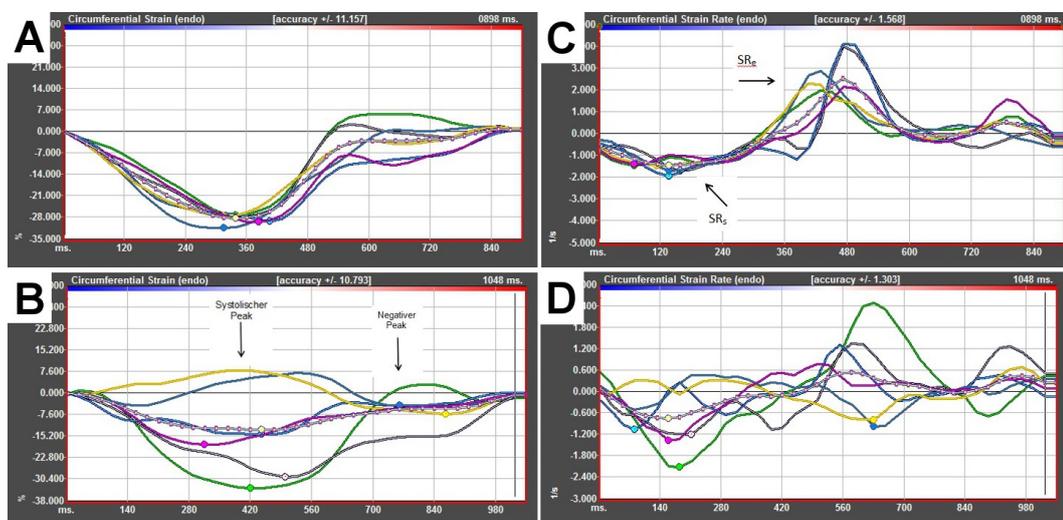


Abbildung 27: Charakteristische Strain- und Strain rate-Kurven ermittelt aus einer mittventrikulären MRT-Schnittebene am Schweineherzen: (A) Strain Kurven und (C) entsprechende Strain rate Kurven eines gesunden Tieres. (B) Strain Kurven und (D) entsprechende Strain rate Kurven eines Tieres mit lateralem und inferolateralem Infarkt. Infarzierte Segmente dargestellt durch die blaue und gelbe Kurve.

Kurvenverlauf. Die Maximalwerte in der Systole waren bei diesen Segmenten in ihrem Betrag (im Vergleich zu regulär funktionierenden Segmenten) reduziert, nahmen teilweise sogar positive Werte an und wurden, als systolischer Peak definiert, in die Auswertung einbezogen (Abbildung 27 (B)). Teilweise traten die negativen Kurvenmaxima dieser Segmente erst in der postsystolischen Phase des Herzzyklus auf. Dieser Wert wurde getrennt vom systolischen Peak erfasst und, als negativer Peak beschrieben, ausgewertet (Abbildung 27 (B)). Sofern sich systolischer und negativer Peak entsprachen, wurde derselbe Wert in beide Auswertungen einbezogen. Alle relevanten Maximal- und Minimalwerte in Systole und Diastole wurden in einer Tabelle dokumentiert. Außerdem wurden sämtliche Rohdaten zur langfristigen Sicherung in eine zuvor formatierte Datentabelle exportiert. Mittelwerte aus den drei Messungen wurden für jedes

Segment berechnet. Die insgesamt 16 segmentalen Werte der drei repräsentativen Kurzachsenschnitte (apikal, mittventrikulär, basal) wurden zu einem globalen Wert für den endokardialen und epikardialen circumferentiellen Strain und die entsprechende Strain rate zusammengefasst. Der globale endokardiale und epikardiale longitudinale Strain und die zugehörige Strain rate berechneten sich aus den insgesamt 18 segmentalen Werten der drei Langachsenschnitte (RAO-Äquivalent, 3-Kammer-Blick, 4-Kammer-Blick). Diese Parameter wurden verwendet, um auf globaler Ebene myokardiale Funktionsstörungen detektieren zu können und deren Stellenwert im Vergleich zu etablierten Parametern herauszuarbeiten.

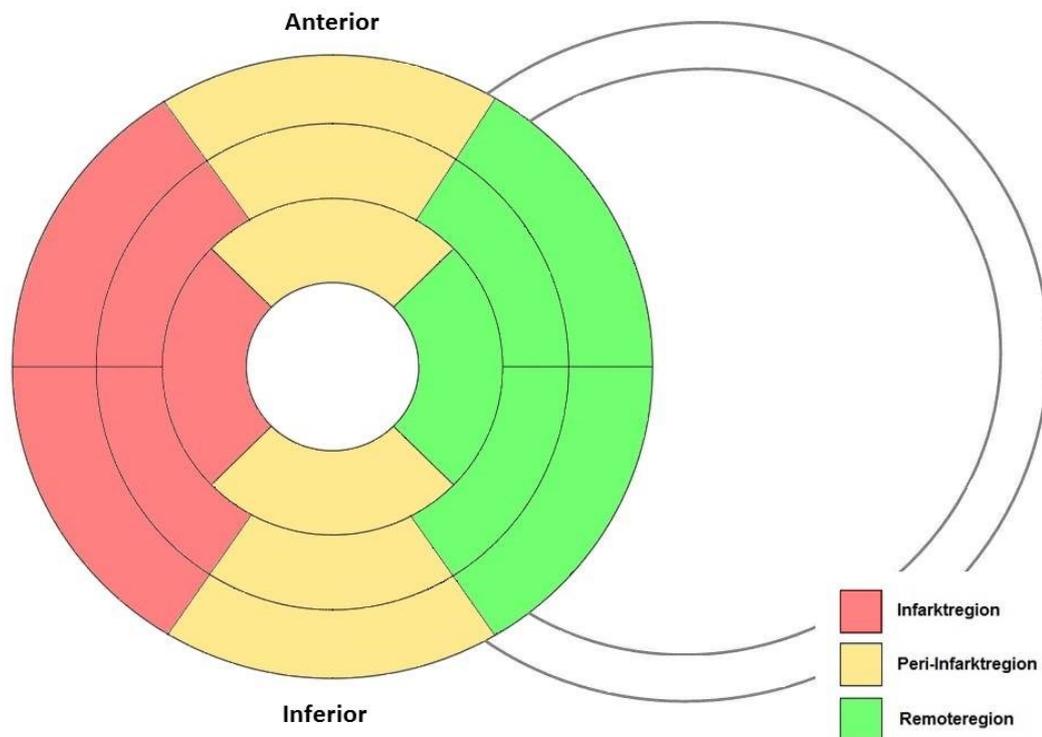


Abbildung 28: Schema der Einteilung der Herzmuskelsegmente in Regionen, in Abhängigkeit von ihrer Lage zum Infarkt: Infarktsegmente (rot) im Versorgungsgebiet der LCX. Peri-Infarktsegmente (gelb) angrenzend an das Infarktareal. Remotesegmente (grün) dem Infarktgebiet gegenüber liegend.

Um regionale Funktionsveränderungen erfassen zu können, wurden die untersuchten Segmente zunächst anhand ihrer Relation zum Infarktareal klassifiziert (Abbildung 28). Dazu wurden aus dem Stapel an kontrastverstärkten Kurzachsenschnitten jeweils die der Deformationsanalyse entsprechenden Schichten ausgewählt und daraus die segmentale Infarktgröße zur Einteilung der Regionen herangezogen. Als Infarktsegmente wurden all diejenigen Segmente zusammengefasst, die im Versorgungsgebiet der LCX lagen und eine

Kontrastmittelanreicherung aufwiesen. Die unmittelbar angrenzenden Segmente wurden als Peri-Infarktsegmente bezeichnet. Hierzu wurden auch Segmente mit einer Kontrastmittelanreicherung von weniger als 20 % der myokardialen Wanddicke gerechnet. Alle übrigen Segmente bildeten zusammen die Remoteregion. In Abhängigkeit von der Koronaranatomie sowie von der Vollständigkeit des Verschlusses der LCX bei Infarktinduktion, waren bei den einzelnen Tieren nicht immer die gleiche Anzahl von Segmenten von der Ischämie betroffen, so dass Peri-Infarkt- und Remoteregionen von dem in Abbildung 28 gezeigten Schema abweichen konnten. Pro Tier wurden die segmentalen Werte in jeder der drei Regionen zu jeweils einem Wert zusammengefasst. Damit ging für jedes Tier die gleiche Anzahl an Werten in die Analyse ein. In Analogie erfolgte die Einteilung der Segmente bei den Sham-Tieren. Die Zuordnung der Langachssegmente zu den zuvor beschriebenen Regionen erfolgte ebenfalls basierend auf deren Abhängigkeit vom Infarkt. Im Falle der basalen und mittventrikulären Segmente erfolgte die Berechnung der Infarktgröße durch Mittelung von fünf bis sechs, im Falle der apikalen Segmente

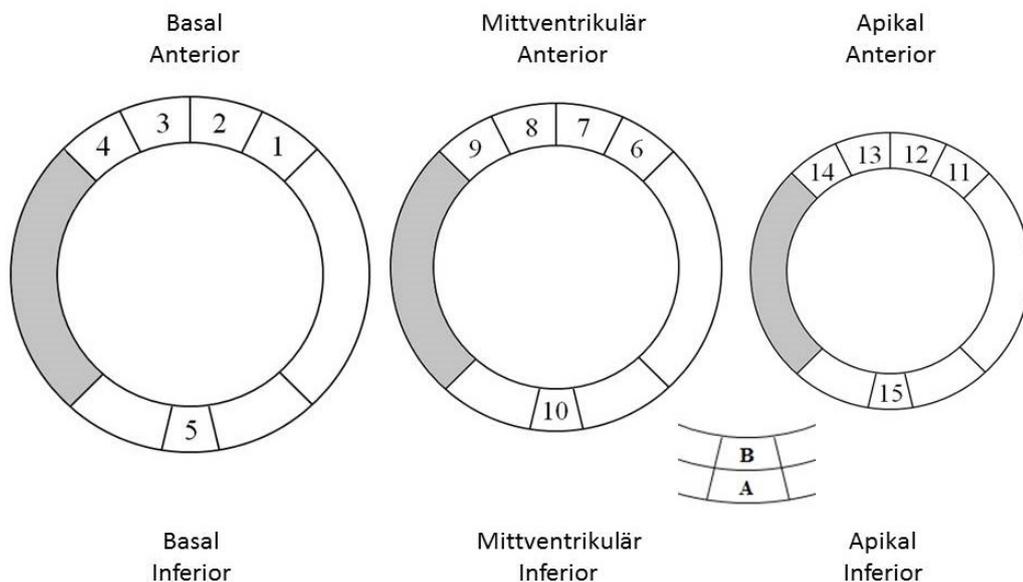


Abbildung 29: Schema der Probenentnahme am Schweineherzen. Pro Schicht wurden jeweils fünf Proben entnommen, vier davon aus der Vorderwand, beginnend am interventrikulären Septum und eine aus der Hinterwand. Jede dieser 15 Myokardproben wurde in ein epikardiales (A) und ein endokardiales (B) Teilstück unterteilt.

durch Mittelung von vier übereinanderliegenden Schichten der kontrastverstärkten Kurzachsenanalyse. Für die spätere Gegenüberstellung der segmentalen Strain- und Strain rate-Werte wurde das anteriore Segment auf dem Analysenbildschirm der Software visuell in vier weitere Teilstücke entsprechend des

Probeentnahmeschemas (Abbildung 29), unterteilt und pro Teilstück drei Marker gesetzt (Abbildung 30). Strain- und Strain rate-Werte der jeweils drei Marker

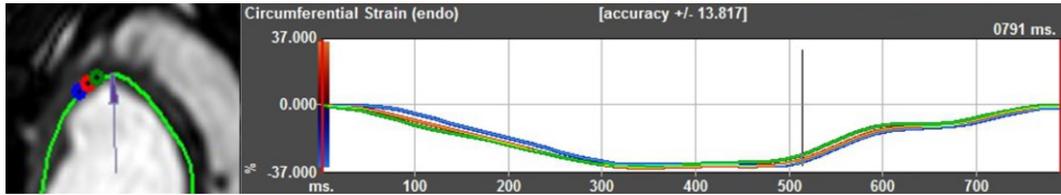


Abbildung 30: Beispiel für das Setzen der Marker (blau, rot, grün) zur Registrierung jeweils dreier Strain-Werte pro Teilstück aus der Vorderwand des Ventrikels.

wurden exportiert und gemittelt, so dass jedem der vier Teilstücke der Vorderwand ein Strain- sowie ein Strain rate-Wert zugeordnet werden konnte. Entsprechend wurde für das Teilstück aus der Hinterwand verfahren.

2.2.4. Versuchstag 112: Kardiale Funktionsanalysen und Probenentnahme

Am finalen Versuchstag konnten die Untersuchungen bei insgesamt neun infarzierten und sechs Kontrolltieren durchgeführt werden. Eines der MI-Tiere verstarb in der Zeit zwischen den Untersuchungsterminen an den Folgen einer ventrikulären Tachykardie. Im Anschluss an die Analysen wurden die Tiere euthanasiert. Gewebeproben des Herzens sowie peripherer Organe wurden für molekulare Analysen entnommen.

2.2.4.1. Anästhesie und perioperative Überwachung

Das Vorgehen entsprach dem in 2.2.1.1 beschriebenen. An Versuchstag 112 wurde von allen Tieren Blut entnommen, das als Heparinplasma vom Zentrallabor des Universitätsklinikums Heidelberg auf dessen Konzentration an NT-proBNP untersucht wurde. Das N-terminale Fragment, das bei der Aktivierung von proBNP abgespalten wird, kommt in höherer Konzentration im Plasma vor und ist sehr stabil.

2.2.4.2. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Siehe 2.2.3.2

2.2.4.3. Euthanasie und Entnahme der Myokardproben

Unter Vertiefung der Narkose durch Hochregulation der Isoflurankonzentration auf 4 % und zusätzlicher Analgesie mit 0,2 mg Fentanyl erfolgte die Öffnung des Thorax zur Entnahme des Herzens. Schichtweise wurden entlang der Medianlinie

vom Manubrium sterni bis über den Processus xiphoideus hinaus die Haut, das Fettgewebe und die Muskulatur durchtrennt. Mit Hilfe einer stabilen Schere konnte das Brustbein längs eröffnet und ein Sternumspreizer eingesetzt werden. Daraufhin erfolgte die Öffnung des Herzbeutels. Zur Euthanasie der Tiere wurden 20 ml Kalium-Chlorid Lösung (7,45 % KCL, B. Braun, Melsungen, DE) direkt in den linken Ventrikel appliziert. Unmittelbar nach der Feststellung von Herz- und Kreislaufstillstand wurde das Herz entnommen, mit kalter Kochsalzlösung gespült und gewogen. Die Probenentnahme gestaltete sich bei allen Versuchstieren nach dem bereits gezeigten Schema (Abbildung 29). Das Herz wurde unterhalb der Klappenebene transversal in drei Schichten geteilt. Aus jeder dieser Schichten wurden, beginnend am Ansatzpunkt des Septums, vier Proben aus der Herzvorderwand und eine Probe aus der Herzhinterwand entnommen. Diese Proben wurden nochmals unterteilt, um den epi- und endokardialen Anteil der Probe (Teilstück A & B) unterscheiden zu können. Ausgehend von der basalen Schnittebene wurden die Proben fortlaufend nummeriert und sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Neben Myokardproben wurden außerdem Proben aus Niere, Leber, Lunge, Milz und Skelettmuskel entnommen und ebenfalls unverzüglich schockgefroren. Die Lagerung der Proben bis zur weiteren Auswertung erfolgte bei -80°C.

2.3. Materialien und Geräte zur Aufbereitung der Myokardproben

2.3.1. Kits und Chemikalien

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| AllPrep DNA/RNA/miRNA Universal Kit | Qiagen, Hilden, DE |
| iScript™ cDNA Synthesis Kit | BioRad, Hercules, CA, USA |
| iQ SYBR®Green Supermix | BioRad, Hercules, CA, USA |
| AnalaR NORMA PUR Ethanol absolute | VWR International, Darmstadt, DE |
| AnalaR NORMA PUR Propan2-ol | VWR International, Darmstadt, DE |
| 2-Mercaptoethanol 98+ % | Sigma-Aldrich, München, DE |
| DEPC Treated Water | G-Biosciences, St. Louis, MO, USA |

2.3.2. Verbrauchsmaterialien

| | |
|---|--|
| Skalpellklingen, steril | Aesculap, Tuttlingen, DE |
| Einmalhandschuhe, Latex | VWR International, Darmstadt, DE |
| Cellstar® Serologival Pipette 10 ml | Greiner, Frickenhausen, DE |
| Pipettenspitzen super slim 10 µl | nerbe plus, Winsen/Luhe, DE |
| Pipettenspitzen super slim 20 µl | nerbe plus, Winsen/Luhe, DE |
| Pipettenspitzen super slim 200 µl | nerbe plus, Winsen/Luhe, DE |
| Pipettenspitzen super slim 1000 µl | nerbe plus, Winsen/Luhe, DE |
| Quali - MAXYMUM RECOVERY Tips A20S | Kisker, Steinfurt, DE |
| Quali - MAXYMUM RECOVERY Tips A100S | Kisker, Steinfurt, DE |
| Quali - MAXYMUM RECOVERY Tips A200S | Kisker, Steinfurt, DE |
| CELLSTAR® Centrifuge Tubes 50 ml | Greiner, Frickenhausen, DE |
| Reaktionsgefäße 1,5 ml konisch mit Schraubgewinde und Deckel | NeoLab, Heidelberg, DE |
| Quali-Mikrozentrifugengefäße 1.5 ml | Kisker, Steinfurt, DE |
| Quali-Mikrozentrifugengefäße 2.0 ml | Kisker, Steinfurt, DE |
| Quali-PCR Tubes mit anhängendem Deckel | Kisker, Steinfurt, DE |
| ABsolute qPCR Seal AB-1170 | ThermoScientific, Wilmington, DE, USA |
| 96-well PCR Platte | nerbe plus, Winsen/Luhe, DE |

2.3.3. Geräte

| | |
|---|---------------------------|
| accu-jet® pro | Brand, Wertheim, DE |
| Electronic Balance ABJ 220-4M | Kern & Sohn, Balingen, DE |
| Minizentrifuge D-6015 | NeoLab, Heidelberg, DE |
| Eppendorf Research® plus 0.5 – 10 µl | Eppendorf, Barkhausen, DE |
| Eppendorf Research® plus 2 – 20 µl | Eppendorf, Barkhausen, DE |
| Eppendorf Research® plus 20 – 200 µl | Eppendorf, Barkhausen, DE |
| Eppendorf Research® plus 100 – 1000 µl | Eppendorf, Barkhausen, DE |
| Vortex Mixer | NeoLab, Heidelberg, DE |
| MyiQ™ Single-Color Real-Time PCR Detection System & Software | BioRad, Hercules, CA, USA |
| Zentrifuge Mikro 200 R | Hettich, Tuttlingen, DE |

2.4. Genexpressionsanalyse in den Myokardproben mittels rtPCR

Alle Schritte im Verfahren der Genexpressionsanalyse wurden, sofern nicht anders vermerkt, mittels kommerziell erhältlichen Kits (siehe 2.3.1) nach Herstellerangaben durchgeführt. Analysiert wurde zunächst jeweils das Teilstück 6A (Abbildung 29) aus der Vorderwand der mittventrikulären Ebene eines jeden Tieres, um die jeweiligen Expressionsniveaus zu messen und einen Vergleich zwischen MI- und Kontrolltieren zu bekommen. In einem zweiten Schritt wurden jeweils Proben aus den anhand der Late enhancement Aufnahmen definierten Regionen (Peri-Infarkt-, Remoteregion) analysiert und die entsprechenden Expressionsniveaus gegenübergestellt. Für diese Untersuchung wurde das Teilstück B der jeweiligen Probe verwendet, da im Anschluss auf eine Interaktion zwischen dem regionalen endokardialen circumferentiellen Strain und der regionalen Genexpression getestet wurde.

2.4.1. Nukleinsäureextraktion

Die Aufreinigung der Nukleinsäuren wurde mit Hilfe des AllPrep DNA/RNA/miRNA Universal Kit (siehe 2.3.1) durchgeführt. Dieses Verfahren vereint die, vom jeweiligen Bindepuffer abhängige, spezifische Bindung der Nukleinsäuren an eine Silika-Membran mit der Mikrosäulenzentrifugation, basierend auf der Methode von CHOMCZYNSKI and SACCHI (1987). Unter Verwendung zweier Säulen kann mit Hilfe des genannten Kits sowohl DNA als auch RNA, einschließlich miRNA aus nur einer Gewebeprobe isoliert werden.

Wie im Anhang A des AllPrep DNA/RNA/miRNA Universal Handbuchs (QIAGEN, 2012) beschrieben, muss beim Umgang mit RNA sehr darauf geachtet werden, eine Kontamination mit Ribonukleasen (RNasen) zu vermeiden. Diese RNA spaltenden Enzyme sind ubiquitär vorhanden, sehr beständig und nur schwer zu inaktivieren. Daher muss streng darauf geachtet werden, dass sowohl der Arbeitsplatz als auch alle verwendeten Materialien und Lösungen RNase-frei sind. Plastikutensilien sollten nur als sterile Einmalartikel verwendet und Gegenstände aus Glas oder Metall, zusätzlich zum Autoklavieren, mit DEPC behandelt werden. Verwendete Lösungen sollten stets mit DEPC behandeltem Wasser (0,1 % DEPC) angesetzt werden.

Aufgereinigte RNA in RNase-freiem Wasser kann bei -20°C oder -80°C bis zu über einem Jahr ohne wesentlichen Qualitätsverlust aufbewahrt werden.

2.4.2. Bestimmung der Konzentration der isolierten RNA

Die Konzentrationsbestimmung der isolierten RNA erfolgte mit Hilfe eines Spektralphotometers (NanoDrop 2000 Spectrophotometer, Thermo Scientific, Wilmington, DE, USA). Die Absorption bei einer Wellenlänge von 260, 280 und 230 nm wurde ermittelt, um die Konzentration der RNA, sowie eventuelle Verunreinigungen bestimmen zu können. Die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 260 nm ist ein Maß für die Nukleotidkonzentration und entspricht, bei einer Absorptionseinheit $A_{260} = 1$, einer Konzentration von 40 $\mu\text{g/ml}$ ssRNA. Um Aussagen über die Reinheit der Probe machen zu können, wurde zum einen der Quotient A_{260}/A_{280} , zum anderen der Quotient A_{260}/A_{230} bestimmt. Ein A_{260}/A_{280} -Wert von 1,8 – 2,1 spricht dabei für eine hohe Reinheit der RNA, während geringere Werte auf Verunreinigungen durch Proteine mit einem Absorptionsmaximum bei 280 nm, schließen lassen. Verunreinigungen durch die im Verfahren der RNA-Isolation angewendeten Salze und Lösungsmittel, führen zu einem Absorptionsmaximum bei 230 nm. Die A_{260}/A_{230} Werte sollten, als Kennzeichen geringer Kontamination, ebenfalls im Bereich von 2,0 liegen.

2.4.3. Reverse Transkription

Im Anschluss an die Konzentrationsbestimmung der RNA-Proben erfolgte deren Umschreibung in cDNA, unter Verwendung des iScriptTM cDNA Synthese Kit. Das Reaktionsvolumen beträgt insgesamt 20 μl , wobei 5x iScript Reaktionsmix und iScript Reverse Transkriptase in vorgegebener Menge eingesetzt werden. Das benötigte Volumen an RNA und DEPC Wasser errechnet sich aus der RNA-Konzentration der jeweiligen Probe.

| | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| 5x iScript Reaktionsmix | 4 μl |
| iScript Reverse Transkriptase | 1 μl |
| DEPC Wasser | n μl |
| <u>RNA</u> | <u>n μl</u> |
| Gesamtvolumen | 20 μl |

Das Reaktionsgemisch wurde entsprechend des Protokolls von BioRad im Thermocycler (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) inkubiert. Teile der gewonnenen cDNA wurden für die weitere Verwendung im Verhältnis 1:100 mit DEPC Wasser verdünnt, der übrige Teil bei -20°C eingelagert.

2.4.4. Real-Time Polymerase Chain Reaction (rtPCR)

2.4.4.1. Grundlagen

Die Quantifizierung der Genexpression kann heute mittels schneller und vollautomatisierter Verfahren durchgeführt werden. Diese basieren auf dem von Kary Mullis entwickelten Prinzip der Polymerase-Kettenreaktion, bei dem spezifische DNA-Abschnitte, die für ein bestimmtes Gen kodieren, mit Hilfe der DNA-Polymerase und zweier einzelsträngiger Primer vervielfältigt werden können (MULLIS & FALOONA, 1987).

Die Anreicherung des PCR-Produktes wird in Echtzeit mit Hilfe des Fluoreszenzfarbstoffs SYBR Green detektiert. Dieser sendet nach Einlagerung in doppelsträngige DNA unter Anregung mit ultraviolettem Licht ein spezifisches Signal aus, welches quantitativ mit der Menge an PCR-Produkt korreliert.

Für die Quantifizierung der Ausgangsmenge wird der Ct-Wert (Cycle Treshold) herangezogen. Dieser zeigt den erstmaligen signifikanten Anstieg der Fluoreszenz des Amplifikationsproduktes über das unspezifische Hintergrundsignal und damit eine messbare Menge an PCR-Produkt an. Die Expression der Zielgene wird durch relative Quantifizierung mit der Expression eines nicht regulierten, ubiquitär und homogen exprimierten Gens (Housekeeping Gen) normalisiert. Der Expressionsunterschied wird mittels $\Delta\Delta\text{Ct}$ -Methode ermittelt (LIVAK & SCHMITTGEN, 2001).

2.4.4.2. Durchführung

Die rtPCR wurde mit in der Arbeitsgruppe bereits etablierten Primern, die mit Primer-BLAST (NCBI, Bethesda, MD, USA) entworfen wurden, durchgeführt. Deren Prüfung erfolgte in einer Reihe von rtPCR-Vorversuchen und anschließender Validierung mittels DNA-Agarosegelelektrophorese.

| Primerbezeichnung | Primersequenz |
|--------------------------|-------------------------------------|
| 18S FWD | 5'- TTC ACT GTA CCG GCC GTG CG - 3' |
| 18S REV | 5'- CTG TCA CCG CCC TGC AAG CA - 3' |
| BNP FWD | 5'- CCG CAG TAG CAT CTT CC - 3' |
| BNP REV | 5'- TTG CTT TGA AGG GGA GCA G - 3' |
| S100A1 FWD | 5'- GCA AGA AGG GAG CTG AAA GA - 3' |
| S100A1 REV | 5'- AGG TAT GGC AGG GTG GAG - 3' |

Unter Anwendung des iQ SYBR®Green Supermix wurde für jedes Primerpaar ein entsprechender rtPCR-Ansatz hergestellt und im Doppelansatz pipettiert. Pro Vertiefung setzte sich das Reaktionsgemisch wie folgt zusammen:

| | |
|---------------------|---------------|
| SYBR Green Supermix | 7,5 µl |
| FWD Primer | 0,5 µl |
| REV Primer | 0,5 µl |
| <u>cDNA</u> | <u>6,5 µl</u> |
| Gesamtvolumen | 15,0 µl |

Die PCR Platte wurde unter Verwendung des MyiQ™ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) analysiert.

3. Studienteil 2

3.1. Patientenkollektiv

Über einen Zeitraum von mehreren Monaten wurden fortlaufend Patienten mit akutem Myokardinfarkt am Universitätsklinikum Heidelberg behandelt. Kriterien für die Aufnahme dieser Patienten in die vorliegende Studie waren das erstmalige Auftreten eines akuten Myokardinfarktes mit typischen, über 20 Minuten andauernden Brustschmerzen, einschließlich ST-Segmenthebungen von über 0,2 mV in mindestens zwei aufeinanderfolgenden EKG-Ableitungen, sowie die erfolgreiche Reperfusion des verschlossenen Gefäßes mittels perkutaner Koronarintervention (PCI). Ausschlusskriterien stellten bereits zuvor aufgetretene Myokardinfarkte, schwere Klappenerkrankungen und Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung, sowie für die Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel dar.

Die Studie wurde nach den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki und nach Genehmigung durch das Ethikkomitee der Einrichtung durchgeführt. Alle Patienten erteilten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung.

3.2. Studienprotokoll

Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt wurden 3 ± 1 Tage nach erfolgreicher Reperfusion des betroffenen Koronargefäßes mittels CMR untersucht. Unter Anwendung eines Standard-Untersuchungsprotokolls erfolgte die Erfassung von

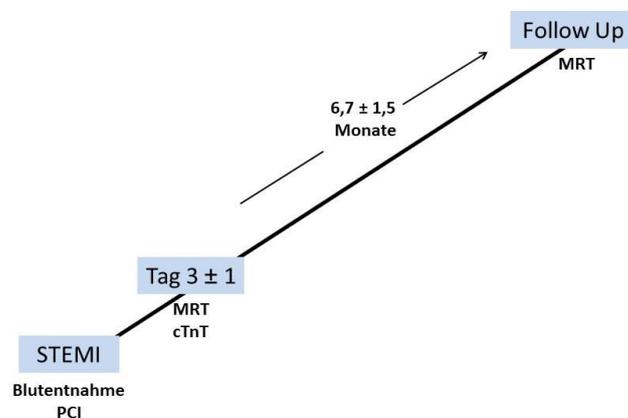


Abbildung 31:
Zeitliche
Strukturierung der
Untersuchung im
Studienteil 2.

Parametern zur Charakterisierung der Morphologie und Funktion des linken Ventrikels. Im Zeitraum zwischen der Vorstellung der Patienten mit akuten Symptomen und 96 Stunden nach diesem Ereignis, wurde mehrfach Blut entnommen, um den maximalen Wert des kardialen Troponin T, bestimmt im Zentrallabor des Universitätsklinikums Heidelberg, erfassen zu können. Eine deutliche positive Korrelation der zum Zeitpunkt von 72 - 96 Stunden nach Myokardinfarkt ermittelten cTnT-Konzentrationen mit der im akuten Stadium gemessenen Infarktgröße wurde in einer Studie von STEEN et al. (2006) gezeigt. Nach $6,7 \pm 1,5$ Monaten wurde die Untersuchung der kardialen Funktion und Morphologie mittels MRT, zur Beurteilung der Anpassungsvorgänge des Herzens nach Myokardschädigung, erneut durchgeführt.

3.3. Kardiale Magnetresonanztomographie

Die Untersuchung erfolgte in einem 1,5 T Achieva Ganzkörperscanner (Philips Medical Systems, Best, NL), unter Verwendung einer 5-Element-Phased-Array-Herzspule (Philips Medical Systems, Best, NL). Cine-Sequenzen und kontrastverstärkte Bildgebung dienten der Beurteilung der kardialen Funktion und Morphologie.

Die Aufnahme der Sequenzen erfolgte in Rückenlage. Ein zum MRT gehöriges Vektor-EGK (Philips Medical Systems, Best, NL) diente der Synchronisation der aufgenommenen Bewegung mit der zugehörigen Herzphase im Herzzyklus. Ein Atemkissen wurde auf die Brust gelegt und das zugehörige Pulsoximeter am Zeigefinger angebracht. Ein venöser Zugang wurde gelegt, um die Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (Magnevist, Bayer AG, Leverkusen, BRD) für die Detektion der Narbe zu gewährleisten.

3.3.1. Datenakquisition

Die Datenakquisition erfolgte analog zu der unter 2.2.3.2 beschriebenen Ausführung. SSFP-Sequenzen wurden verwendet, um Cine-Aufnahmen der drei langen Achsen (2-Kammer-Blick, 3-Kammer-Blick 4-Kammer-Blick), sowie 10 – 12 Kurzachsenschnitten mit einer Schichtdicke von 8 mm und einem Zwischenschichtabstand von 2 mm zu generieren. Folgende Parameter fanden Anwendung: Field of View $350 \times 350 \text{ mm}^2$, Matrix 160×160 , Schichtdicke 8 mm, resultierende Voxelgröße $2,2 \times 2,2 \times 8 \text{ mm}$, TR = 2,8 ms, TE = 1,4 ms, Flip-Winkel = 60° , retrospektives EKG-Gating mit 25 Phasen pro Herzzyklus. Die CE-

CMR erfolgte 10 - 15 Minuten nach intravenöser Applikation von 0,2 mmol/kg KG gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (Magnevist, Bayer, DE). Eine segmentierte Inversion-Recovery-Turbo-Gradientenecho-Sequenz (Field of View 360 x 360 mm², Matrix 200 x 178, TR = 3,1 ms, TE = 1,1 ms, EPI-Faktor 1, Schichtdicke 10 mm, räumliche Auflösung 1,8 x 2,0 mm², Flip-Winkel 15°) diente der Akquisition eines Kurzachsenstapels von 20 – 22 Schichten sowie von zwei Langachsenschnitten. Die Inversionszeit wurde visuell beurteilt und lag zwischen 180 und 240 ms.

Alle Datensätze wurden zur Datenanalyse auf eine externe Workstation übertragen.

3.3.2. Datenanalyse

Die Datenanalyse der MR-Parameter erfolgte vergleichbar zu der in Studienteil 1 unter 2.2.3.2 beschriebenen Vorgehensweise. MR-Routineparameter der globalen linksventrikulären Funktion und Morphologie wurden im Rahmen der klinischen Abklärung der Patienten durch unabhängige, nicht in die Studie involvierte Untersucher erhoben. Damit konnte eine objektive Einschätzung des Stellenwertes der im Rahmen dieser Arbeit mittels Feature Tracking ermittelten Deformationsparameter in der Detektion von Myokardschädigungen sowie als Prädiktor für eine linksventrikuläre Dysfunktion ermöglicht werden. Die Auswertung der segmentalen Deformationsparameter und die sich anschließende Berechnung der entsprechenden globalen Parameter erfolgten wie unter 2.2.3.2 beschrieben. Die Einteilung der Myokardsegmente in die oben beschriebenen Regionen Infarkt-, Peri-Infarkt- und Remoteregion erfolgte wiederum anhand deren Abhängigkeit vom Infarktareal. Da in diesem Studienteil Ischämien in jeder der drei Koronararterien (RCA, LAD, LCX) auftreten konnten, wurden die Infarktsegmente als Versorgungsgebiet der jeweiligen Koronararterie, die Peri-Infarktsegmente als unmittelbar an die Infarktsegmente angrenzenden Areale und die Remotesegmente als vom Infarktgebiet entfernt liegende Segmente definiert. Strain- und Strain rate-Werte aller Segmente der jeweiligen Regionen wurden wiederum zu einem Wert zusammengefasst und in die Analyse zum Vergleich der regionalen Funktion einbezogen.

3.4. Validierung der Methode

Um die Objektivität der 2D Cardiac Performance Analysis MR beurteilen zu können, wurde neben dem Einfluss verschiedener Untersuchungszeitpunkte (Intraobserver-Variabilität) auch der Einfluss unterschiedlicher Untersucher (Interobserver-Variabilität) auf die Genauigkeit der Ergebnisse ermittelt. Die Wiederholbarkeit der Datenanalyse wurde auf globaler Ebene an insgesamt 20 zufällig ausgewählten STEMI-Patienten untersucht. Auf regionaler Ebene setzte sich die Validierung aus Strain- und Strain rate-Werten von insgesamt 50 Segmenten der mittventrikulären Ebene verschiedener STEMI-Patienten zusammen.

3.4.1. Intraobserver-Variabilität

Mit dieser Untersuchung wird die Wiederholbarkeit der Datenanalyse durch dieselbe Person ausgedrückt. Auf globaler und regionaler Ebene wurden die unter 3.4 genannten Datensätze jeweils zweimal im Abstand von acht Wochen von demselben Untersucher erhoben.

3.4.2. Interobserver-Variabilität

Die Interobserver-Variabilität drückt die Wiederholbarkeit der Auswertung durch verschiedene Personen aus. Dazu wurden die unter 3.4 genannten Datensätze von zwei unabhängigen Untersuchern erhoben, ohne Kenntnis der Ergebnisse des jeweils anderen Untersuchers.

4. Statistische Datenanalyse

Für die Auswertung der Daten wurden Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Seattle, USA), SPSS (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) und GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) verwendet. Die Angabe aller Daten erfolgte als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD).

4.1. Studienteil 1

Die infarzierten Tiere wurden über die Infarktgröße in zwei Gruppen randomisiert, um eine differenzierte Betrachtung großer und kleiner Myokardinfarkte durchführen zu können. Sämtliche Auswertungen erfolgten vergleichend zwischen Tieren mit einer Infarktgröße oberhalb des Medianwertes von 14 % des myokardialen Volumens (Pig Infarkt_{groß}), Tieren mit einer Infarktgröße unterhalb des Medianwertes von 14 % des myokardialen Volumens (Pig Infarkt_{klein}) sowie Kontrolltieren (Sham). Eine Untersuchung auf signifikante Unterschiede bezüglich klinischer, morphologischer und funktioneller Parameter zwischen den Infarktgruppen und den Kontrolltieren im Verlauf erfolgte zunächst mit Hilfe von Varianzanalysen mit Messwiederholung. Ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich des Haupteffektes des messwiederholten Faktors (Innersubjekteffekt), des nicht messwiederholten Faktors (Zwischensubjekteffekt) oder für die Wechselwirkung zwischen den Faktoren (Interaktion), wurden die Einzeleffekte im Anschluss genauer untersucht. Trat in der Varianzanalyse mit Messwiederholung ein Zeiteffekt (Innersubjekteffekt) auf, wurden für die entsprechenden Parameter jeweils die Differenzen zwischen den Untersuchungsergebnissen nach 56 und 112 Tagen für jede der untersuchten Gruppen ermittelt und diese wiederum unter Verwendung einer einfaktoriellen Varianzanalyse (einfaktorielle ANOVA) verglichen. Beim Vorliegen von Zwischensubjekteffekten wurden, im Anschluss an die Varianzanalyse mit Messwiederholung, einfaktorielle Varianzanalysen zwischen den drei Untersuchungsgruppen (Sham, Pig Infarkt_{groß}, Pig Infarkt_{klein}), getrennt nach Zeitpunkten durchgeführt. Das beschriebene Vorgehen wurde für globale, sowie für regionale Parameter in vergleichbarer Weise angewendet.

Die Infarktregion wurde anhand unterschiedlicher Transmuralitäten (1 – 50 %, 51 – 100 %) weiter differenziert und die entstandenen Kategorien zwischen den Infarktgrößen-Gruppierungen mittels ungepaartem Student T-Test verglichen.

Mittels Bonferroni-Methode wurde eine Korrektur des α -Fehlers durchgeführt und die Bonferroni-korrigierten p-Werte angegeben. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

4.2. Studienteil 2

Analog zur präklinischen Studie wurde auch das Patientenkollektiv anhand der Infarktgröße randomisiert. Der Medianwert der Infarktgrößen lag bei 15 % des myokardialen Volumens. Patientencharakteristika wurden im Falle von kontinuierlichen Daten als Mittelwerte \pm Standardabweichung und im Falle von kategorischen Daten als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Der Vergleich kontinuierlicher Kenndaten zwischen den Infarktgrößen-Gruppierungen und einem Kollektiv von gesunden Probanden erfolgte mittels Varianzanalysen, getrennt nach Untersuchungszeitpunkten. Veränderungen einzelner Parameter zwischen den Untersuchungszeitpunkten wurden innerhalb einer Gruppe mit Hilfe des gepaarten T-Test erfasst. Kategorische Daten wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Lineare Regressionsanalysen dienten dazu, Korrelationen zwischen den einzelnen kontinuierlichen Parametern zu ermitteln. Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um initial erfasste klinische und magnetresonanztomographische Parameter, die einen Prädiktor für die Infarktgröße im Follow Up darstellen, zu identifizieren. Sofern ein Parameter als signifikant bestimmt wurde, konnte eine Receiver Operating Characteristic Analyse (ROC-Analyse) durchgeführt werden, um Cutoff-Werte zu ermitteln, die mit hoher Sensitivität und Spezifität eine Infarktgröße von über 15 % des myokardialen Volumens und damit eine LV-Dysfunktion zum Zeitpunkt des Follow Ups vorhersagen können. Damit sollte vor allem der Stellenwert des endokardialen longitudinalen und circumferentiellen Strain bezüglich der Identifikation von Patienten, die eine LV-Dysfunktion entwickeln, beurteilt werden.

Auf regionaler Ebene erfolgte der Vergleich der Strain- und Strain rate-Werte zwischen den Gruppen (Kontrolle, Patient Infarkt_{groß}, Patient Infarkt_{klein}) mittels einfaktorieller ANOVA, getrennt nach Untersuchungszeitpunkten. Zwischen der initialen und der Folgeuntersuchung wurde ein Vergleich der Regionen innerhalb einer Gruppe mittels gepaartem T-Test durchgeführt.

Eine detailliertere Einteilung der Infarktregion anhand der gemessenen segmentalen Infarktgrößen in vier Kategorien (1 -25 %, 26 – 50 %, 51 – 75 %, 76

– 100 %), sollte der Beurteilung der kardialen Funktion verschiedenartig ausgedehnter Infarktareale dienen.

IV. ERGEBNISSE

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte orientierend an dem in Abbildung 16 dargestellten Schema. Zunächst wurden die grundlegenden Charakteristika und Ergebnisse des tierexperimentellen Studienteils 1 dargelegt. Im Anschluss erfolgte die Präsentation der Ergebnisse aus dem klinischen Studienabschnitt 2.

1. Ischämische Kardiomyopathie im humanrelevanten Schweinmodell

1.1. Hintergrund

Insgesamt wurden 15 Tiere in die Studie einbezogen. Neun dieser Tiere erhielten einen Myokardinfarkt, während die verbleibenden sechs Tiere als Kontrolltiere dienten. Sieben weitere Tiere verstarben unmittelbar bei Infarktinduktion, zwei Tiere binnen 48 Stunden und ein weiteres Tier im Verlauf des Versuchs, zwischen Tag 56 und 112, weshalb keine Untersuchungsergebnisse vom finalen Versuchstag vorlagen. Diese Tiere wurden von den Auswertungen ausgeschlossen. Die Mortalität lag bei 40 %.

Die Auswertung aller Daten erfolgte im Vergleich zu Sham-operierten Tieren, um den Einfluss des Körperwachstums auf die Veränderung sämtlicher Parameter berücksichtigen zu können.

Anhand der Infarktgrößenbestimmung an Tag 112 nach Infarktinduktion erfolgte die Einteilung in zwei Untersuchungsgruppen. Insgesamt wiesen vier Tiere eine mittlere Infarktgröße von über 14 % des myokardialen Volumens auf (Gruppe Pig Infarkt_{groß}), während die übrigen fünf Tiere eine Infarktgröße von weniger als 14 % des myokardialen Volumens (Gruppe Pig Infarkt_{klein}) zeigten.

1.2. Basischarakterisierung vor Infarktinduktion

Als Basischarakterisierung der Tiere an Versuchstag 1, vor Infarktinduktion, diente die echokardiographische Ermittlung der enddiastolischen und endsystolischen Diameter und Volumina und damit der Verkürzungsfraction sowie der Ejektionsfraction. Zu diesem Zeitpunkt zeigten sich keine signifikanten Veränderungen bezüglich der genannten kardialen Funktionsparameter zwischen den Versuchsgruppen.

Auch die mittels Druck-Volumenkatheter ermittelten Parameter der Herzfunktion

zeigten vor der Intervention keine Unterschiede zwischen den Infarkt- und den Kontrolltieren.

1.3. Anzeichen des akuten Infarktgeschehens

Die Induktion des LCX-Infarktes wurde bei allen Tieren der Infarktgruppe als erfolgreich gewertet, da sie bereits im Verlauf der 120 minütigen Okklusion der

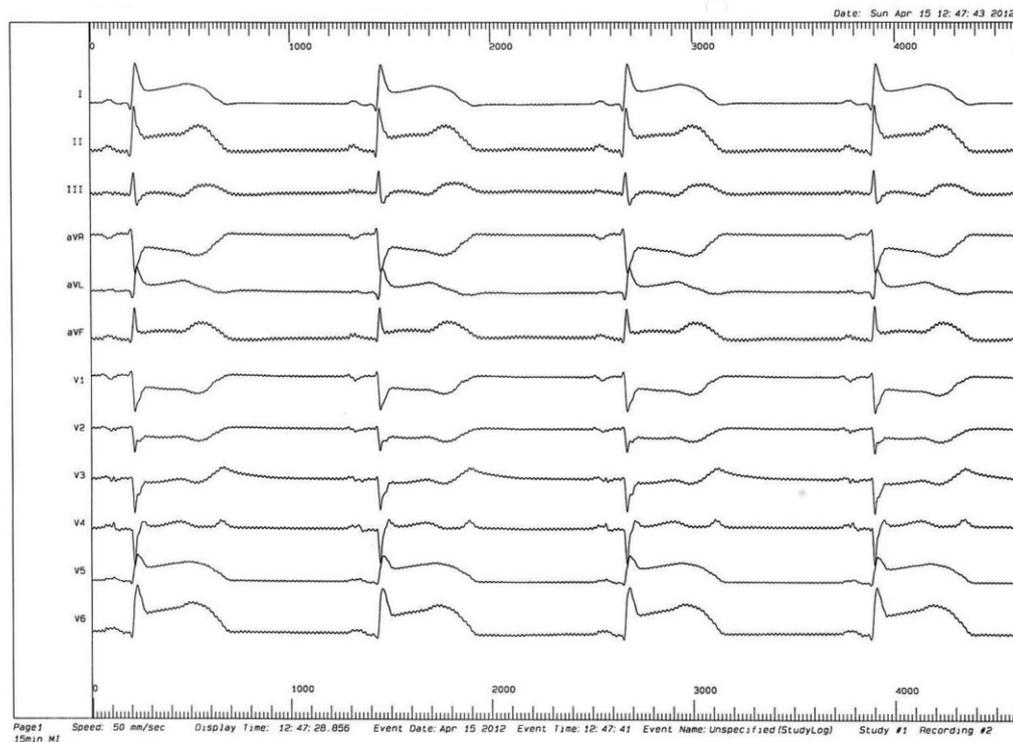


Abbildung 32: Charakteristisches 12-Kanal-EKG 15 Minuten nach Verschluss des Ramus circumflexus der linken Koronararterie beim Schwein. Deutliche ST-Streckenhebungen in den Ableitungen I, II, aVF, V5 und V6, sowie korrespondierende ST Senkungen in den Ableitungen aVR, V1 und V2 als Anzeichen eines akuten Infarktgeschehens im Versorgungsgebiet der LCX.

Koronararterie eindeutige Anzeichen für das Vorliegen einer ischämischen Myokardreaktion im EKG-Verlauf aufwiesen (Abbildung 32). Dazu zählten signifikante ST-Streckenhebungen in den Ableitungen I und II, sowie aVF und V₅ – V₆, sowie korrespondierende ST-Senkungen in aVR, V₁ und V₂, die für eine Infarktlokalisierung in der Lateral- bzw. Posterolateralwand sprachen.

1.4. Abschätzung der Infarktgröße anhand des hs Troponin T

Die Plasmaspiegel des hoch sensitiven Troponin T zeigten zum Zeitpunkt von 72 Stunden nach Infarktinduktion einen signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen ($p < 0,001$). Während die Werte der Kontrollgruppe (Sham) in der, für den Humanbereich, physiologischen Größenordnung von < 14 pg/ml lagen (REICHLIN et al., 2011), ergab sich für die Tiere der Gruppe Pig

Infarkt_{groß} (MI \geq 14 %) ein mittlerer Wert von $2413,3 \pm 834,9$ pg/ml, für die Tiere der Gruppe Pig Infarkt_{klein} (MI $<$ 14 %) hingegen ein mittlerer Wert von $1075,8 \pm 500,8$ pg/ml (Abbildung 33).

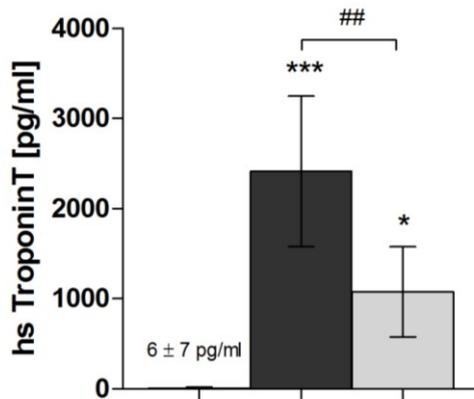


Abbildung 33: Mittlere Konzentration des hoch sensitiven Troponin T im Blutplasma 72 Stunden nach Infarktinduktion beim Schwein.

*p < 0,05 und ***p < 0,001 im Vergleich zu Sham; ##p < 0,01 bei Gegenüberstellung von Pig Infarkt_{groß} und Pig Infarkt_{klein}.

□ Sham (n = 6)
 ■ Pig Infarkt_{groß} (n = 4)
 ▒ Pig Infarkt_{klein} (n = 5)

1.5. Bestimmung der Infarktgröße mittels CE-CMR

Mit Hilfe der kontrastverstärkten CMR war es möglich, die Infarktgröße zu beiden Untersuchungszeitpunkten auf nichtinvasivem Wege zu bestimmen und damit die Entwicklung der Infarktausdehnung innerhalb eines Tieres zu beurteilen. Die Tiere wurden anhand des Medianwertes der relativen Infarktgröße an Tag 112 in zwei Untersuchungsgruppen (Pig Infarkt_{groß}: MI \geq 14 %; Pig Infarkt_{klein}: MI $<$ 14%) eingeteilt. Daraufhin wurden die relativen und absoluten Infarktgrößen genauer betrachtet. Die mittlere Infarktgröße lag zum Zeitpunkt von 56 Tagen nach Infarktinduktion in Gruppe Pig Infarkt_{groß} bei $18,9 \pm 5,9$ g für die absolute und $20,3 \pm 4,5$ % des linksventrikulären Volumens für die relative Infarktgröße. In Gruppe Pig Infarkt_{klein} lag sie bei $9,7 \pm 4,1$ g für die absolute und $10,4 \pm 2,8$ % für die relative Infarktgröße. Zum Zeitpunkt von 112 Tagen nach Infarktinduktion betrug die mittlere Infarktgröße entsprechend $26,4 \pm 7,0$ g bzw. $19,1 \pm 4,0$ % in Gruppe Pig Infarkt_{groß} und $13,9 \pm 5,3$ g bzw. $10,2 \pm 3,0$ % in Gruppe Pig Infarkt_{klein}. Der Vergleich der relativen Infarktgrößen zu beiden Untersuchungszeitpunkten zeigte keine signifikanten Unterschiede, während die absoluten Infarktgrößen in beiden Untersuchungsgruppen signifikant zunahm (Pig Infarkt_{groß}: p = 0,013; Pig Infarkt_{klein}: p = 0,023). In der Gruppe der Kontrolltiere konnten keine Hinweise für eine Kontrastmittelanreicherung und damit für eine Myokardschädigung entdeckt werden.

Die signifikanten Korrelationen zwischen den an Tag 3 nach Infarktinduktion bestimmten Plasmakonzentrationen des hoch sensitiven Troponin T und den

gemessenen Infarktgrößen waren wie folgt: Tag 56 ($r = 0,910$, $p < 0,001$; Abbildung 34 (A)), Tag 112 ($r = 0,896$, $p < 0,001$; Abbildung 34 (B)). Die Beziehung zwischen der mittleren hs Troponin T-Konzentration im Blutplasma und der absoluten Infarktgröße war ebenfalls signifikant: Tag 56 ($r = 0,960$, $p < 0,001$) und Tag 112 ($r = 0,881$, $p = 0,002$).

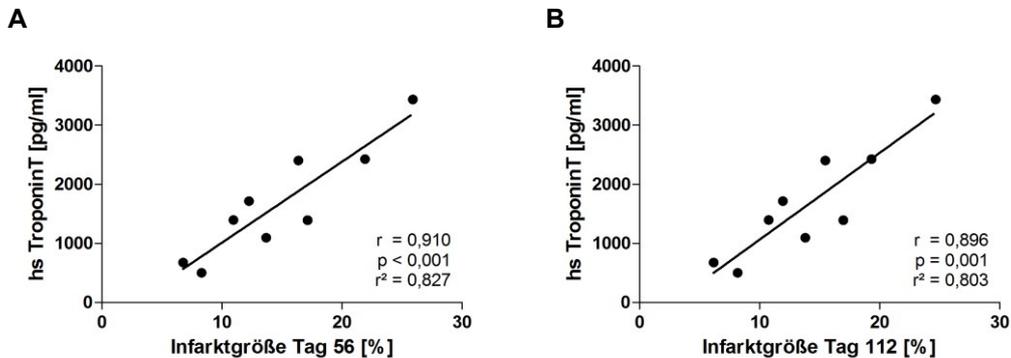


Abbildung 34: Korrelation der mittleren Konzentration des hs Troponin T im Blutplasma mit der relativen Infarktgröße bei infarzierten Schweinen: (A) Tag 56 und (B) Tag 112 nach Infarktinduktion.

1.6. Ventrikeldilatation und kompensatorische Hypertrophie

Die strukturellen Umgestaltungsprozesse im Rahmen des kardialen Remodeling zeigten sich anhand zahlreicher Parameter. Signifikant vergrößerte enddiastolische und endsystolische Durchmesser im Vergleich zu den Kontrolltieren konnten bei Tieren der Gruppe Pig Infarkt_{groß} zu beiden Zeitpunkten beobachtet werden (Abbildung 35 (A) & (B)). Gruppe Pig Infarkt_{klein} dagegen zeigte ausschließlich am Tag 112 nach Infarktinduktion einen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhten enddiastolischen Diameter. Bezüglich des endsystolischen Diameters konnten außerdem zu beiden Zeitpunkten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen Pig Infarkt_{groß} und Pig Infarkt_{klein} gezeigt werden (Abbildung 35 (B)). Der linksventrikuläre Massenindex stellte sich in Gruppe Pig Infarkt_{groß} zu beiden Zeitpunkten als signifikant erhöht gegenüber den Kontrolltieren dar. Eine signifikante Erhöhung dieses Parameters in Gruppe Pig Infarkt_{klein} konnte erst zum zweiten Untersuchungszeitpunkt festgestellt werden (Abbildung 35 (C)). Für die genannten morphologischen Parameter traten in den Varianzanalysen mit Messwiederholung signifikante Innersubjekteffekte über den Untersuchungszeitraum auf. Die daraufhin durchgeführten einfaktoriellen Varianzanalysen der Differenzwerte zwischen den Untersuchungszeitpunkten zeigten jedoch für keinen dieser Parameter signifikante Ergebnisse. Das bedeutete,

dass die weitere Zunahme der Diameter und die Abnahme des linksventrikulären Massenindex zwischen den Untersuchungszeitpunkten teilweise auf das Körperwachstum der Tiere zurückzuführen waren. Diese Beobachtung betonte vor allem die Bedeutung des Vergleichs mit den Kontrolltieren. Für die Plasmakonzentration von NT-proBNP, die an Versuchstag 112 bestimmt wurde, konnte für Gruppe Pig Infarkt_{groß} ein, wenn auch nicht signifikanter, Trend beobachtet werden (Abbildung 35 (D)).

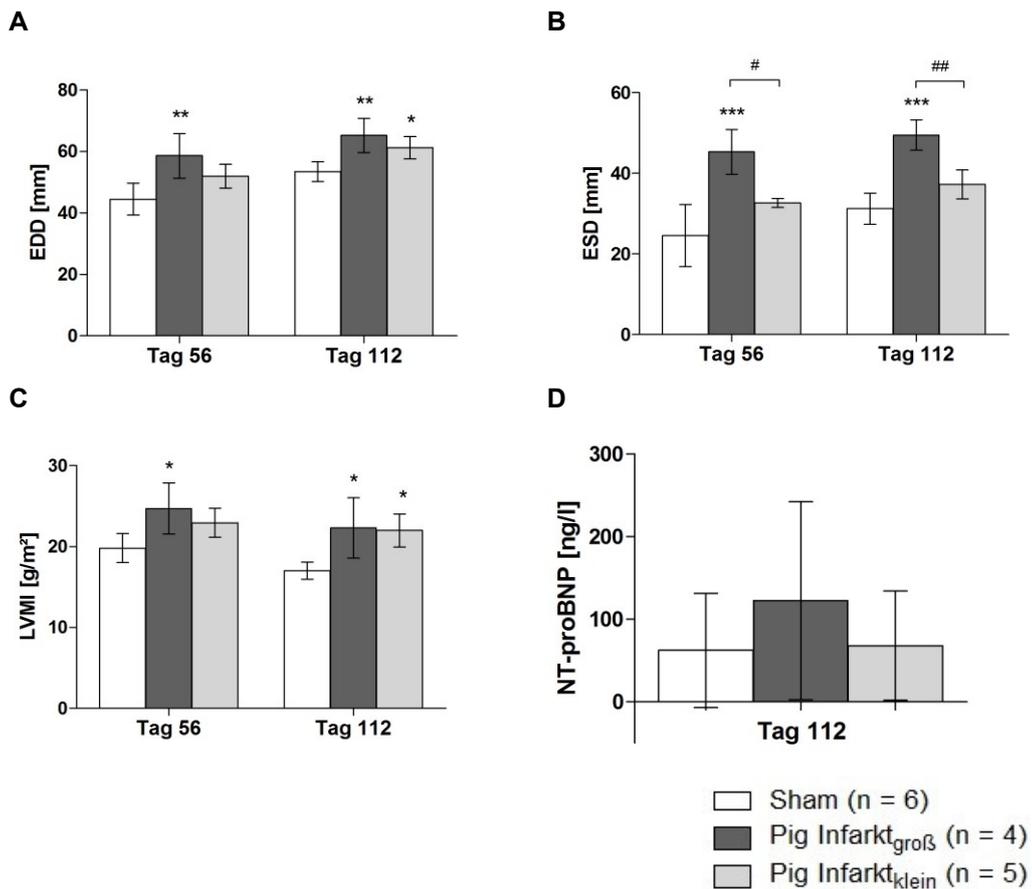


Abbildung 35: Morphologische Herzparameter bei infarzierten Schweinen (n = 9) und bei den Kontrolltieren (n = 6) zu den beiden Untersuchungszeitpunkten Tag 56 und Tag 112: (A) Enddiastolischer Diameter EDD. (B) Endsystolischer Diameter ESD. (C) Linksventrikulärer Massenindex LVMI. (D) Nt-proBNP. *p < 0,05, **p < 0,01 und ***p < 0,001 im Vergleich zu den Kontrollen; #p < 0,05 und ##p < 0,01 beim Vergleich zwischen den Gruppen Pig Infarkt_{groß} und Pig Infarkt_{klein}.

1.7. Linksventrikuläre Funktion nach Myokardschädigung

Die linksventrikuläre Funktion war in Gruppe Pig Infarkt_{groß} zu beiden Untersuchungszeitpunkten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant vermindert, was sich an zahlreichen Parametern wie dem EDVI, dem ESVI und der EF erkennen ließ (Abbildung 36 (A), (B), (C)). Der Nachweis einer verminderten Funktion in Gruppe Pig Infarkt_{klein} ermöglichte der Parameter EF. Zum zweiten

Untersuchungszeitpunkt konnte eine signifikante Funktionseinschränkung gegenüber den Kontrollen identifiziert werden (Abbildung 36 (C)). Mittels ESVI und EF war zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine Differenzierung zwischen den beiden Infarktgrößen-Gruppierungen möglich.

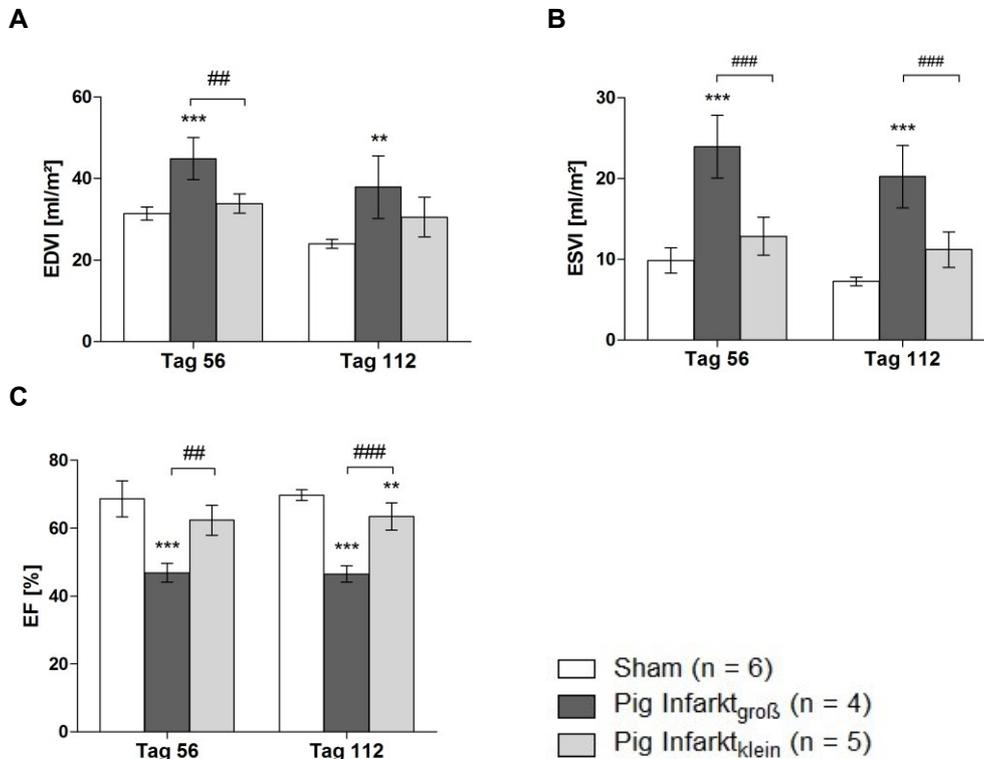


Abbildung 36: Parameter der globalen linksventrikulären Herzfunktion bei infarzierten Schweinen (n = 9) und bei den Kontrolltieren (n = 6) zu den beiden Untersuchungszeitpunkten Tag 56 und Tag 112: (A) Enddiastolischer Volumenindex EDVI. (B) Endsystolischer Volumenindex ESVI. (C) Ejektionsfraktion EF. **p < 0,01 und ***p < 0,001 im Vergleich zu den Kontrollen; ##p < 0,01, ###p < 0,001 beim Vergleich zwischen den Gruppen Pig Infarkt_{groß} und Pig Infarkt_{klein}.

Detaillierte Angaben zu allen erhobenen Standardmessungen sind im Anhang (IX.) Tabelle 5 zu entnehmen.

1.8. Globale Deformationsanalyse

1.8.1. Globale Strain- und Strain rate-Werte

Die globale Strain- und Strain rate-Analyse im Modell der ischämischen Kardiomyopathie im Schwein sollte zunächst dazu dienen, die Bedeutung der Deformationsanalyse im Vergleich zu gängigen Parametern der Myokardfunktion und -morphologie darzulegen. Dadurch sollte eine Verbindung zum klinischen Studienteil hergestellt werden, in dem der prognostische Nutzen der globalen Deformationsanalyse untersucht wurde.

Für die globalen endo- und epikardialen Strain- und Strain rate-Werte wurden, wie oben beschrieben, zwei unterschiedliche Ergebnisse erfasst, der maximale negative, sowie der endsystolische Strain-Wert. Stellvertretend wurde in den folgenden Analysen der Wert des maximalen negativen Strain, als Mittelwert über 16 Segmente im Falle des circumferentiellen bzw. 18 Segmente im Falle des longitudinalen Strain, für den Vergleich zwischen Infarkttieren und Kontrollen verwendet.

Zwischen Endo- und Epikontur konnte für die Strain- und Strain rate-Werte ein deutliches Gefälle beobachtet werden, unabhängig davon, ob es sich um infarzierte Tiere oder Kontrollen handelte. Der endokardiale circumferentielle und longitudinale Strain waren in Gruppe Pig Infarkt_{groß} zu beiden Untersuchungszeitpunkten sowohl gegenüber den Kontrolltieren, als auch gegenüber Gruppe Pig Infarkt_{klein} signifikant vermindert (Abbildung 37 (A) & (E)). Auch die endokardiale circumferentielle Strain rate ermöglichte diese Differenzierung (Abbildung 37 (C)). Die endokardiale longitudinale Strain rate war dagegen zwischen diesen Gruppen zum Zeitpunkt von 56 Tagen nach Infarktinduktion nicht signifikant verändert und zum Zeitpunkt von 112 Tagen nach Infarktinduktion nur marginal signifikant verändert (Abbildung 37 (G)). Eine Differenzierung der Gruppe Pig Infarkt_{klein} von den Kontrolltieren, anhand der endokardialen Strain- und Strain rate-Werte, war zu keinem der beiden Zeitpunkte möglich.

Die Veränderungen am Epikard entsprachen tendenziell denen des Endokards, waren jedoch teilweise geringer ausgeprägt. In Gruppe Pig Infarkt_{groß} lag die relative Abnahme des circumferentiellen Strain am Endokard im Vergleich zu den Kontrollen bei 37 % (42 % an Tag 112), für die circumferentielle Strain rate bei

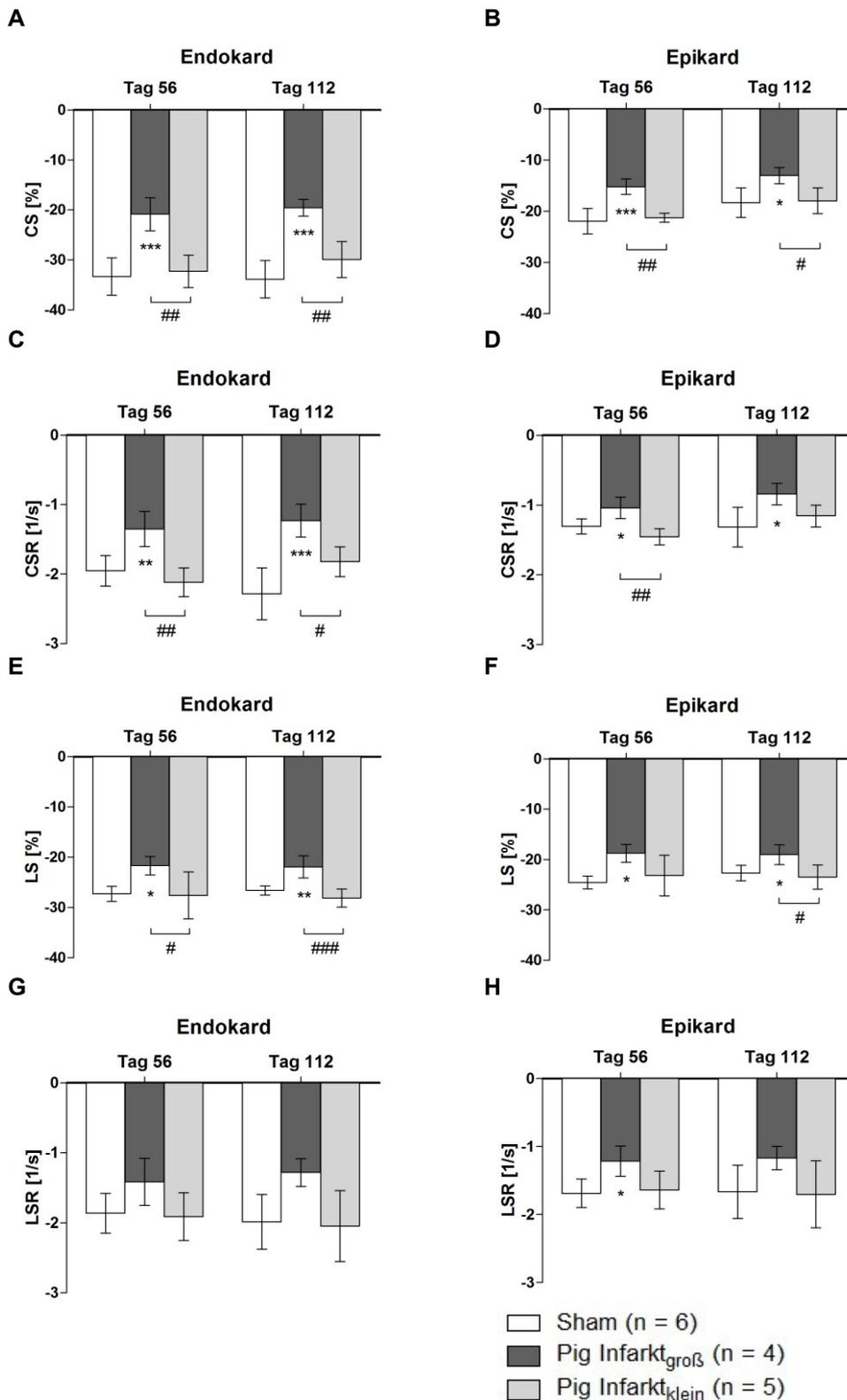


Abbildung 37: Globale endokardiale und epikardiale Deformationsparameter bei infarzierten Schweinen (n = 9) und bei den Kontrolltieren (n = 6) zu den beiden Untersuchungszeitpunkten Tag 56 und Tag 112: (A) Globaler endokardialer circumferentieller Strain. (B) Globaler epikardialer circumferentieller Strain. (C) Globale endokardiale circumferentielle Strain rate. (D) Globale epikardiale circumferentielle Strain rate. (E) Globaler endokardialer longitudinaler Strain. (F) Globaler epikardialer longitudinaler Strain. (G) Globale endokardiale longitudinale Strain rate. (H) Globale epikardiale longitudinale Strain rate. *p < 0,05, **p < 0,01 und ***p < 0,001 im Vergleich zu den Kontrollen; #p < 0,05, ##p < 0,01, ###p < 0,001 beim Vergleich zwischen den Gruppen Pig Infarkt_{groß} und Pig Infarkt_{klein}.

30 % (48 % an Tag 112). Am Epikard dagegen lagen die entsprechenden Abnahmen bei 31 % (29 % an Tag 112) und 23 % (39 % an Tag 112). Der longitudinale Strain zeigte in Gruppe Pig Infarkt_{groß} einen Rückgang von 21 % (17% an Tag 112) am Endokard und 24 % (16 % an Tag 112) am Epikard. Bezüglich der longitudinalen Strain rate konnten ausschließlich an Tag 56 nach Infarktinduktion signifikante Unterschiede zwischen Gruppe Pig Infarkt_{groß} und Kontrollen am Epikard beobachtet werden. Die Verminderung im Vergleich zu den Kontrollen lag bei 29 %. Aufgrund der ähnlichen Veränderungen an Endo- und Epikard wurde in der regionalen Analyse nur auf die endokardialen Strain- und Strain rate-Werte eingegangen. Alle Werte und deren Signifikanzen sind im Anhang (IX.) in Tabelle 6 aufgeführt.

Im Falle der endokardialen circumferentiellen Strain rate trat eine Interaktion zwischen den Tiergruppen und der Zeit auf ($F = 5,576$; $p = 0,019$), was bedeutet, dass sich die Parameter der einzelnen Gruppen in unterschiedlicher Weise über die Zeit entwickelten. Mittels post-hoc Analyse konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe Pig Infarkt_{klein} und den Kontrolltieren ermittelt werden ($p = 0,022$). Während sich der besagte Wert in der Gruppe der Kontrolltiere verbesserte, nahm er in der Gruppe der kleinen Infarkte im Laufe des Untersuchungszeitraums weiter ab.

1.8.2. Zur Bedeutung globaler Strain- und Strain rate-Werte für die Detektion morphologischer und funktioneller Veränderungen

Die im Folgenden aufgeführten Analysen beschränkten sich auf die Darstellung der globalen endokardialen Strain- und Strain rate-Werte in Abhängigkeit zu morphologischen und funktionellen Herzparametern.

1.8.2.1. Korrelation mit der globalen Infarktgröße

Ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen dem circumferentiellen Strain (CS) und der Infarktgröße konnte sowohl am Tag 56 ($r = 0,760$, $p = 0,001$), als auch am Tag 112 nach Infarktinduktion beobachtet werden ($r = 0,819$, $p < 0,001$; Abbildung 38 (A)). Die Korrelation zwischen Infarktgröße und circumferentieller Strain rate (CSR) war 56 Tage nach Infarktinduktion bereits signifikant ($r = 0,548$, $p = 0,034$). Diese Signifikanz wurde aber bis zur Folgeuntersuchung am Tag 112 noch deutlicher ($r = 0,821$, $p < 0,001$; Abbildung 38 (B)). Zwischen dem longitudinalen Strain (LS) und der Infarktgröße bestand ebenfalls zu beiden

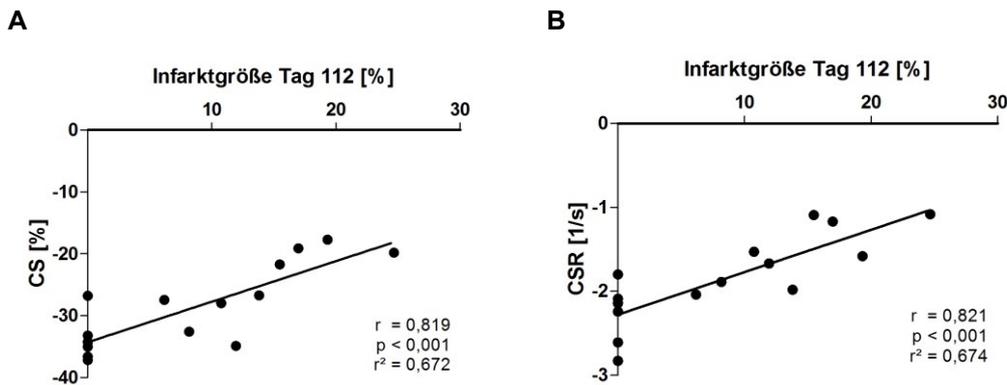


Abbildung 38: Korrelation des circumferentiellen Strain (A) sowie der Strain rate (B) mit der Infarktgröße am Tag 112 nach Infarktinduktion beim Schwein.

Zeitpunkten ein signifikanter Zusammenhang, dieser war jedoch sehr viel schwächer ausgeprägt als im Falle des CS (Tag 56: $r = 0,546$, $p = 0,035$; Tag 112: $r = 0,560$, $p = 0,030$). Für die longitudinale Strain rate (LSR) konnte keine Korrelation mit der globalen Infarktgröße beobachtet werden.

1.8.2.2. Korrelation mit der Ejektionsfraktion (EF)

Zwischen dem CS und der Ejektionsfraktion bestand sowohl an Tag 56 ($r = -0,942$, $p < 0,001$) als auch an Tag 112 ($r = -0,934$, $p < 0,001$; (Abbildung 39 (A))) eine hochsignifikante inverse Korrelation. Vergleichbares konnte auch für die CSR beobachtet werden (Tag 56: $r = -0,783$, $p < 0,001$; Tag 112: $r = -0,774$, $p < 0,001$; Abbildung 39 (B)).

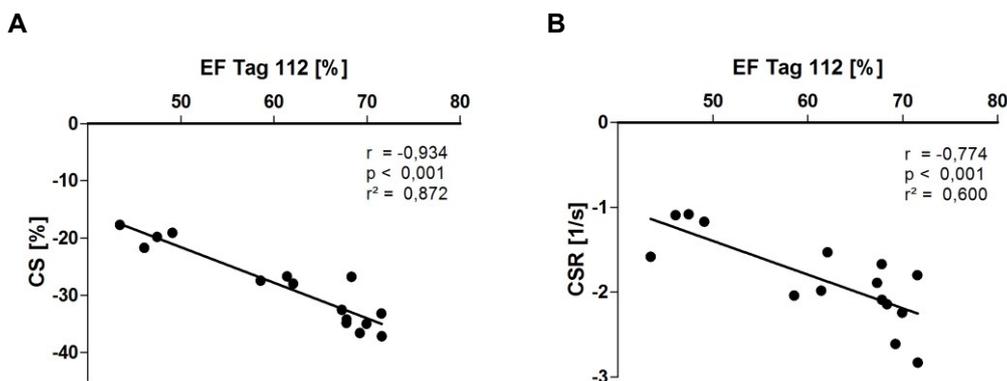


Abbildung 39: Korrelation des circumferentiellen Strain (A) sowie der Strain rate (B) mit der Ejektionsfraktion (EF) am Tag 112 nach Infarktinduktion beim Schwein.

Auch für den LS konnte an Tag 56 ein signifikanter linearer Zusammenhang mit der EF beobachtet werden ($r = -0,550$, $p = 0,034$), der bis zum Tag 112 noch deutlicher wurde ($r = -0,762$, $p = 0,001$; Abbildung 40). Insgesamt war die Korrelation jedoch schwächer als beim CS. Eine Korrelation zwischen der LSR und der EF bestand zu keinem der beiden Untersuchungszeitpunkte.

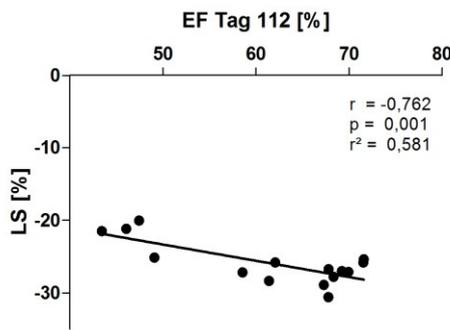


Abbildung 40: Korrelation des longitudinalen Strain mit der Ejektionsfraktion (EF) an Tag 112 nach Infarktinduktion beim Schwein.

1.9. Regionale Deformationsanalyse

Die detaillierte Analyse der Funktionsparameter auf regionaler Ebene wurde für den circumferentiellen und longitudinalen endokardialen Strain und die entsprechende Strain rate durchgeführt, um die auf globaler Ebene beobachteten Veränderungen genauer lokalisieren zu können. In Abhängigkeit davon, inwiefern sie durch den Infarkt beeinflusst wurden, erfolgte zunächst die Zuordnung der untersuchten Segmente zu den drei oben genannten Regionen, Infarkt-, Peri-Infarkt- sowie Remoteregion (Abbildung 41). Der Vergleich dieser Regionen innerhalb einer Untersuchungsgruppe lieferte bei den Tieren der Gruppe Pig Infarkt_{groß} zu beiden Untersuchungszeitpunkten hochsignifikante Unterschiede

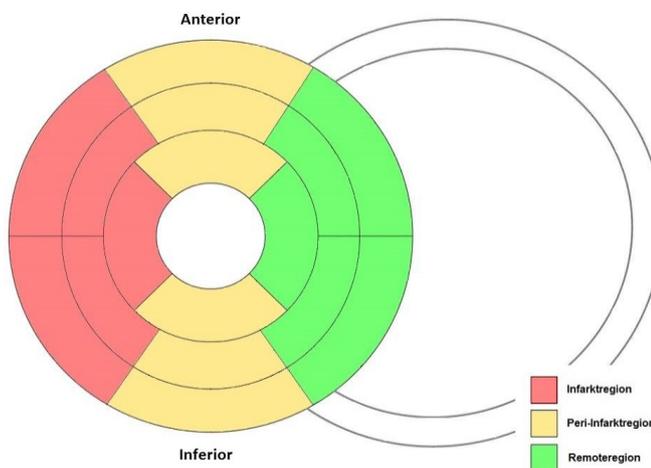


Abbildung 41: Schema der Einteilung der Herzmuskelsegmente in Regionen, in Abhängigkeit von ihrer Lage zum Infarkt: Infarktsegmente (rot) im Versorgungsgebiet der LCX. Peri-Infarktsegmente (gelb) angrenzend an das Infarktareal. Remotesegmente (grün) dem Infarktgebiet gegenüber liegend.

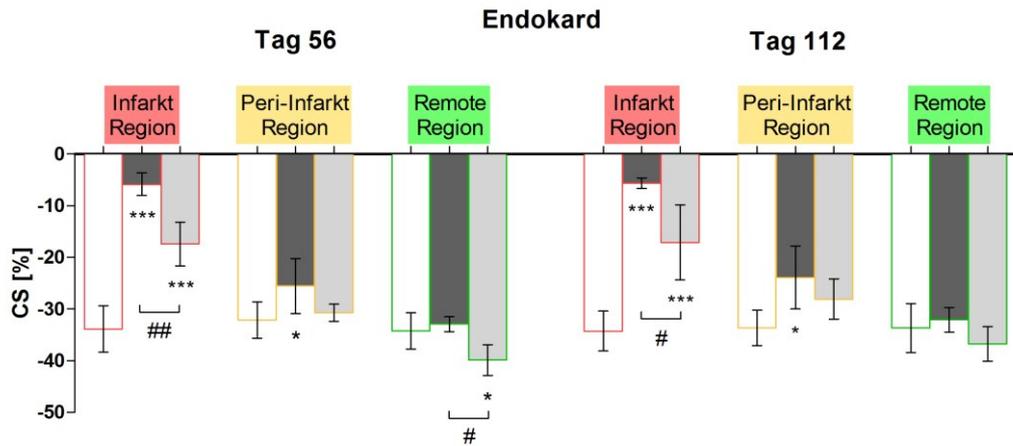
bezüglich des endokardialen circumferentiellen Strains (Tag 56: $F = 65,89$, $p < 0,001$; Tag112: $F = 50,49$, $p < 0,001$). Entsprechende Werte ergaben sich auch in der Gruppe Pig Infarkt_{klein} (Tag 56: $F = 66,61$, $p < 0,001$; Tag 112: $F = 18,32$, $p < 0,001$). In der Gruppe der Kontrolltiere konnten zwischen den Regionen keine signifikanten Veränderungen gefunden werden (Tag 56: $F = 0,5071$, $p = 0,6122$; Tag 112: $F = 0,044$, $p = 0,9568$). Im Hinblick auf die endokardiale circumferentielle Strain rate zeigten sich verglichen mit dem CS ähnliche

Ergebnisse in der Gruppe Pig Infarkt_{groß} (Tag 56: $F = 8,965$, $p = 0,007$; Tag 112: $F = 8,126$, $p = 0,010$), in der Gruppe Pig Infarkt_{klein} (Tag 56: $F = 28,17$, $p < 0,001$; Tag 112: $F = 6,975$, $p = 0,010$) sowie in der Kontrollgruppe (Tag 56: $F = 0,538$, $p = 0,595$; Tag 112: $F = 0,610$, $p = 0,556$).

Die Infarktregion konnte in beiden Infarktgrößen-Gruppierungen, zu beiden Untersuchungszeitpunkten sowohl mittels endokardialem circumferentiellm Strain, als auch mit der zugehörigen Strain rate signifikant von der Infarktentsprechenden Region der Kontrolltiere abgegrenzt werden. Einen signifikanten Unterschied bezüglich der infarzierten Regionen zwischen den Gruppen Pig Infarkt_{groß} und Pig Infarkt_{klein} konnte jedoch nur mittels circumferentiellm Strain, nicht aber mittels der Strain rate detektiert werden. In den Peri-Infarktregionen konnte eine signifikante Verminderung des circumferentiellen Strain und der Strain rate nur in Gruppe Pig Infarkt_{groß} ermittelt werden, und zwar zu beiden Untersuchungszeitpunkten. In Gruppe Pig Infarkt_{klein} war die Strain rate zum Zeitpunkt von 56 Tagen nach Infarktinduktion gegenüber der in der Gruppe Pig Infarkt_{groß} signifikant erhöht. Gegenüber der Kontrollgruppe war diese SR-Erhöhung jedoch nicht signifikant. In den Remoteregionen konnte bezüglich des Strain-Wertes nur am Untersuchungstag 56 eine signifikante Erhöhung in der Gruppe Pig Infarkt_{klein} entdeckt werden, und zwar im Vergleich sowohl zu den Kontrolltieren, als auch zur Gruppe Pig Infarkt_{groß}. Die Strain rate ermöglichte am Untersuchungstag 56 eine Unterscheidung zwischen Gruppe Pig Infarkt_{groß} und Pig Infarkt_{klein}. Gegenüber den Kontrolltieren konnte dagegen keine Veränderung ausgemacht werden. Ausschließlich die endokardiale Strain rate war 112 Tage nach Infarktinduktion in der Gruppe Pig Infarkt_{groß} im Vergleich zu den Kontrollen signifikant vermindert. Dies ermöglichte die Detektion einer Funktionseinschränkung in dem vom Infarkt entfernt liegenden Bereich (Abbildung 42 (A) & (B)).

Die bereits in der Analyse der globalen endokardialen circumferentiellen Strain rate auftretende Interaktion zwischen den Tiergruppen und den beiden Untersuchungszeitpunkten konnte auf regionaler Ebene noch genauer abgegrenzt werden. Die Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte sowohl für die Infarkt- ($F = 4,210$; $p = 0,041$), als auch für die Peri-Infarktregion ($F = 7,469$; $p = 0,008$) eine deutliche Interaktion, was bedeutet, dass sich die endokardiale Strain rate der einzelnen Gruppen in unterschiedlicher Weise über die Postinfarkt-Zeit entwickelte.

A



B

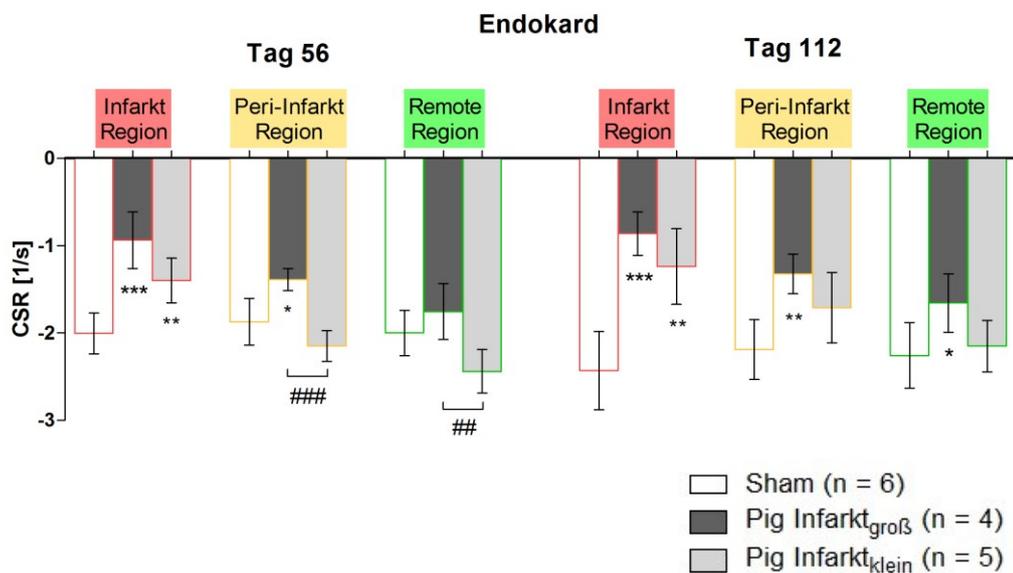


Abbildung 42: Vergleich der circumferentiellen Strain-Werte (A) und der Strain rate-Werte (B) in den untersuchten Infarktregionen des Herzens beim Schwein. * $p < 0,05$ und * $p < 0,001$ im Vergleich zu den Kontrollen; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ beim Vergleich zwischen den Gruppen Pig Infarkt_{groß} und Pig Infarkt_{klein}.**

Die anschließende Varianzanalyse der SR-Differenzen zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten konnte nur eine tendenzielle Verschlechterung ($p = 0,060$) der Strain rate in der Infarktregion bei der Gruppe Pig Infarkt_{klein} im Vergleich zu den Kontrolltieren detektieren. In der Peri-Infarktregion erwies sich diese SR-Verschlechterung bei der Gruppe Pig Infarkt_{klein} verglichen mit der Kontrollgruppe dagegen als hochgradig signifikant ($p = 0,007$).

Anhand der longitudinalen Strain-Werte konnte ausschließlich eine signifikant verminderte Funktion in der Infarktregion bei der Gruppe Pig Infarkt_{groß} verglichen mit den Kontrolltieren ($p < 0,001$) und mit der Gruppe Pig Infarkt_{klein} ($p = 0,008$) zum Zeitpunkt von 56 Tagen nach Infarktinduktion detektiert werden.

An Tag 112 konnte eine signifikante Unterscheidung mittels longitudinalem Strain-Wert nur noch zwischen der Gruppe Pig Infarkt_{groß} und den Kontrolltieren ($p = 0,006$) getroffen werden. In der Remoteregion war es möglich, am Untersuchungstag 112 einen signifikant höheren longitudinalen Strain-Wert bei der Gruppe Pig Infarkt_{klein} im Vergleich zu den Kontrolltieren zu beobachten ($p = 0,012$).

Die longitudinale Strain rate ermöglichte zu beiden Untersuchungszeitpunkten die Detektion einer signifikanten Funktionsverschlechterung in der Gruppe Pig Infarkt_{groß} im Vergleich zu den Kontrolltieren und zwar sowohl in der Infarkt- (Tag 56: $p = 0,005$; Tag 112: $p = 0,027$), als auch in der Peri-Infarktregion (Tag 56: $p = 0,014$; Tag 112: $p = 0,028$). Alle weiteren regionalen Analysen lieferten keine signifikanten SR-Unterschiede, weder zwischen den beiden Infarktgrößen-Gruppierungen, noch im Vergleich zu den Kontrolltieren. Genaue Analysenergebnisse und Signifikanzen sind im Anhang (IX.) in Tabelle 7 festgehalten.

1.10. Segmentale Deformationsanalyse

Auf segmentaler Ebene sollte nach einem Zusammenhang der dort auftretenden Deformation einerseits mit der, nach Kontrastmittelanreicherung direkt sichtbaren Myokardschädigung und andererseits mit der, durch funktionelle Belastung beeinflussten Genexpression gesucht werden. An Versuchstag 56 nach Infarktinduktion zeigten 99 der 144 analysierten myokardialen Segmente keine Kontrastmittelanreicherung. 22 Segmente wiesen eine Transmuralität von 1 – 50 % und die übrigen 23 Segmente eine Transmuralität von 51 - 100 % auf. Im Verlauf bis Tag 112 nach Infarktinduktion konnte nur eine minimale Veränderung der segmentalen Transmuralitäten beobachtet werden. Insgesamt zeigten zu diesem Zeitpunkt wiederum 99 der 144 analysierten Segmente keine Kontrastmittelanreicherung, dagegen wiesen 26 Segmente eine Transmuralität von 1 – 50 % und 19 Segmente eine Transmuralität von 51 -100 % auf. In drei der zum Untersuchungstag 56 als transmural infarziert eingestuften Segmente reduzierte sich die Infarktausdehnung auf eine nicht transmurale Ebene.

1.10.1. Strain und Strain rate als Detektoren der Infarktdimension

1.10.1.1. Transmurale vs. Nicht-transmurale Infarktausdehnung

Infarzierte Segmente konnten, wie zuvor beschrieben, anhand der Ausbreitung

von Kontrastmittel in zwei Kategorien (1 – 50 % und 51 – 100 %) unterteilt werden. Der endokardiale circumferentielle Strain erlaubte sowohl 56 Tage ($p = 0,022$) als auch 112 Tage nach Infarktinduktion ($p = 0,008$) eine Diskriminierung dieser beiden Kategorien (Abbildung 43 (A)). Die circumferentielle Strain rate ermöglichte dies an den beiden Untersuchungstagen nicht (Abbildung 43 (B)).

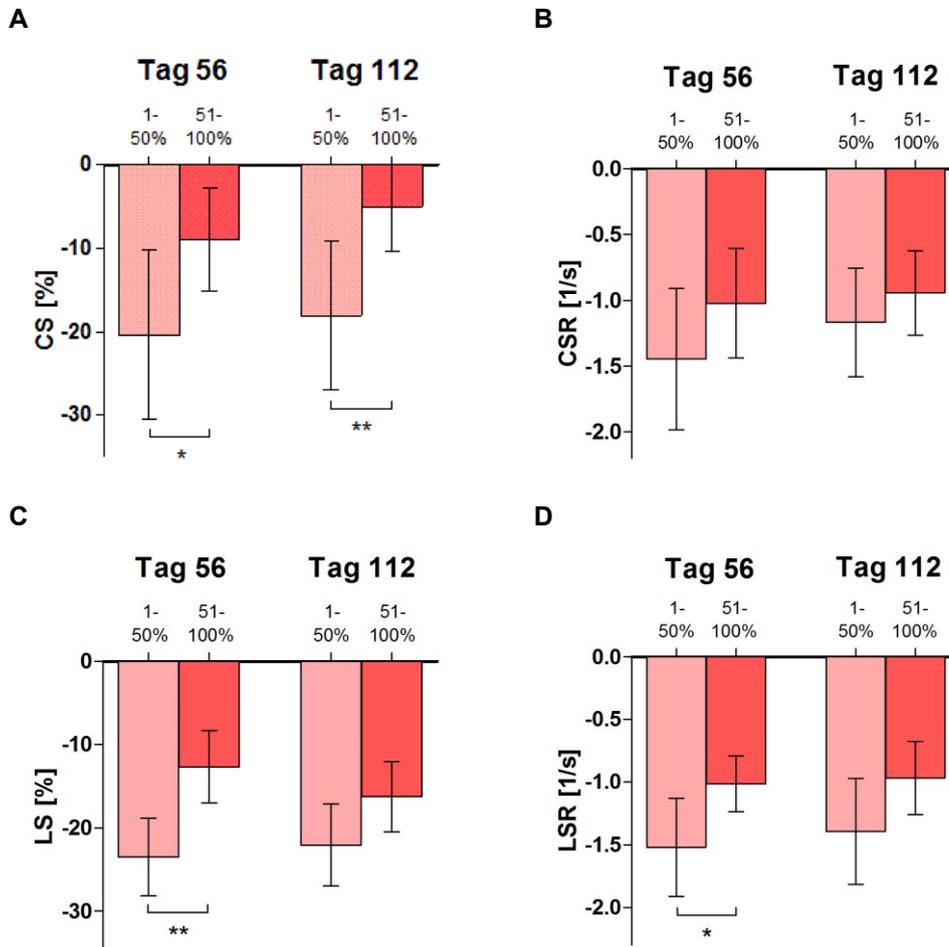


Abbildung 43: Strain- und Strain rate-Werte bei nicht-transmural (hellrosa) und bei transmural (orangerot) infarzierten Myokardsegmenten des Schweines: (A) Circumferentieller Strain. (B) Circumferentielle Strain rate. (C) Longitudinaler Strain. (D) Longitudinale Strain rate. * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$ im Vergleich zwischen nicht-transmural und transmural infarzierten Segmenten.

Der endokardiale longitudinale Strain ermöglichte ausschließlich zum Zeitpunkt von 56 Tagen nach Infarktinduktion eine signifikante Unterscheidung zwischen nicht-transmural und transmural betroffenen Wandabschnitten ($p = 0,011$) (Abbildung 43 (C)). Im Falle der longitudinalen Strain rate konnte während des ersten Untersuchungszeitpunktes ebenfalls ein signifikanter Unterschied innerhalb der beiden Kategorien beobachtet werden ($p = 0,022$) (Abbildung 43 (D)). 112 Tage nach Infarktinduktion war die unterschiedliche Infarktausdehnung anhand der longitudinalen Werte nicht mehr signifikant gegeneinander abzugrenzen.

1.10.1.2. Zusammenhang zwischen segmentaler Deformation und Myokardschädigung

Hochsignifikante Korrelationen konnten für die segmentalen Infarktgrößen und die endokardialen circumferentiellen Strain-Werte der entsprechenden Segmente sowohl an Tag 56 ($r = 0,828$, $p < 0,001$), als auch an Tag 112 ($r = 0,799$, $p < 0,001$) beobachtet werden (Abbildung 44 (A) & (B)). Auch zwischen den segmentalen Infarktgrößen und der endokardialen circumferentiellen Strain rate bestand zu beiden Untersuchungszeitpunkten ein signifikanter linearer Zusammenhang (Tag 56: $r = 0,488$, $p < 0,001$; Tag 112: $r = 0,427$, $p = 0,003$).

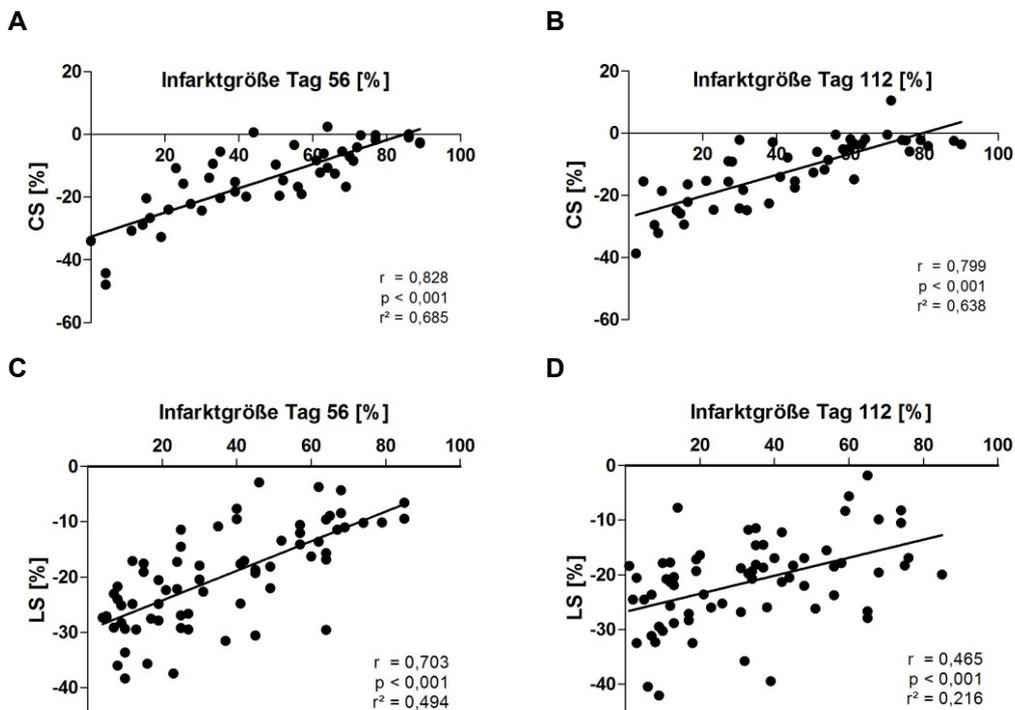


Abbildung 44: Korrelation der endokardialen circumferentiellen (A, B) und longitudinalen Strain-Werte (C, D) mit den segmentalen Infarktgrößen 56 Tage (A, C) bzw. 112 Tage (B, D) nach Infarktinduktion beim Schwein.

Der lineare Zusammenhang zwischen den endokardialen longitudinalen Strain-Werten und den segmentalen Infarktgrößen war an Tag 56 nach Infarktinduktion deutlich ($r = 0,703$, $p < 0,001$), an Tag 112 schwächer, aber dennoch signifikant ($r = 0,465$, $p < 0,001$) (Abbildung 43 (C) & (D)). Für die endokardiale longitudinale Strain rate konnten ebenfalls signifikante lineare Zusammenhänge beobachtet werden (Tag 56: $r = 0,442$, $p < 0,001$; Tag 112: $r = 0,420$, $p < 0,001$).

1.11. Lokalisation der Auswirkungen des kardialen Remodeling auf molekularer Ebene

Die mRNA-Expression von BNP in der Vorderwand der mittventrikulären Ebene

(Teilstück 6A) war im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Gruppe Pig Infarkt_{groß} ($p = 0,028$) signifikant erhöht. In der Gruppe Pig Infarkt_{klein} war im Vergleich zu den Kontrollen kein Unterschied in der mRNA-Expression in diesem Teilstück zu beobachten ($p = 1,000$). Ein im Trend deutlicher, jedoch nicht signifikanter Expressionsunterschied konnte zwischen Gruppe Pig Infarkt_{groß} und Pig Infarkt_{klein} beobachtet werden ($p = 0,054$).

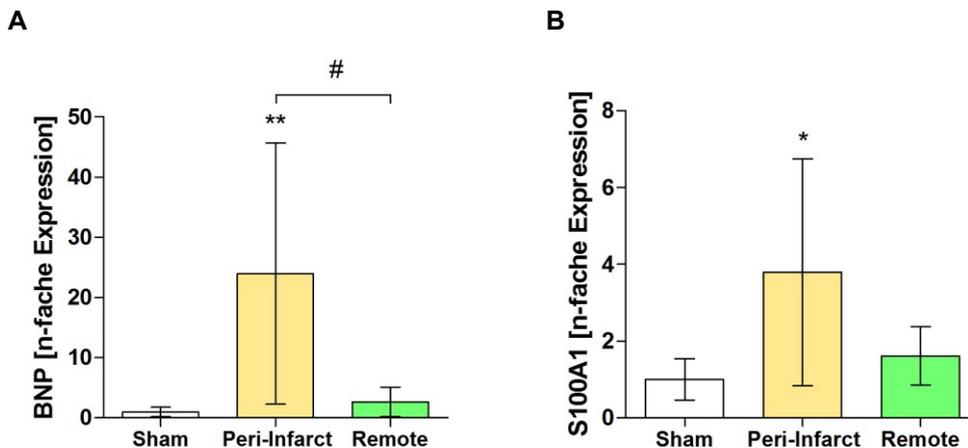


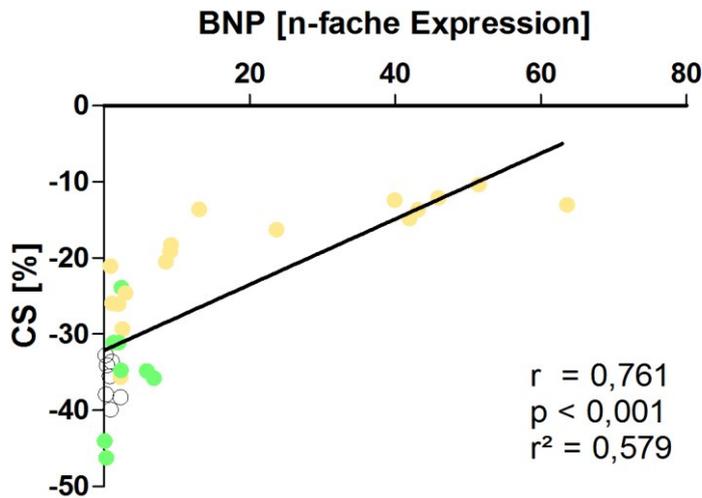
Abbildung 45: mRNA-Expression von BNP (A) und von S100A1 (B) bei Kontrolltieren und in den Peri-Infarkt- (gelb) und Remoteregionen (grün) der infarzierten Tiere. * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$ im Vergleich zu den Kontrollen; # $p < 0,05$ beim Vergleich zwischen Peri-Infarkt und Remoteregion.

Die Peri-Infarkt- und Remoteregionen des Myokards wurden bezüglich ihrer BNP- und S100A1-Genexpression genauer untersucht. Insgesamt wurde mRNA aus 18 Teilstücken der Peri-Infarktregion, aus neun Teilstücken der Remoteregion, sowie aus neun Teilstücken der Kontrolltiere isoliert und mittels rtPCR untersucht. Beim Vergleich der BNP-Expressionen in diesen Myokardregionen zeigte sich eine signifikant höhere Expression in der Peri-Infarktregion ($p = 0,006$), sowie eine nur mäßige, aber nicht signifikant höhere Expression in der Remoteregion ($p = 1,000$) jeweils im Vergleich zu den Kontrollen (Abbildung 45 (A)). Die mRNA-Expression von S100A1 zeigte in der Peri-Infarktregion im Vergleich zu den Kontrollen ebenfalls einen signifikanten Anstieg ($p = 0,019$) (Abbildung 45 (B)).

Die direkte Gegenüberstellung der BNP-Genexpressionswerte von jedem der analysierten Teilstücke des Herzmuskels mit den zugehörigen, wie oben beschrieben ermittelten endokardialen circumferentiellen Strain-Werten, ließ einen hochsignifikanten linearen Zusammenhang bei diesen Parametern erkennen ($r = 0,761$, $p < 0,001$) (Abbildung 46 (A)). Betrachtete man die Gruppe der großen Infarkte getrennt von der Gruppe der kleinen Infarkte, so wurde deutlich, dass

dieser lineare Zusammenhang in beiden Infarktgrößen-Gruppierungen vorlag (Gruppe Pig Infarkt_{groß}: $r = 0,808$, $p = 0,002$; Gruppe Pig Infarkt_{klein}: $r = 0,607$, $p = 0,036$). Ein ebenfalls signifikanter Zusammenhang, konnte für die entsprechenden Genexpressionswerte von S100A1 und den endokardialen circumferentiellen Strain-Werten beobachtet werden ($r = 0,520$, $p = 0,002$) (Abbildung 46 (B)).

A



B

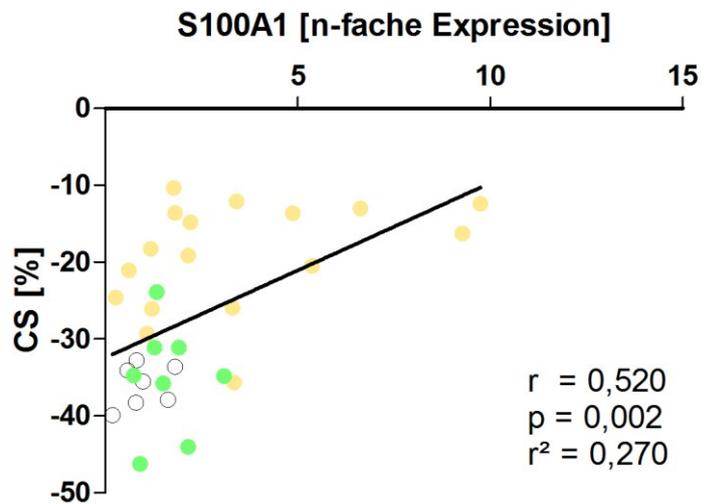


Abbildung 46: Zusammenhang der segmentalen mRNA-Expressionswerte von BNP (A) und S100A1 (B) mit den segmentalen endokardialen circumferentiellen Strain-Werten.

2. Klinische Studie an STEMI-Patienten

2.1. Hintergrund

In die Studie wurden ausschließlich Patienten mit ST-Hebungsinfarkt eingeschlossen. Neben der initialen MRT-Untersuchung (3 ± 1 Tage nach dem Auftreten typischer Infarktsymptome) war außerdem eine Folgeuntersuchung zum Zeitpunkt von ca. sechs Monaten nach dem akuten Infarktgeschehen Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie. Unter diesen Vorgaben konnten insgesamt 74 STEMI-Patienten als Studienteilnehmer gewonnen werden. Anhand des Medianwertes der Infarktgrößen zum Zeitpunkt des Follow Ups erfolgte, analog zum Schweinmodell, die Einteilung in zwei Untersuchungsgruppen. Die eine Gruppe umfasste 37 Patienten, die eine Infarktgröße über dem Medianwert von 15 % des myokardialen Volumens aufwiesen (Patient Infarkt_{groß}), während die zweite Gruppe, ebenfalls mit 37 Patienten, eine Infarktgröße von weniger als 15 % des myokardialen Volumens (Patient Infarkt_{klein}) erkennen ließ. Weitere 20 Personen aus einem Kollektiv von gesunden Probanden dienten als Kontrolle. Die Patientencharakteristika sind im Anhang (IX.) in Tabelle 8 aufgeführt.

2.2. Abschätzung der Infarktgröße anhand der Konzentration des kardialen Troponin T im Blutplasma

Beim Vergleich der Mittelwerte der maximalen Plasmakonzentration des kardialen Troponin T zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen ($p < 0,001$). In der Kontrollgruppe konnten, wie erwartet, ausschließlich Werte im Normbereich ($< 0,03$ ng/ml) ermittelt werden. In der Gruppe Patient Infarkt_{groß} lag die maximale Plasmakonzentration von cTnT im Mittel bei $9,6 \pm 6,6$ ng/ml und in der Gruppe Patient Infarkt_{klein} bei einem mittleren Wert von $4,2 \pm 2,7$ ng/ml (Abbildung 47 (A)). Für die mittlere Troponinkonzentration im Zeitraum von 72 - 96 Stunden nach Myokardinfarkt ergab sich ein Wert von $3,8 \pm 1,8$ ng/ml in der Gruppe Patient Infarkt_{groß} sowie ein Wert von $2,2 \pm 1,5$ ng/ml in Gruppe Patient Infarkt_{klein} (Abbildung 47 (B)).

Eine signifikante Korrelation zwischen der zum Zeitpunkt von 72 – 96 Stunden nach Myokardinfarkt bestimmten kardialen Troponin T-Konzentration im Plasma und der mittels CE-CMR gemessenen Infarktgröße konnte sowohl im akuten Stadium nach Myokardinfarkt ($r = 0,669$; $p < 0,001$), als auch im Follow Up nach

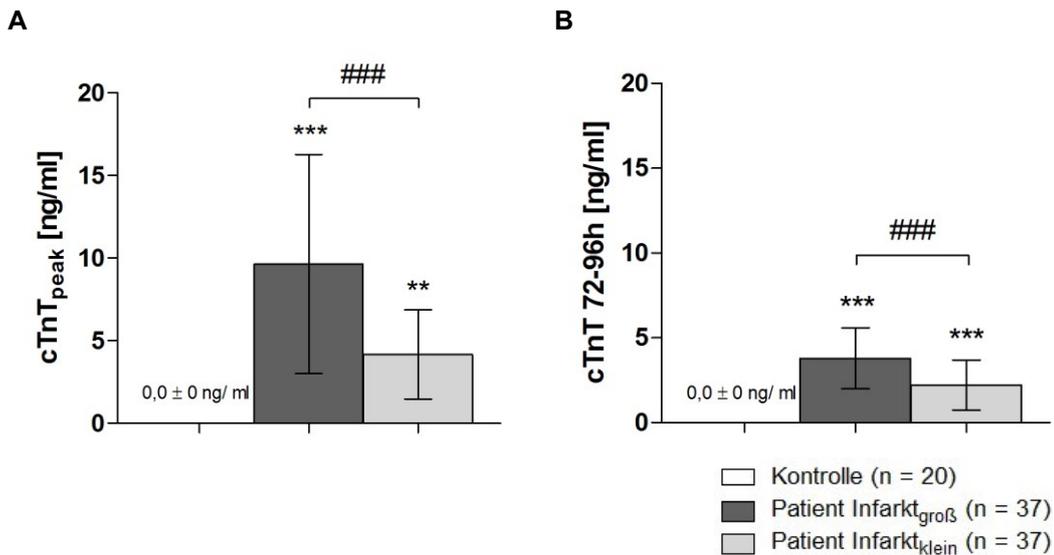


Abbildung 47: Mittelwerte der maximalen Plasmaspiegel (A) sowie über den Zeitraum von 72 - 96 Stunden nach Myokardinfarkt gemittelte Plasmaspiegel des Troponin T (B) bei STEMI-Patienten und bei gesunden Kontrollen: **p < 0,01 und *p < 0,001 im Vergleich zu den Kontrollen; ###p < 0,001 beim Vergleich zwischen den Gruppen Patient Infarkt_{groß} und Patient Infarkt_{klein}.**

sechs Monaten ($r = 0,619$; $p < 0,001$) gezeigt werden (Abbildung 48 (A) & (B)).

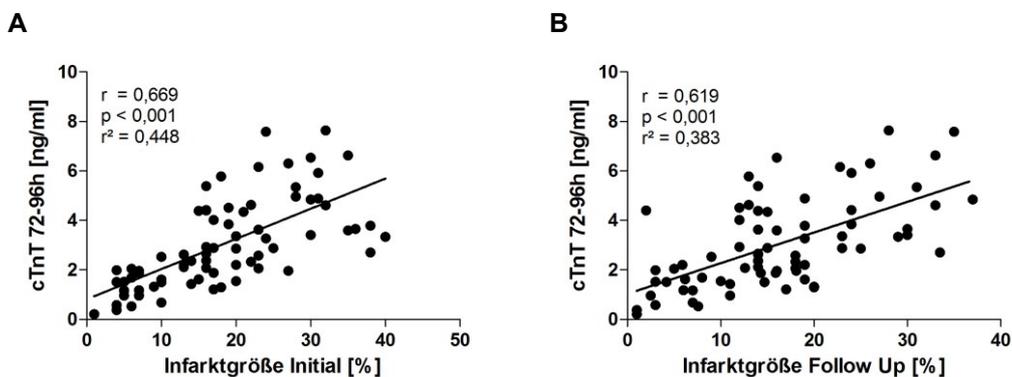


Abbildung 48: Zusammenhang zwischen dem über den Zeitraum von 72 – 96 Stunden nach Myokardinfarkt gemittelten kardialen Troponin T-Plasmaspiegel und der zum Zeitpunkt von 3 ± 1 Tagen (A) bzw. 6 Monaten nach Myokardinfarkt (B) mittels CE-CMR ermittelten Infarktgröße bei STEMI-Patienten.

2.3. Bestimmung der Infarktgröße mittels CE-CMR

Die 3 ± 1 Tage nach Eintritt des Myokardinfarkt gemessene Infarktgröße konnte für Gruppe Patient Infarkt_{groß} im Mittel mit einem absoluten Wert von $39,0 \pm 19,3$ g und einem relativen Wert von $25,0 \pm 8,2$ % des linksventrikulären Volumens bestimmt werden. In Gruppe Patient Infarkt_{klein} ergaben sich folgende Werte: $16,5 \pm 10,0$ g für die absolute und $11,3 \pm 5,9$ % für die relative Infarktgröße. Zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung lag die mittlere Infarktgröße in Gruppe Patient Infarkt_{groß} bei $39,6 \pm 20,2$ g bzw. $23,1 \pm 6,4$ % des linksventrikulären Volumens,

in Gruppe Patient Infarkt_{klein} bei $14,0 \pm 7,4$ g bzw. $9,0 \pm 4,6$ %. In der Gruppe Patient Infarkt_{groß} konnte über den ca. sechsmonatigen Zeitraum bis zur Folgeuntersuchung weder für die absolute ($p = 0,731$), noch für die relative Infarktgröße ($p = 0,150$) eine signifikante Veränderung beobachtet werden. Demgegenüber konnte für die Gruppe Patient Infarkt_{klein} sowohl für die absolute ($p = 0,017$) als auch für die relative Infarktgröße ($p = 0,003$) eine signifikante Reduktion über den ca. sechsmonatigen Untersuchungszeitraum verzeichnet werden.

2.4. Ventrikeldilatation und kompensatorische Hypertrophie

Die Parameter der morphologischen Veränderungen zeigten auch im klinischen Anwendungsfall deutliche Unterschiede im Vergleich zu den gesunden

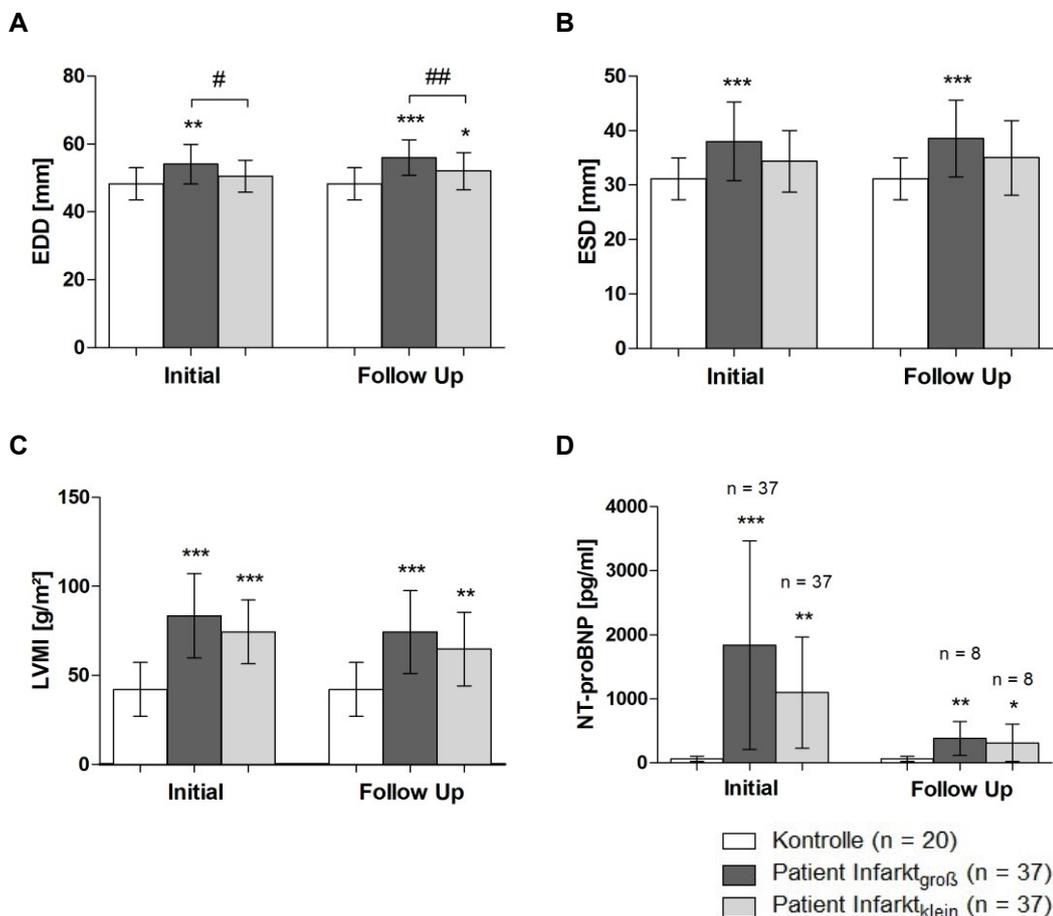


Abbildung 49: Morphologische Parameter initial und sechs Monate nach dem Infarktgeschehen bei STEMI-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden: (A) Enddiastolischer Diameter EDD. (B) Endsystolischer Diameter ESD. (C) Linksventrikulärer Massenindex LVMI. (D) NT-proBNP. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ und *** $p < 0,001$ im Vergleich zu den Kontrollen; # $p < 0,05$ und ## $p < 0,01$ beim Vergleich zwischen Gruppe Patient Infarkt_{groß} und Gruppe Patient Infarkt_{klein}.

Probanden. Der enddiastolische Diameter war in Gruppe Patient Infarkt_{groß} zu

beiden Zeitpunkten signifikant erhöht und zwar sowohl gegenüber den Kontrollen, als auch gegenüber Gruppe Patient Infarkt_{klein}. In der Gruppe Patient Infarkt_{klein} zeigte die Zunahme des enddiastolischen Diameters gegenüber den Kontrollen erst während der Folgeuntersuchung ein signifikantes Ergebnis (Abbildung 49 (A)). Der endsystolische Diameter war ausschließlich in Gruppe Patient Infarkt_{groß} signifikant gegenüber den Kontrollen erhöht. Diese Veränderung konnte zu beiden Zeitpunkten beobachtet werden (Abbildung 49 (B)). Der linksventrikuläre Massenindex, der in beiden Infarkt-Gruppierungen zu beiden Zeitpunkten signifikant höher war als in der Kontrollgruppe, stellte einen bedeutenden Indikator für die linksventrikuläre Hypertrophie dar (Abbildung 49 (C)). Initial nach dem Infarktgeschehen konnte außerdem eine signifikant erhöhte Plasmakonzentration von NT-proBNP in beiden Infarkt-Gruppierungen ermittelt werden. Signifikante Erhöhungen dieses Blutparameters waren auch zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung noch zu erkennen (Abbildung 49 (D)).

2.5. Charakterisierung der linksventrikulären Pumpfunktion

Sowohl der EDVI, als auch der ESVI waren in Gruppe Patient Infarkt_{groß} gegenüber den Kontrollen und gegenüber Gruppe Patient Infarkt_{klein} signifikant erhöht. Diese Veränderungen konnten zu beiden Untersuchungszeitpunkten ausgemacht werden (Abbildung 50 (A) & (B)). Mittels T-Test für verbundene Stichproben konnte eine signifikante Abnahme des ESVI zwischen akuter Untersuchung und Folgeuntersuchung in Gruppe Patient Infarkt_{klein} erkannt werden. Initial nach dem Infarktgeschehen war die Ejektionsfraktion in beiden Infarktpatienten-Gruppierungen gegenüber den Kontrollen signifikant vermindert. Während der Folgeuntersuchung war eine signifikant reduzierte Ejektionsfraktion gegenüber den Kontrollen nur noch in Gruppe Patient Infarkt_{groß} vorhanden. Der T-Test für verbundene Stichproben zeigte in Gruppe Patient Infarkt_{klein} eine signifikante Zunahme der Ejektionsfraktion über den sechsmonatigen Untersuchungszeitraum (Abbildung 50 (C)).

Die detaillierte Übersicht über alle erhobenen Standardmessungen gibt Tabelle 9 im Anhang (IX.).

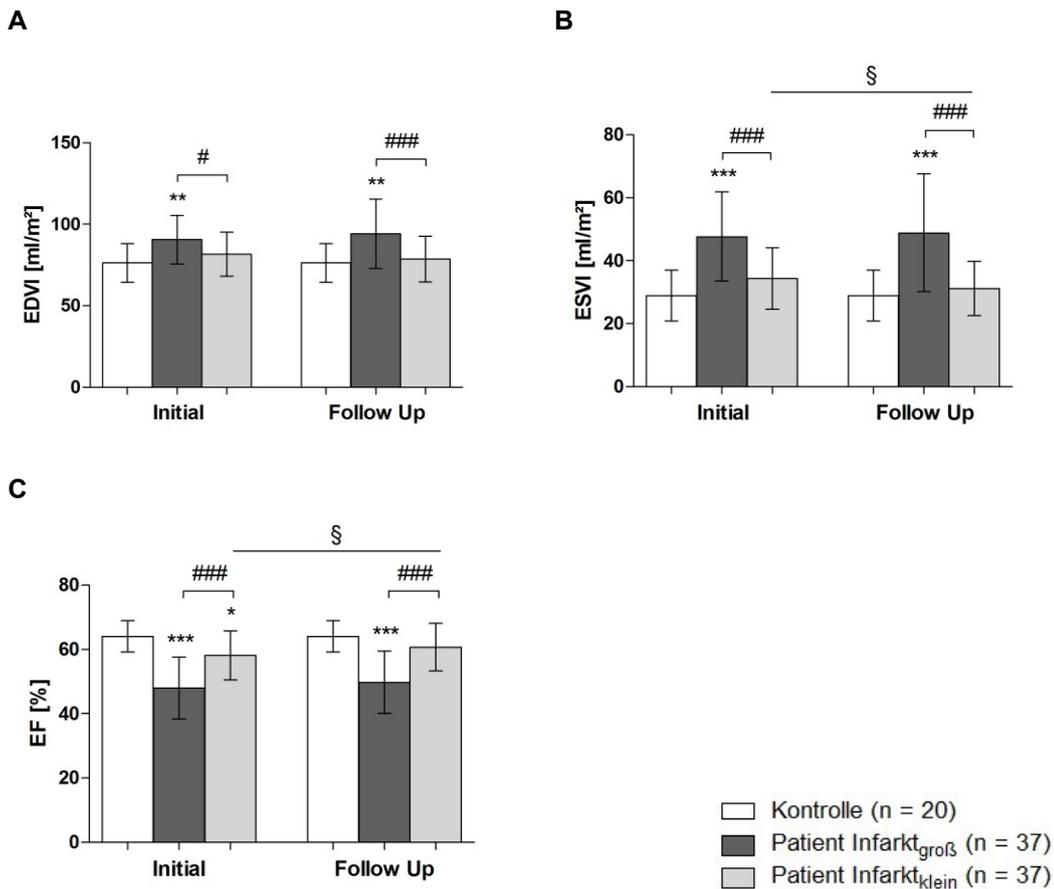


Abbildung 50: Parameter der globalen systolischen Funktion initial und 6 Monate nach dem Infarktgeschehen bei STEMI-Patienten und bei gesunden Probanden: (A) Enddiastolischer Volumenindex EDVI. (B) Endsystolischer Volumenindex ESVI. (C) Ejektionsfraktion (EF). * $p < 0,05$, $p < 0,01$ und *** $p < 0,001$ im Vergleich zu den Kontrollen; # $p < 0,05$ und ### $p < 0,001$ beim Vergleich zwischen Gruppe Patient Infarkt_{groß} und Gruppe Patient Infarkt_{klein}.; § $p < 0,05$ beim Vergleich innerhalb der Gruppen über den Untersuchungszeitraum.

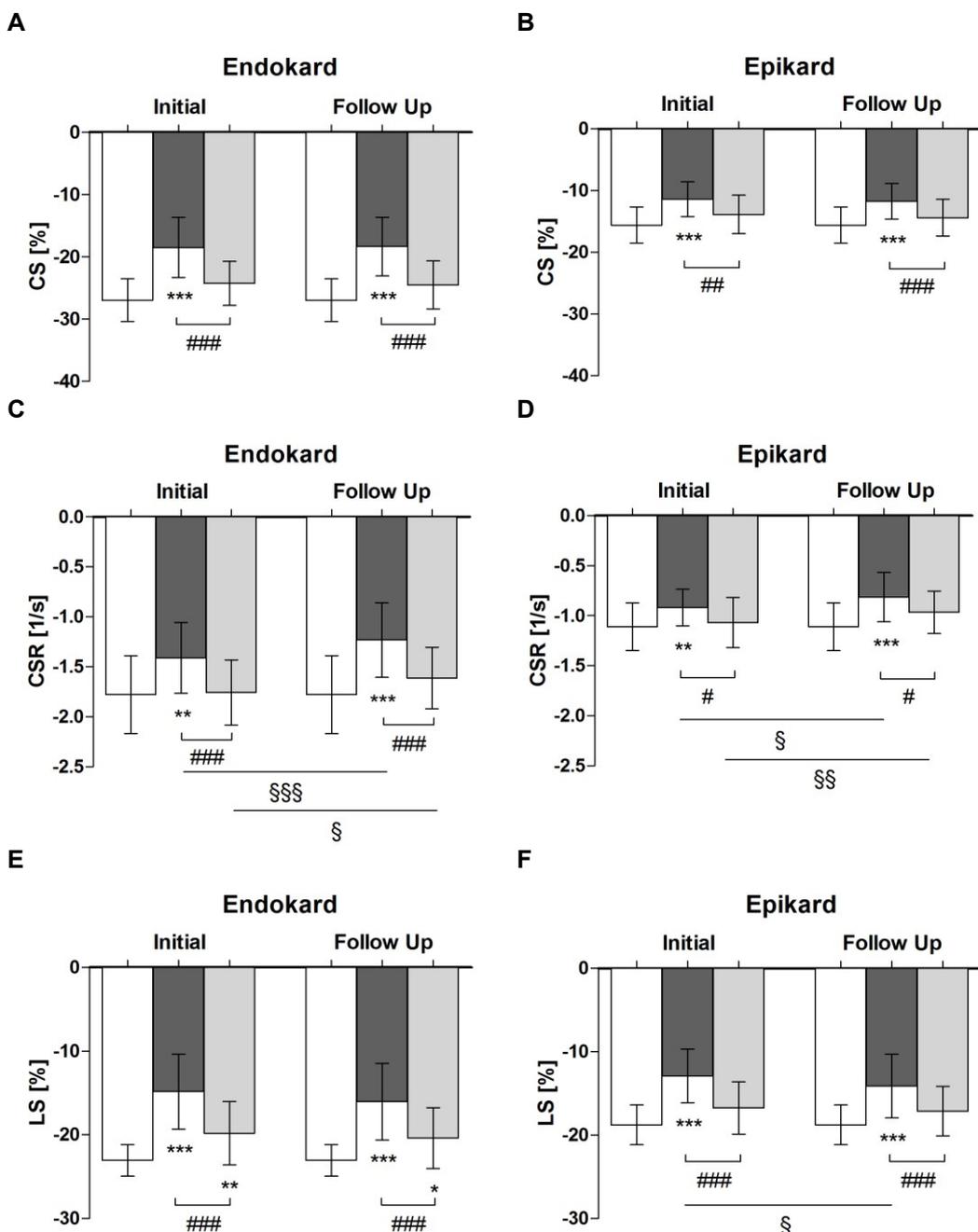
2.6. Globale Deformationsanalyse

Die globale Deformationsanalyse im Rahmen der klinischen Studie sollte vorwiegend dazu dienen, deren prädiktiven Wert im Vergleich zu etablierten Parametern der globalen Morphologie und Funktion darzulegen. Die Berechnung der globalen circumferentiellen und longitudinalen Strain- und Strain rate-Werte erfolgte analog zur Untersuchung am Schweinemodell. Die Auswertung der Kontrollen fand einmalig statt und wurde für die Vergleiche bei der Folgeuntersuchung erneut verwendet. Aufgrund der teilweise reduzierten Bildqualität in einzelnen Bildbereichen konnten nicht alle Segmente ausgewertet werden, weshalb die Berechnung der globalen Werte unter Ausschluss der fehlenden Segmente erfolgte.

2.6.1. Globale Strain- und Strain rate-Werte im Endo- und Epikard

Sowohl der endokardiale circumferentielle Strain, als auch die entsprechende

Strain rate waren in Gruppe Patient Infarkt_{groß} zu beiden Untersuchungszeitpunkten signifikant vermindert, und zwar gegenüber den Kontrollen, sowie gegenüber der Gruppe Patient Infarkt_{klein}. Die genannten Parameter waren in Gruppe Patient Infarkt_{klein} unverändert gegenüber den Kontrollen. Im Gegensatz zum CS ermöglichte die CSR die Detektion einer signifikanten Verschlechterung über den sechsmonatigen Untersuchungszeitraum, sowohl in Gruppe Patient Infarkt_{groß} ($p < 0,001$), als auch in Gruppe Patient Infarkt_{klein} ($p = 0,017$) (Abbildung 51 (A) & (C)). Auch der endokardiale longitudinale Strain und die Strain rate ermöglichten zu beiden



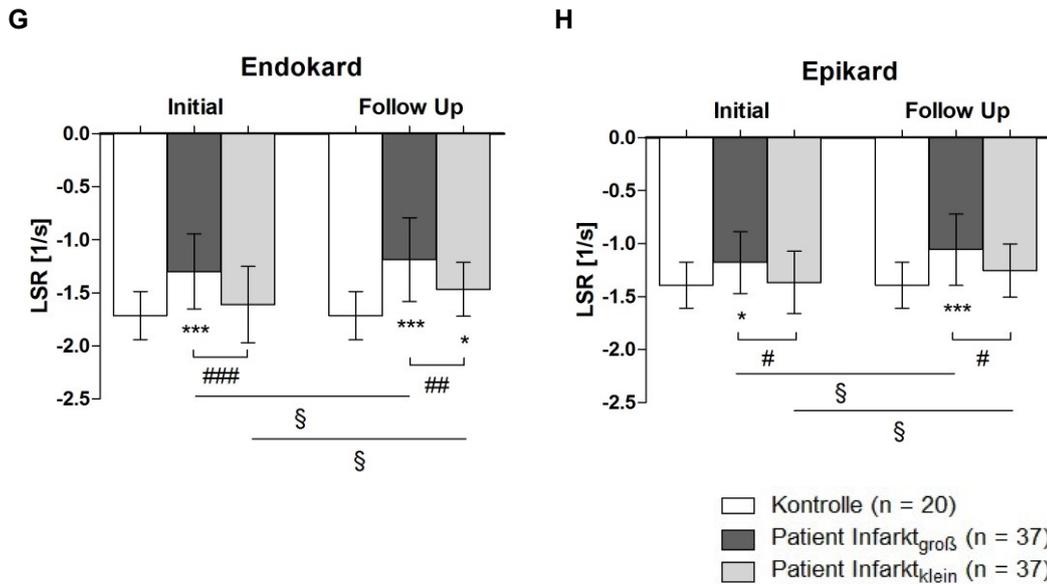


Abbildung 51: Parameter der globalen Deformation initial und 6 Monate nach dem Infarktgeschehen bei STEMI-Patienten und bei gesunden Probanden: (A) Globaler endokardialer circumferentieller Strain. (B) Globaler epikardialer circumferentieller Strain. (C) Globale endokardiale circumferentielle Strain rate. (D) Globale epikardiale circumferentielle Strain rate. (E) Globaler endokardialer longitudinaler Strain. (F) Globaler epikardialer longitudinaler Strain. (G) Globale endokardiale longitudinale Strain rate. (H) Globale epikardiale longitudinale Strain rate. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ und *** $p < 0,001$ im Vergleich zu den Kontrollen; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ und ### $p < 0,001$ beim Vergleich zwischen den Gruppen Patient Infarkt_{groß} und Patient Infarkt_{klein}; § $p < 0,05$, §§ $p < 0,01$ und §§§ $p < 0,001$ beim Vergleich innerhalb der Gruppen über den Untersuchungszeitraum.

Untersuchungszeitpunkten die Beobachtung einer signifikanten Funktionsverminderung in der Gruppe Patient Infarkt_{groß} gegenüber der Kontrollgruppe und gegenüber der Gruppe Patient Infarkt_{klein}. Mittels endokardialen longitudinalem Strain und, zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung auch mittels longitudinaler Strain rate, war es möglich, auch in der Gruppe Patient Infarkt_{klein} eine signifikante Verschlechterung der Funktion gegenüber den Kontrollen zu erkennen. In beiden Infarktgrößen-Gruppierungen war, analog zur circumferentiellen Strain rate, auch mittels der endokardialen longitudinalen Strain rate eine weitere Abnahme der Funktion zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten festzustellen (Gruppe Patient Infarkt_{groß}: $p = 0,037$; Gruppe Patient Infarkt_{klein}: $p = 0,014$) (Abbildung 51 (E) & (G)). Die epikardialen Strain- und Strain rate-Werte waren der Richtung nach analog zu den endokardialen Parametern verändert, in allen Fällen jedoch am Epikard in geringerem Maße als am Endokard (Abbildung 51 (B), (D), (F), (H)). Beispielsweise war der endokardiale circumferentielle Strain-Wert während der initialen Untersuchung nach Myokardinfarkt in der Gruppe Patient Infarkt_{groß} gegenüber den Kontrollen um 32 % vermindert, der entsprechende epikardiale Wert dagegen nur um 27 %. Die übrigen Parameter zeigten diesbezüglich

ähnliche Veränderungen. Die weiteren Auswertungen beschränkten sich daher auf die endokardialen Strain- und Strain rate-Werte.

2.6.2. Zur Bedeutung globaler Strain- und Strain rate-Werte als Indikatoren der Infarktgröße

Das Ausmaß der myokardialen Schädigung, welches zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung anhand der Kontrastmittelanreicherung charakterisiert wurde, stellte auf der einen Seite ein bedeutendes Indiz der bereits abgeschlossenen Veränderungen am Herzmuskel dar, gab auf der anderen Seite aber auch Anhaltspunkte dafür, ob Komplikationen im weiteren Verlauf auftreten. Daher sollte die Bedeutung der circumferentiellen und longitudinalen Strain-Werte für das Aufzeigen der Infarktausdehnung untersucht werden.

2.6.2.1. Linearer Zusammenhang zwischen Deformationsparametern und der Infarktgröße

Zwischen dem initial nach Myokardinfarkt ermittelten circumferentiellen Strain und der zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung gemessenen Infarktgröße bestand

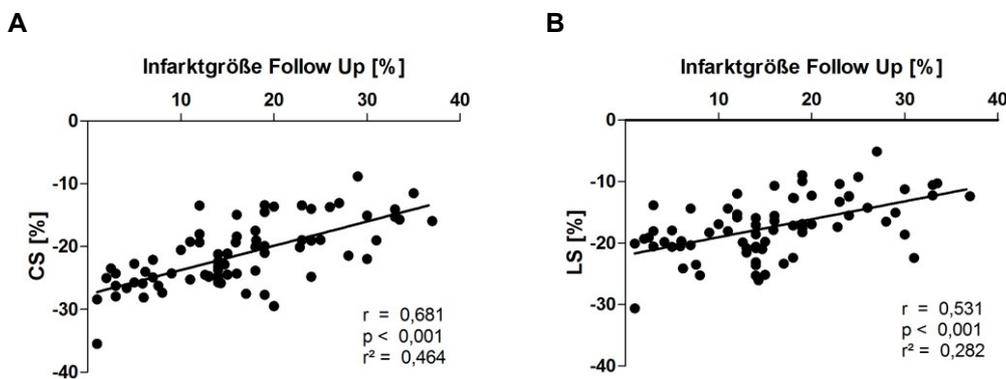


Abbildung 52: Korrelationen der initial nach Myokardinfarkt gemessenen Deformationsparameter mit der relativen Infarktgröße zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung bei STEMI-Patienten: Linearer Zusammenhang für den circumferentiellen Strain (A) und den longitudinalen Strain (B).

ein deutlicher linearer Zusammenhang ($r = 0,681$, $p < 0,001$) (Abbildung 52 (A)). Die lineare Korrelation zwischen dem longitudinalen Strain und der visuell beurteilten Myokardschädigung im Follow Up war im Vergleich weniger deutlich, aber dennoch signifikant ($r = 0,531$, $p < 0,001$) (Abbildung 52 (B)). Die Gegenüberstellung der entsprechenden Strain rate-Werte mit der Infarktgröße lieferten ähnlich signifikante Korrelationen (CSR: $r = 0,518$, $p < 0,001$; LSR: $r = 0,427$, $p < 0,001$).

2.6.2.2. Globale Deformationsparameter als Prädiktoren der finalen Infarktgröße bei STEMI-Patienten

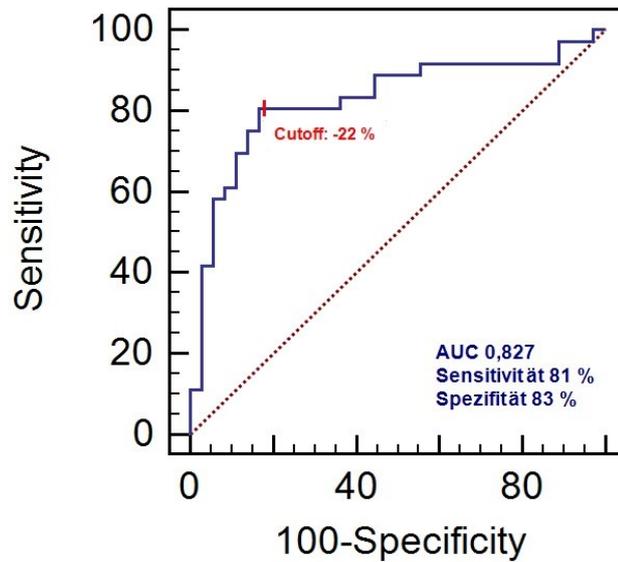
Neben den klassischen Risikofaktoren und den bereits bekannten Prädiktoren der linksventrikulären Dysfunktion, wurden auch die Deformationsparameter hinsichtlich ihrer Aussagekraft für die Bestimmung der finalen Infarktgröße und damit für den klinischen Verlauf nach Myokardinfarkt untersucht.

Tabelle 1: Univariate Regressionsanalyse möglicher Prädiktoren für die Bestimmung der Infarktgröße zum Zeitpunkt des Follow Up.

| Variablen | OR | 95 % Konfidenzintervall | | P-Wert |
|--------------------------------|-------|-------------------------|-------------|---------|
| | | Unterer Wert | Oberer Wert | |
| Raucher | 0,812 | 0,305 | 2,162 | 0,677 |
| Hypertonie | 0,941 | 0,374 | 2,367 | 0,897 |
| Hyperlipidämie | 1,270 | 0,487 | 3,314 | 0,625 |
| Diabetes | 2,370 | 0,643 | 8,741 | 0,195 |
| Positive Familienanamnese | 0,542 | 0,212 | 1,386 | 0,201 |
| Pain-to-balloon time [min] | 1,000 | 0,999 | 1,001 | 0,700 |
| cTnT _{72-96h} [ng/ml] | 1,784 | 1,267 | 2,510 | 0,001 |
| EDVI [ml/m ²] | 1,047 | 1,010 | 1,085 | 0,012 |
| ESVI [ml/m ²] | 1,101 | 1,046 | 1,159 | < 0,001 |
| EF [%] | 0,872 | 0,814 | 0,935 | < 0,001 |
| CS [%] | 1,381 | 1,186 | 1,608 | < 0,001 |
| LS [%] | 1,343 | 1,157 | 1,558 | < 0,001 |

Mittels univariater Regressionsanalyse wurde zunächst ermittelt, welche initial, bei Eintritt des Infarktes, bestimmten Parameter sinnvolle Prädiktoren der Infarktgröße zum Zeitpunkt des Follow Up darstellten. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, sind das kardiale Troponin T, der EDVI sowie der ESVI, die EF, der CS und der LS dafür geeignet. Im Anschluss daran wurde eine schrittweise multivariate Regressionsanalyse mit der Infarktgröße als unabhängige Variable und, aufgrund der geringen Patientenzahl, dem cTnT, der EF, dem CS sowie dem LS als abhängige Variablen durchgeführt. Der initial gemessene circumferentielle Strain war der einzige signifikante Parameter, der eine Infarktgröße von ≥ 15 % zum Zeitpunkt des Follow Up voraussagen konnte (OR: 1,37; 95 % CI: 1,18 bis 1,60; $p < 0,001$). Die zugehörige Receiver-Operating- Characteristics (ROC)-Analyse lieferte einen Cutoff-Wert von ≥ -22 % für den globalen circumferentiellen Strain zur Detektion einer Infarktgröße von über 15 % mit einer Sensitivität von 81 % (95 % CI: 64,0 bis 91,8), einer Spezifität von 83 %

Abbildung 53: Receiver-Operating-Characteristics-Kurve zur Detektion großer Infarkte ($MI \geq 15\%$) mittels initial gemessenem circumferentiellen Strain bei STEMI-Patienten.



(95 % CI: 67,2 bis 93,6) und einer AUC von 0,827 (95 % CI: 0,72 bis 0,91) (Abbildung 53). Tabelle 2 zeigt die Werte der übrigen Parameter im Vergleich.

Tabelle 2: Ergebnisse der vergleichenden ROC-Analysen verschiedener Parameter zur Vorhersage großer Infarkte ($MI \geq 15\%$) bei STEMI-Patienten.

| Variablen | AUC | 95 % Konfidenzintervall | |
|--------------------------------|-------|-------------------------|-------------|
| | | Unterer Wert | Oberer Wert |
| CS [%] | 0,827 | 0,720 | 0,906 |
| LS [%] | 0,808 | 0,698 | 0,891 |
| EF [%] | 0,790 | 0,678 | 0,877 |
| cTnT _{72-96h} [ng/ml] | 0,742 | 0,625 | 0,838 |

2.7. Regionale Deformationsanalyse

Die Funktionsanalyse auf regionaler Ebene wurde analog zur Vorgehensweise beim Schweinmodell durchgeführt. Im Studienteil 2 wurden Infarkte in allen drei Koronararterien (RCA, LAD, LCX) berücksichtigt. Die Myokardsegmente wurden den im Schweinmodell beschriebenen Regionen (Infarkt-, Peri-Infarkt- und Remoteregion) zugeordnet. Im Falle des RCA-Infarktes wurden, wie aus Abbildung 54 ersichtlich, die basalen inferioren und inferoseptalen, die mittventrikulären inferioren und

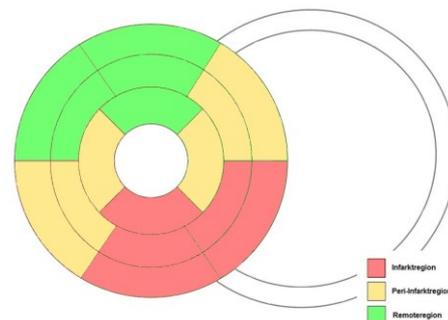


Abbildung 54: Einteilung der Infarkt-, Peri-Infarkt- und Remoteregion bei RCA-Infarkten

inferoseptalen, sowie das apikale inferiore Segment zu der Infarktregion zusammengefasst. Die jeweils angrenzenden Segmente bildeten die Peri-Infarktregion und die der Infarktregion gegenüberliegenden Segmente setzten sich zur Remoteregion zusammen. Für die Infarkte in der LAD sowie in der LCX wurde entsprechend verfahren (Abbildung 55). Die Auswertung der regionalen Strain- und Strain rate-Werte erfolgte getrennt nach Infarktlokalisierung und zwar jeweils im Vergleich zu den entsprechenden Regionen der gesunden Probanden.

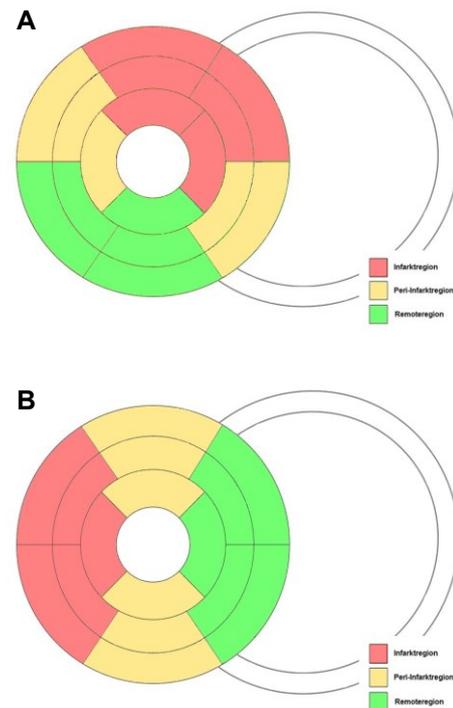


Abbildung 55: Einteilung der Infarkt-, Peri-Infarkt- und Remoteregion bei (A) LAD-Infarkten und (B) LCX-Infarkten.

2.7.1. Circumferentieller Strain

Die Veränderungen des CS in den Infarkt-, Peri-Infarkt- und Remoteregionen initial nach Eintritt des Myokardinfarktes zeigten für alle drei Infarktlokalisationen (RCA, LAD, LCX) ähnliche Ergebnisse (Abbildung 56 (A), (B), (C)). In den Infarktregionen aller drei Infarktlokalisationen zeigten sich sowohl zwischen der Gruppe Patient Infarkt_{groß} und den Kontrollen, als auch zwischen der Gruppe Patient Infarkt_{klein} und den Kontrollen hochsignifikante Unterschiede bei den CS-Werten. Ausschließlich in der Gruppe Patient Infarkt_{groß} konnte jeweils in der Peri-Infarktregion eine signifikante Abnahme des CS beobachtet werden. Die höchste Signifikanzstufe wurde nur bei den LAD-Infarkten beobachtet (Abbildung 56 (B)). In der Remoteregion gab es bei den CS-Werten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Infarktgrößen-Gruppierungen und zu den Kontrollen.

Die Ergebnisse der späteren Follow Up-Untersuchung zeigten, dass die initial aufgezeigten Veränderungen in den einzelnen Regionen über den Untersuchungszeitraum größtenteils bestehen blieben. Ausschließlich bei den Infarkten der RCA kam es zu einer signifikanten Verschlechterung des CS in der Peri-Infarktregion der Gruppe Patient Infarkt_{groß} (Abbildung 56 (A)). Bei Infarkten der LAD konnte beobachtet werden, dass sich der CS in der Infarktregion in der Gruppe Patient Infarkt_{groß}, sowie in der Peri-Infarktregion in der Gruppe Patient

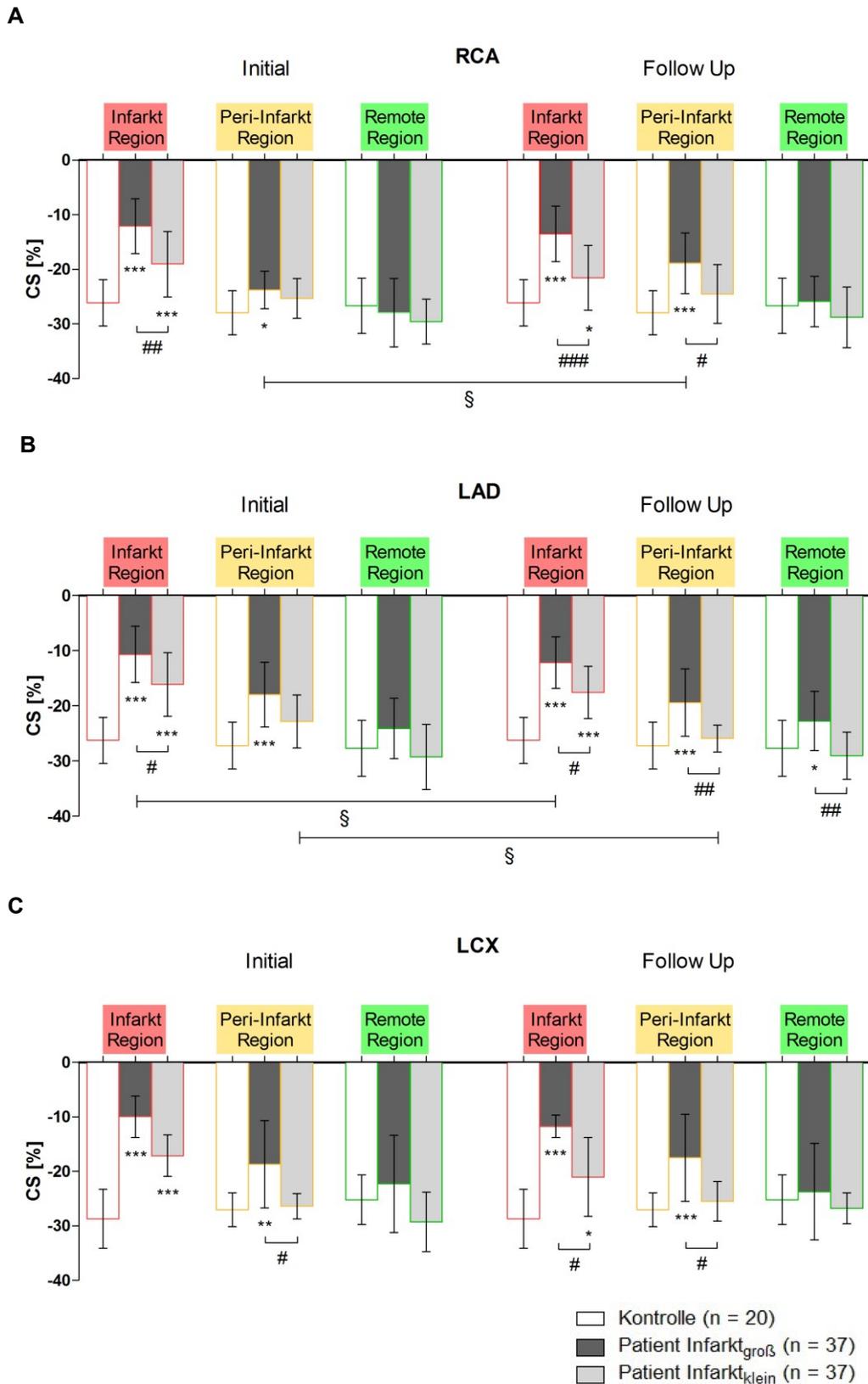


Abbildung 56: Vergleich der in unterschiedlicher Weise vom Infarkt betroffenen Regionen anhand der bei STEMI-Patienten initial bzw. 6 Monate nach Infarkteintritt (= Follow Up) ermittelten circumferentiellen Strain-Werte: (A) Infarktlokalisierung RCA. (B) Infarktlokalisierung LAD. (C) Infarktlokalisierung LCX. *p < 0,05, **p < 0,01 und *p < 0,001 im Vergleich zu den Kontrollen; #p < 0,05, ##p < 0,01 und ###p < 0,001 beim Vergleich zwischen den Gruppen Patient Infarkt_{groß} und Patient Infarkt_{klein}; §p < 0,05, beim Vergleich innerhalb der Gruppen über den Untersuchungszeitraum.**

Infarkt_{klein} über den Untersuchungszeitraum signifikant verbesserte. In dieser Infarktlokalisierung konnte außerdem eine signifikante Reduktion des CS in der Remoteregion der Gruppe Patient Infarkt_{groß} im Follow Up beobachtet werden (Abbildung 56 (B)). Die Werte des CS zeigten bei Infarkten der LCX keine signifikanten Veränderungen im sechsmonatigen Verlauf bis zur Follow Up-Untersuchung (Abbildung 56 (C)).

2.7.2. Longitudinaler Strain

Die Einteilung der Regionen (Infarkt-, Peri-Infarkt- und Remoteregion) erfolgte nach dem in Abbildung 57 beispielhaft für die LAD gezeigten Schema. Wiederum wurden die von der LAD versorgten Segmente der drei Langachsenschnitte zur Infarktregion zusammengefasst. Die jeweils angrenzenden Segmente bildeten die Peri-Infarktregion und die von der Infarktregion entfernt liegenden Segmente setzten sich zur Remoteregion zusammen.

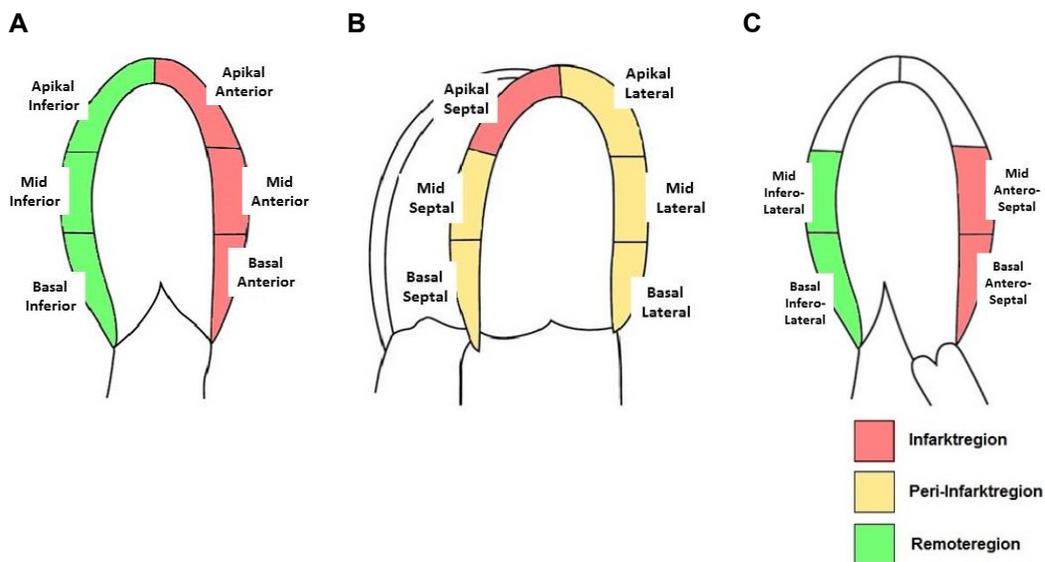


Abbildung 57: Einteilung der Infarkt-, Peri-Infarkt- und Remoteregion bei LAD-Infarkten zur Gegenüberstellung der regionalen Veränderungen des longitudinalen Strain in den Langachsen: (A) 2-Kammer-Blick. (B) 4-Kammer-Blick. (C) 3-Kammer-Blick.

Im Gegensatz zum CS waren die Veränderungen des LS im Vergleich zwischen den verschiedenen Infarktlokalisierungen (RCA, LAD, LCX) nicht einheitlich. Während der LS-Wert im Falle der RCA- und LCX-Infarkte in der Infarktregion initial auch in der Gruppe Patient Infarkt_{klein} gegenüber den Kontrollen vermindert war, konnte zum Zeitpunkt der Follow Up-Untersuchung nur noch in der Gruppe Patient Infarkt_{groß} ein signifikant vermindertes LS-Wert beobachtet werden. Im Falle der RCA-Infarkte konnte über den sechsmonatigen Untersuchungszeitraum

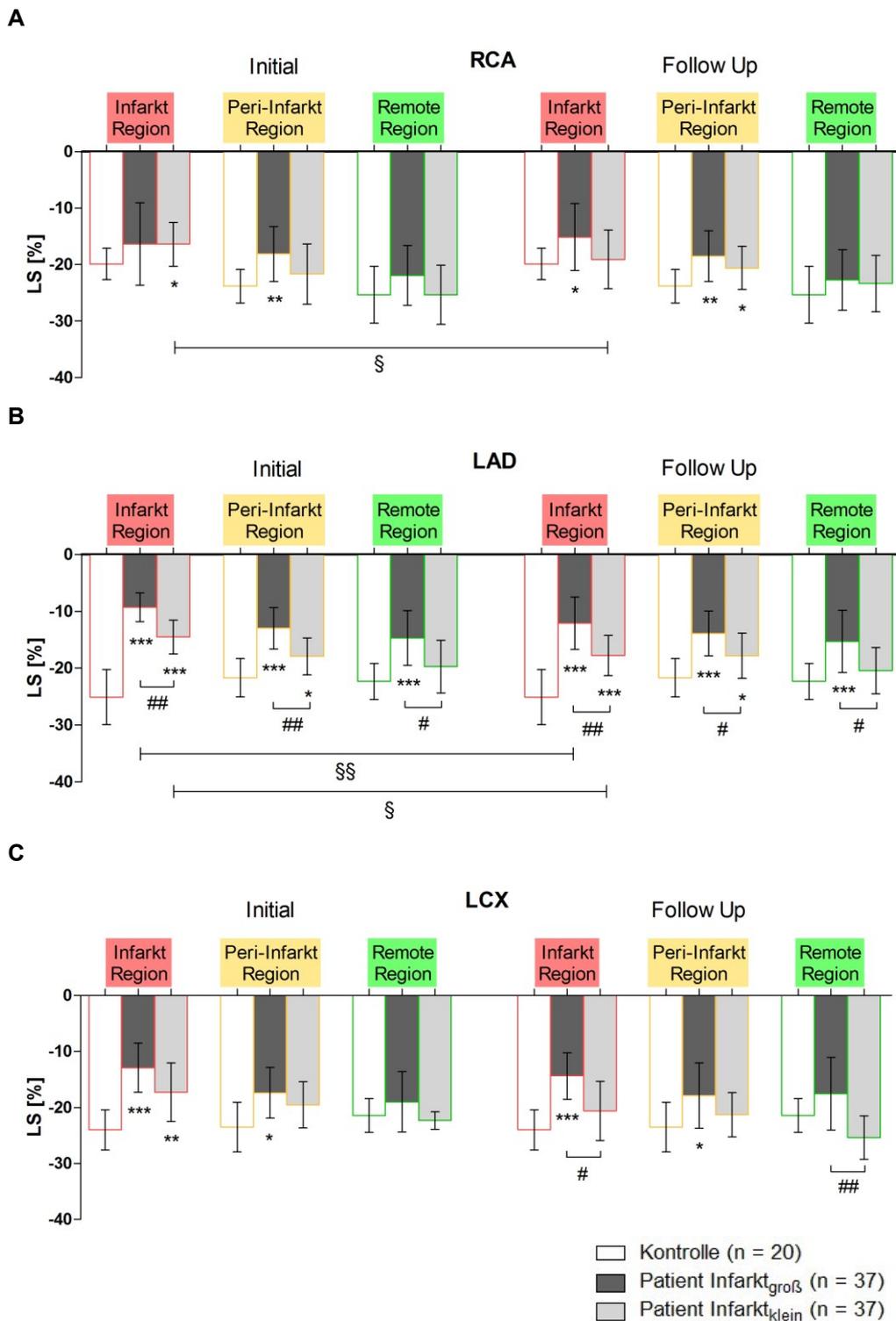


Abbildung 58: Vergleich der in unterschiedlicher Weise vom Infarkt betroffenen Regionen anhand der bei STEMI-Patienten initial bzw. 6 Monate nach Infarkteintritt (= Follow Up) ermittelten longitudinalen Strain-Werte: (A) Infarktlokalisierung RCA. (B) Infarktlokalisierung LAD. (C) Infarktlokalisierung LCX. *p < 0,05, **p < 0,01 und *p < 0,001 im Vergleich zu den Kontrollen; #p < 0,05, ##p < 0,01 und ###p < 0,001 beim Vergleich zwischen den Gruppen Patient Infarkt_{groß} und Patient Infarkt_{klein}; §p < 0,05, §§p < 0,01 beim Vergleich innerhalb der Gruppen über den Untersuchungszeitraum.**

eine signifikante Funktionsverbesserung innerhalb der Gruppe Patient Infarkt_{klein} verzeichnet werden. Die Peri-Infarktregion war in der Gruppe Patient Infarkt_{groß} zu beiden Untersuchungszeitpunkten in ihrer Funktion signifikant eingeschränkt. In der Gruppe Patient Infarkt_{klein} zeigte sich eine signifikante Veränderung in dieser Region nur bei RCA-Infarkten zum Zeitpunkt der Follow Up-Untersuchung. Der LS-Wert der Remoteregion war sowohl bei RCA-, als auch bei LCX-Infarkten nicht signifikant gegenüber den Kontrollen vermindert (Abbildung 58 (A) & (C)). Eine Sonderstellung nahmen die LAD-Infarkte ein. Bei diesen konnten sowohl in der Infarkt-, als auch in der Peri-Infarktregion zu beiden Zeitpunkten signifikant verminderte LS-Werte zwischen den beiden Infarktgrößen-Gruppierungen sowie gegenüber den Kontrollen ermittelt werden. Bei dieser Infarktlokalisierung war der LS-Wert in der Gruppe Patient Infarkt_{groß} sogar in der Remoteregion gegenüber dem bei den Kontrollen signifikant reduziert (Abbildung 58 (B)).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die bedeutendsten Funktionseinschränkungen im Myokard von STEMI-Patienten in Form einer Verminderung der circumferentiellen und longitudinalen Strain-Werte in der Infarktregion, sowie bei großen Infarkten auch in der Peri-Infarktregion auftraten. Besonders hervorzuheben ist auch das Infarktgeschehen in der LAD, welches die deutlichsten Funktionsveränderungen am Herzmuskel aufweist, was sich vor allem in signifikanten Abnahmen des LS-Wertes in allen drei untersuchten Regionen (Infarkt-, Peri-Infarkt-, Remoteregion) widerspiegelt. Die Strain- und im Vergleich dazu auch die Strain rate-Werte jeder einzelnen Region sind im Detail im Anhang (IX.) in den Tabelle 11 und Tabelle 12 aufgeführt.

2.8. Segmentale Deformationsanalyse

In Abhängigkeit vom Schweregrad der myokardialen Schädigung durch den Infarkt, konnte eine Kontrastmittelanreicherung unterschiedlicher Ausprägung ermittelt werden. Für die Beurteilung dieser Ausbreitung des Kontrastmittels wurden die Myokardsegmente in fünf Kategorien eingeteilt. In insgesamt 607 Segmenten war keine Kontrastmittelanreicherung zu erkennen. Das Infarktareal setzte sich wie folgt zusammen: 161 Segmente wiesen eine Transmuralität von 1 – 25 %, 151 Segmente 26 – 50%, 123 Segmente 51 – 75% und die übrigen 95 Segmente eine Transmuralität von 51 - 100 % auf. Für die einzelnen Kategorien ergaben sich hochsignifikante Unterschiede beim circumferentiellen Strain-Wert

($p < 0,001$). Davon auszunehmen sind die zu 51 – 75 % und zu 76 – 100 % betroffenen Segmente in der initialen Untersuchung ($p > 0,05$) sowie die zu 1 – 25 % und 26 – 50 % betroffenen Segmente in der Follow Up-Untersuchung ($p > 0,05$). Die initial nach Myokardinfarkt, sowie die zum Zeitpunkt der Follow Up-Untersuchung gemessenen Strain-Werte dieser fünf Kategorien wurden einander gegenübergestellt, um Veränderungen während des sechsmonatigen Untersuchungszeitraumes zu lokalisieren.

2.8.1. Entwicklung der Deformation in Abhängigkeit vom Schweregrad der Myokardschädigung

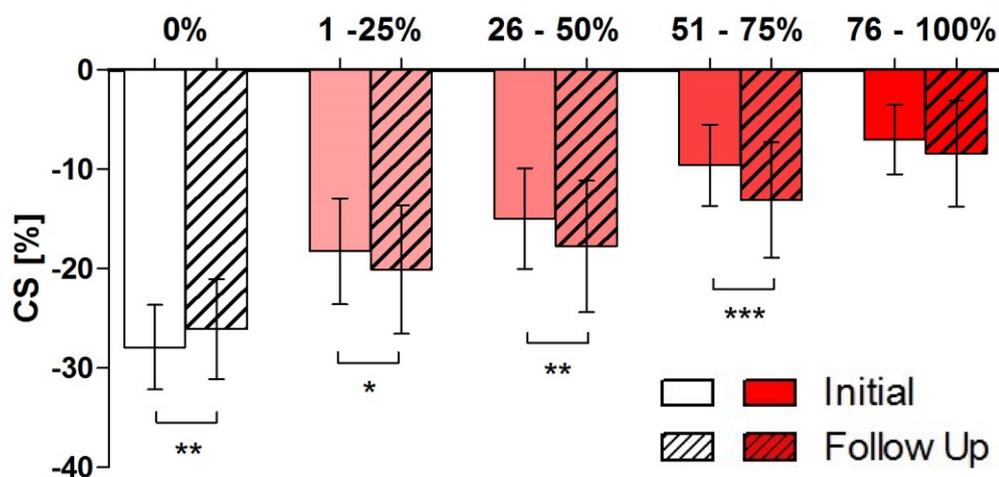


Abbildung 59: Circumferentielle Strain-Werte für verschiedene Kategorien der Kontrastmittelanreicherung im infarzierten Myokard von STEMI-Patienten initial bzw 6 Monate nach Infarkteintritt (= Follow Up).

Bei Betrachtung derjenigen Segmente, die keine Kontrastmittelanreicherung aufweisen, lässt sich eine signifikante Verminderung des CS-Wertes im sechsmonatigen Verlauf der Untersuchung erkennen ($p = 0,001$). Segmente, in denen die Kontrastmittelanreicherung 1 – 25 % der Wand einnahm, ebenso wie die Segmente, die eine Transmuralität von 26 – 50 % und von 51 – 75 % aufwiesen, zeigten eine signifikante Verbesserung des CS-Wertes im Verlauf von 6 Monaten (1 – 25 %: $p = 0,012$; 26 – 50 %: $p = 0,001$; 51 – 75 %: $p < 0,001$). Die CS-Werte der Segmente mit der stärksten Kontrastmittelanreicherung zeigten über den Untersuchungszeitraum keine signifikanten Veränderungen ($p = 0,115$) (Abbildung 59). Wurde der longitudinale Strain gemessen, so konnte nur für die Segmente, die eine Kontrastmittelanreicherung von 51 – 75 % aufwiesen, eine Verbesserung zwischen der initialen und der Folgeuntersuchung beobachtet werden ($p = 0,001$).

2.9. Validierung der 2D Cardiac Performance Analysis MR©

Um den Anteil verschiedener Einflüsse auf die berechneten Mittelwerte besser erkennen zu können und, um damit auch eine bessere Vergleichbarkeit von auf unterschiedlichem Niveau gemittelten Variablen zu ermöglichen, wurde deren Standardabweichung in Relation zum jeweiligen Mittelwert (= 100 %) als Variationskoeffizient ausgerechnet. Die Berechnung erfolgte unter Verwendung der Datensätze der STEMI-Patienten.

2.9.1. Intraobserver-Variabilität

Für den mittleren globalen circumferentiellen Strain ($n = 20$) konnte ein Variationskoeffizient von 2,7 %, für den globalen longitudinalen Strain ($n = 20$) von 6,7 % ermittelt werden. Die Variationskoeffizienten der entsprechenden Strain rate ($n = 20$) lagen bei 4,5 % bzw 6,4 %. Auf regionaler Ebene konnten Variationskoeffizienten von 10,9 % für den circumferentiellen ($n = 50$) und 12,0 % für den longitudinalen Strain ($n = 50$) beobachtet werden. Entsprechende Variationskoeffizienten der Strain rate ($n = 50$) ergaben 8,7 % bzw 12,0 %. Sowohl auf globaler, als auch auf regionaler Ebene zeichnete sich damit eine bessere Reproduzierbarkeit der circumferentiellen Strain- bzw. Strain rate-Werte gegenüber den longitudinalen Werten ab.

2.9.2. Interobserver-Variabilität

Variationskoeffizienten von 3,8 % für den globalen circumferentiellen Strain ($n = 20$) und 7,5 % für den globalen longitudinalen Strain ($n = 20$) verdeutlichten die Reproduzierbarkeit der Daten zwischen zwei Untersuchern. Die entsprechende Strain rate ($n = 20$) lieferte Variationskoeffizienten von 5,0 % und 7,2 %. Auf regionaler Ebene lagen die Variationskoeffizienten entsprechend bei 11,8 % im Falle des circumferentiellen ($n = 50$) und 13,7 % für den longitudinalen Strain ($n = 50$). Für die circumferentielle Strain rate ($n = 50$) ergab sich ein Wert von 11,6 %, für die longitudinale Strain rate ($n = 50$) von 13,2 %. Die Interobserver-Variabilität kennzeichnete somit ebenfalls eine bessere Reproduzierbarkeit der circumferentiellen Strain- bzw. Strain rate-Werte im Vergleich zu den longitudinalen Strain- bzw. Strain rate-Werten.

V. DISKUSSION

Die Infarktgröße und das Ausmaß der Funktionseinschränkung des linken Ventrikels stellen die bedeutendsten prognostischen Faktoren für den klinischen Verlauf nach akutem Myokardinfarkt dar. Die Beurteilung der linksventrikulären Funktion erfolgt routinemäßig über die Ejektionsfraktion und die semiquantitative Wandbewegungsanalyse. Immer mehr Studien zeigen jedoch, dass myokardiale Deformationsparameter, wie Strain und Strain rate, im Vergleich zu den oben genannten Standardparametern, sensitivere Marker für die globale und darüber hinaus auch für die regionale linksventrikuläre Funktion darstellen (BUSS et al., 2013). Der Nachteil bereits etablierter Verfahren, wie dem MR-Tagging liegt darin, dass zusätzlich zu den Standardsequenzen spezielle Pulssequenzen aufgenommen werden müssen, was durch die verlängerte Untersuchungszeit eine zusätzliche Belastung für den Patienten darstellt. Eine weitere nichtinvasive Möglichkeit zur Bestimmung des myokardialen Strain stellt der neue Feature Tracking Algorithmus dar. Der Vorteil dieser Anwendung liegt darin, dass zur Quantifizierung der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion ausschließlich konventionelle Cine-SSFP-Sequenzen nötig sind (HOR et al., 2011).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, die Bedeutung der MR-Strain-Analyse mittels Feature Tracking in einem translationalen Ansatz zu beurteilen. Das heißt, neben deren Anwendbarkeit und Aussagekraft im wissenschaftlich genutzten Tiermodell sollte zusätzlich der prognostische Nutzen dieser Methode im klinischen Alltag getestet und bewertet werden. Darüber hinaus sollte im Schweinmodell untersucht werden, ob sich die ermittelten regionalen Funktionsunterschiede im Myokard auch in der lokalen Genexpression kardialer Marker widerspiegeln. Ein besonderes Augenmerk lag in dem Bemühen, Limitationen des einen Studienteils mit Hilfe des anderen Studienteils zu überwinden.

1. Zur Eignung des Tiermodelles und der Patientenpopulation

1.1. Das Schwein als Modell der ischämischen Kardiomyopathie

Um ein dem Menschen möglichst vergleichbares Tiermodell der ischämischen Kardiomyopathie zu erhalten, muss nicht nur eine anatomische und physiologische Ähnlichkeit der beiden Herzen gegeben sein, sondern es sollte sich auch eine Konformität molekularer Strukturen abzeichnen. Daneben spielen aber auch wirtschaftliche, arbeitstechnische und ethische Aspekte eine wichtige Rolle bei der Auswahl des am besten geeigneten Tiermodells. Das Schwein hat sich aufgrund deutlicher Parallelen zum Menschen insbesondere bei der Koronaratomie und der geringen Kollateralisierung des Herzens (WHITE & BLOOR, 1981; HUGHES, 1986; SCHAPER et al., 1988; DIXON & SPINALE, 2009), sowie beim Kalzium-Stoffwechsels der Kardiomyozyten (PLEGER et al., 2011) auf dem Forschungsgebiet der KHK durchgesetzt

Das perkutane LCX-Ischämie/ Reperfusionsmodell wurde in unserer Arbeitsgruppe, im Hinblick auf die geplante Anwendung einer intrakoronar zu applizierenden Gentherapie etabliert. Die vorgesehene Retroinfusion der Vektorlösung in den interventrikulären Ast der großen Herzvene (Ramus interventricularis paraconalis der Vena cordis magna) schließt die häufig beschriebene Induktion einer myokardialen Ischämie im Versorgungsgebiet der LAD aus. Darüber hinaus ist das Versorgungsgebiet des Ramus circumflexus mit ca. 20 – 25 % des linksventrikulären Myokards im Vergleich zur RCA und LAD deutlich kleiner, was die Anzahl der Komplikationen nach Verschluss der Koronararterie entschieden vermindert (VERDOUW et al., 1983; HUGHES, 1986). Ein Nachteil der LCX-Okklusion liegt jedoch darin, dass die geringere Infarktgröße lediglich eine moderate Herzinsuffizienz nach sich zieht.

In dieser Studie wurden Schweine der Deutschen Landrasse mit einem anfänglichen Gewicht von durchschnittlich 31,5 kg eingesetzt. Bereits zu diesem Zeitpunkt war, aufgrund der Ähnlichkeit bezüglich Herzgewicht und –größe, die Anwendung des in der Humankardiologie eingesetzten Standardequipments möglich. Nahezu übereinstimmende Körper- und Herzdimensionen sollten außerdem die Übertragung der anhand von porcinen Blut- und Gewebeproben ermittelten Erkenntnisse auf die Patientenpopulation ermöglichen.

1.2. Auswahl der Patientenkohorte

Das Schweinmodell wird in der Regel genutzt, um die Folgen eines induzierten akuten Infarktgeschehens, ohne vorherige Flusslimitierung im betroffenen Koronargefäß zu veranschaulichen. Beim Menschen dagegen tritt der Infarkt meist als Komplikation der langsam fortschreitenden KHK ein, dabei entwickelt sich um den Infarktbereich eine Randzone mit vitalem, jedoch nicht optimal durchblutetem Myokard. In der plötzlichen Infarktsituation ist jedoch immer eine scharfe Abgrenzung des Infarktes zum gesunden Gewebe zu beobachten (HEARSE, 1983).

In die vorliegende vergleichende Studie wurden deshalb nur STEMI-Patienten aufgenommen, bei denen erstmals ein akuter Myokardinfarkt mit typischen, über 20 Minuten andauernden Brustschmerzen, auftrat und eine erfolgreiche Reperfusion des verschlossenen Gefäßes mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) möglich war. Zuvor aufgetretene Herzerkrankungen stellten ein Ausschlusskriterium dar, da eine möglichst ähnliche Schadenssituation wie im Schweinmodell nicht gegeben war. Abweichend vom Schweinmodell wurden im klinischen Studienteil an Patienten Infarkte in allen drei Koronararterien berücksichtigt. Auf regionaler Ebene wurden die funktionellen Unterschiede getrennt nach Infarktareal (RCA, LAD, LCX) erfasst, um den Einfluss der Infarktlokalisierung besser beurteilen zu können. Eine solch detaillierte Aufschlüsselung der Untersuchung im Tiermodell wäre nur mit einer sehr viel höheren Zahl an Schweinen sowie mit unterschiedlichen Modellen der Infarktinduktion möglich. Letzteres wäre mit einer sehr viel höheren Mortalität verbunden.

1.3. Untersuchungszeitpunkte zum Infarktgeschehen

Die Zeitpunkte der MR-Untersuchungen bei beiden Studienteilen stimmen nicht vollständig überein. Im Tiermodell erfolgte die erste Untersuchung 56 Tage nach dem induzierten Myokardinfarkt. Dieser relativ späte Zeitpunkt wurde gewählt, um die Verluste in der Kohorte der Infarkttiere in der weiterführenden Untersuchung möglichst gering zu halten. Einschränkungen der myokardialen Funktion in Form einer verringerten Ejektionsfraktion unmittelbar nach Infarktinduktion wurden bereits in Studien mittels Dual-source CT und MRT, Echokardiographie und Ventrikulographie am Modell des Schweines gezeigt (ANGELI et al., 2009; MAHNKEN et al., 2011; ISHIKAWA et al., 2012). In

vorliegender Studie sollten jedoch vor allem auch die Auswirkungen des kardialen Remodeling genauer untersucht werden. Die Untersuchungszeitpunkte an Tag 56 und Tag 112 nach Infarktinduktion schienen dafür geeignet. Durch den Vergleich der Untersuchungsergebnisse zu beiden Zeitpunkten wurde deutlich, dass bei einer Gruppierung der Schweine nach Infarktgröße in der Gruppe mit großen Infarkten bereits 56 Tage nach Infarktinduktion alle wesentlichen morphologischen und auch funktionellen Veränderungen abgeschlossen waren und dass im weiteren Verlauf bis zum Tag 112 keine signifikanten Modifikationen mehr auftraten. In der zweiten Gruppierung mit den kleinen Infarkten konnten dagegen einige Anpassungsvorgänge erst zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung beobachtet werden. Signifikante Gruppen/Zeit-Interaktionen unterstrichen darüber hinaus die gegensätzliche Entwicklung der Strain rate-Werte in der Gruppe der kleinen Infarkte im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die Verlaufsuntersuchung zu den angegebenen Zeitpunkten war offensichtlich geeignet, um relevante Remodelingvorgänge im Schweinmodell zu detektieren.

Die erste MR-Untersuchung an Patienten zu einem sehr frühen Zeitpunkt nach dem Eintritt des Myokardinfarktes, sollte in erster Linie dazu dienen, aus der Deformationsanalyse mittels Feature Tracking auch einen prognostischen Wert zu erhalten. Parameter, die eine Aussage zur Prognose nach einem Myokardinfarkt ermöglichen, sind von größter Bedeutung. Je früher eine verlässliche Aussage getroffen werden kann, desto gezielter kann eine Therapie ausgerichtet werden. Die zweite MR-Untersuchung wurde ca. 6 Monate nach der akuten Infarktsituation durchgeführt, um mögliche Auswirkungen des Remodeling zu erfassen. Zugleich erlaubte diese Untersuchung auch eine Aussage darüber, ob und inwieweit früh erfasste Veränderungen der Deformationsparameter bereits die chronische Postinfarkt-Situation widerspiegeln.

2. Bestimmung der Infarktgröße

Mittels kontrastverstärkter CMR steht eine etablierte, nichtinvasive Standardmethode zur Darstellung eines akuten Myokardinfarktes bzw. einer Infarktnarbe sowie zur Differenzierung von ungeschädigtem Myokard zur Verfügung (KIM et al., 1999; BONDARENKO et al., 2005). Im akuten Stadium nach Myokardinfarkt kann es aufgrund der späten Kontrastmittelanreicherung auch in der Randzone aus geschädigtem, aber noch vitalem Myokard zu einer Überschätzung der wahren Infarktgröße kommen (BAER et al., 1994; KIM et al., 1999).

In beiden Studienteilen der vorliegenden Arbeit wurde die Infarktgröße jeweils zu den beiden deutlich auseinander liegenden Untersuchungszeitpunkten bestimmt. Die Gruppierung der Versuchstiere und der Patienten nach Infarktgröße erfolgte jedoch erst zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung. Damit sollte die Berücksichtigung einer überschätzten Infarktgröße möglichst ausgeschlossen werden und gleichzeitig eine differenzierende Untersuchung kardialer Remodelingvorgänge in unterschiedlichen Infarktgrößengruppen ermöglicht werden.

Aufgrund der anatomischen Variationen des Ramus circumflexus zeigte sich das Infarktareal im Schweinmodell mit Werten von 6,2 – 24,7 % des myokardialen Volumens an Tag 112 sehr variabel. Die Einteilung der Versuchstiere in zwei Infarktgrößen-Gruppierungen anhand des Medianwertes von 14 %, konnte damit auch der separaten Untersuchung großer und kleiner Infarkte dienen.

In Analogie zu dieser Vorgehensweise im Schweinmodell erfolgte auch die Einteilung der Patientenpopulation in zwei Gruppen anhand des Medianwertes (15 %) der Infarktgröße zum Zeitpunkt der Follow Up-Untersuchung 6 Monate nach dem akuten Infarktgeschehen. Die Schwankungsbreite des Infarktareals umfasste Werte von 1 – 40 % des myokardialen Volumens.

Auch wenn im Rahmen der Patientenstudie Ischämien in allen drei Koronararterien berücksichtigt wurden und damit teilweise andere Verhältnisse als im Tiermodell vorlagen, so wurde anhand der sehr ähnlichen Medianwerte der Infarktgrößen und auch der ähnlich großen Schwankungsbreite beim Infarktareal deutlich, dass das Tiermodell der klinischen kardiologischen Situation sehr nahekommt.

Als früher Prädiktor der Infarktgröße wurde in beiden Studienteilen die

Plasmakonzentration von hsTnT bzw. cTnT genutzt. In der klinischen Studie konnte ein deutlich signifikanter Zusammenhang zwischen der im zeitlichen Verlauf von 72 – 96 Stunden nach dem Einsetzen der Infarktsymptomatik bestimmten mittleren Konzentration des kardialen Troponin T und der Infarktgröße beobachtet werden. Ähnliche Ergebnisse lieferten Studien von REMPPIS et al. (2000) und STEEN et al. (2006), an Hunden und an Patienten. Auch dort konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Infarktgröße und der cTnT-Konzentration 96 Stunden nach Eintritt des Myokardinfarktes gezeigt werden. Im Rahmen der vorliegenden Schweinestudie wurde ein Assay zur Bestimmung des hoch sensitiven Troponin T verwendet. Dieser verspricht eine im Vergleich zur cTnT-Bestimmung deutlich höhere Genauigkeit (THYGESEN et al., 2012). Die zum Zeitpunkt von 72 Stunden nach Infarktinduktion beim Schwein bestimmte Plasmakonzentration von hsTnT korrelierte hochsignifikant mit der Infarktgröße. Damit war es wahrscheinlich, dass auch in der Studie an Patienten anhand des frühen Anstiegs des kardialen Markers Troponin T im Blutplasma eine Vorstellung über den Umfang des Unterganges von Myokardgewebe gewonnen werden kann.

3. Untersuchungen der Herzmorphologie und -funktion

3.1. Standardparameter

Morphologische Veränderungen am Herzen zeigten sich durch die Zunahme der enddiastolischen und endsystolischen Diameter, sowie insbesondere auch durch den Anstieg des linksventrikulären Massenindex. Diese Veränderungen waren sowohl im Tiermodell als auch in der Patientenkohorte jeweils in der Gruppe mit großen Infarkten signifikant gegenüber den Kontrollen. In den Gruppen mit kleiner Infarktgröße waren diese Veränderungen gegenüber den Kontrollen nur schwach ausgeprägt bzw. traten erst später auf. Eine ausgeprägte Dilatation der Ventrikel und Hypertrophie des Myokards ist somit nur in den Gruppen mit einer Infarktgröße von über 14 % (im Tiermodell) bzw. von über 15 % (in der Patientenstudie) zu beobachten. Die Bestimmung von NT-proBNP im Blutplasma, die im klinischen Alltag bereits zur Verlaufsuntersuchung der Herzinsuffizienz genutzt wird (LUCHNER, 2003), ergab im Modell der beim Schwein induzierten ischämischen Kardiomyopathie am Tag 112 nach Infarktinduktion keine Konzentrationsunterschiede bei den Infarkttieren und den Kontrollen. In der Patientenstudie dagegen konnten initial nach Myokardinfarkt sowie in der Follow Up-Untersuchung hochsignifikante Unterschiede in der Konzentration von NT-proBNP bei den Infarktpatienten und den Kontrollen beobachtet werden. Während die NT-proBNP-Plasmakonzentrationen in der Patientenstudie deutlich mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz korrelierte, waren die Ergebnisse der tierexperimentellen Studie diesbezüglich nicht eindeutig. Die Infarktinduktion in der LCX im Schweinmodell bewirkte entweder lediglich eine linksventrikuläre Dysfunktion, die anhand der Plasmakonzentration von NT-proBNP am Tag 112 nicht detektiert werden konnte, oder aber der Assay war für die Bestimmung der NT-proBNP-Konzentration im Schweineblut ungeeignet.

Die Parameter der linksventrikulären Funktion, EDVI, ESVI und EF erlaubten in beiden Studienteilen eine signifikante Unterscheidung zwischen Tieren bzw. Patienten mit großem Infarkt (MI > 14 % bzw. > 15 %) und den Kontrollen. Die Gruppe der kleineren Infarkte konnte in beiden Studienteilen ausschließlich mittels der EF signifikant von den Kontrollen unterschieden werden. Im Tiermodell war erst zum Zeitpunkt von 112 Tagen nach Infarktinduktion eine signifikante Abnahme der EF in der Gruppe mit kleinen Infarkten zu beobachten,

was für die allmähliche Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion sprach. Dagegen konnte in der Patientengruppe mit kleineren Infarkten initial nach dem Myokardinfarkt ein signifikanter Rückgang der EF beobachtet werden. Bis zur Folgeuntersuchung war er jedoch wieder auf ein der Kontrollgruppe entsprechendes Niveau angestiegen. Es ist davon anzugehen, dass die medikamentöse Therapie die signifikante Verbesserung der Auswurfraction unterstützte.

3.2. Deformationsparameter

Als bedeutender Parameter für die Beurteilung der Pumpfunktion des Herzens wird die EF angesehen. Diese ermöglicht jedoch ausschließlich Aussagen zur globalen Funktion, regionale Veränderungen der Ventrikelmuskulatur können damit nicht erfasst werden (HOMBACH et al., 2011). Die Deformationsparameter Strain und Strain rate stellen im Vergleich dazu sensitivere Parameter der linksventrikulären Dysfunktion dar, die mit Hilfe des Feature Tracking Algorithmus schnell und zuverlässig bestimmt werden können (HOR et al., 2011). Dadurch wird es möglich, Variationen in der Deformation einzelner Myokardregionen darzustellen und so zwischen unterschiedlichen Herzmuskelschädigungen zu differenzieren.

3.2.1. Globale Analyse

Die Differenzierung der Untersuchungsgruppen anhand der globalen Strain- und Strain rate-Werte zeigte im Rahmen der tierexperimentellen Studie ähnliche Ergebnisse wie die unter 3.1 genannten Standardparameter (EDD, ESD, LVMI, EDVI, ESVI, EF). Lediglich die Gruppe mit den großen Infarkten unterschied sich in allen Parametern, außer der LSR, signifikant von den Kontrolltieren, sowie von der Gruppe mit den kleineren Infarkten. Eine Differenzierung zwischen kleinen Infarkten und Kontrolltieren mittels globaler Deformationsparameter war nicht möglich. Zwischen den Untersuchungszeitpunkten traten keine signifikanten Veränderungen der Strain- und Strain rate-Werte mehr auf.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Patientenpopulation gefunden, wobei dort mit Hilfe des endokardialen longitudinalen Strain nicht nur eine signifikante Differenzierung zwischen der Gruppe Patient Infarkt_{groß} und den Kontrollen, sondern darüber hinaus auch zwischen der Gruppe Patient Infarkt_{klein} und den Kontrollen möglich war. Dies lag daran, dass in der Gruppe Patient Infarkt_{klein}

größtenteils subendokardiale Infarkte vertreten waren, die zu einer Schädigung der endokardial gelegenen longitudinalen Fasern und damit lediglich zu einer Einschränkung der longitudinalen Deformation am Endokard führten.

Während circumferentielle und longitudinale Strain-Werte in der untersuchten Patientenpopulation bereits initial nach Eintritt des Infarktes maximal vermindert waren und über den sechsmonatigen Untersuchungszeitraum weder eine weitere Verschlechterung noch eine Verbesserung erfuhren, verschlechterten sich die circumferentiellen und longitudinalen Strain rate-Werte dagegen signifikant in beiden Infarktgrößengruppen zwischen den Untersuchungszeitpunkten. Im Gegensatz zu der EF, die vermutlich aufgrund des Medikamenteneinsatzes, zumindest in der Gruppe der kleineren Infarkte wieder zunahm, ermöglichten die Strain rate-Werte die Detektion einer weiteren Verschlechterung der Myokarddeformation. Damit stellten sie die sensitivsten Parameter zur Beurteilung der sich langfristig entwickelnden kardialen Dysfunktion nach Myokardinfarkt dar.

Die Strain- und Strain rate-Werte waren, im Tiermodell zumindest in der Gruppe der großen Infarkte, in der Patientenstudie in beiden Infarktgrößen-Gruppierungen am Endokard im Vergleich zu den Kontrollgruppen deutlicher eingeschränkt als am Epikard. Diese Beobachtung stand nur teilweise im Einklang mit den Ergebnissen einer Studie von BECKER et al. (2009), in der gezeigt wurde, dass der circumferentielle Strain bei nicht-transmuralem Infarkten am Endokard deutlicher eingeschränkt wird, als am Epikard, während im Falle eines transmuralen Infarktes die Strain-Werte in allen Myokardschichten in gleicher Weise reduziert werden. Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen ist mit großer Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen, dass die Einteilung der Untersuchungsgruppen voneinander abweicht. Während BECKER et al. (2009) in seinen Gruppierungen nicht-transmurale von transmuralen Infarkten trennte, erfolgte die Einteilung in vorliegender Studie anhand des Medianwertes der Infarktgrößen. Damit ist nicht auszuschließen, dass auch in den Gruppen mit großen Infarkten nicht-transmurale Infarkte vertreten sind.

Im Tiermodell ergab die Überprüfung der Existenz von Korrelationen zwischen den globalen Deformationsparametern und der Infarktgröße als morphologischem, sowie der EF als funktionellem Parameter deutlichere lineare Zusammenhänge bei Verwendung der circumferentiellen Werte als bei Verwendung der entsprechenden longitudinalen Werte. Damit spiegelten die globalen

circumferentiellen Deformationsparameter CS und CSR, die mittels bereits etablierter morphologischer und funktioneller Kenngrößen beschriebene Situation am Herzen zu beiden Untersuchungszeitpunkten am deutlichsten wider.

Mit der Überprüfung der Existenz von linearen Zusammenhängen zwischen den Deformationsparametern und der Infarktgröße sollte in der Patientenstudie festgestellt werden, inwieweit die initial nach Infarkteintritt gemessenen Deformationsparameter bereits eine Schätzung der im Follow Up bestimmten Infarktgrößen zulassen. Dabei lieferte der initial ermittelte globale CS, verglichen mit dem LS die deutlichere Korrelation mit der globalen relativen Infarktgröße. Eine frühe Einschätzung der erreichten Infarktgröße ist von größter Bedeutung, da diese in direktem Zusammenhang mit der Entwicklung von zusätzlichen Komplikationen im Verlauf der Erkrankung steht (GRABKA et al., 2013).

Es galt deshalb, in der klinischen Studie einen Parameter zu identifizieren, der bei einer möglichst frühen Untersuchung nach dem Infarktgeschehen bereits eine Aussage über die finale Infarktgröße ermöglicht und damit auch eine Einschätzung über die zu erwartende ventrikuläre Dysfunktion zulässt. Mit Hilfe uni- und multivariater Regressionsanalysen konnte der globale CS als zuverlässigster Prädiktor der Infarktgröße bereits bei einem sehr frühen Untersuchungszeitpunkt von 3 ± 1 Tagen nach Infarkteintritt ermittelt werden. Zur Differenzierung großer und kleiner Infarkte konnte mittels ROC-Analyse ein Cutoff-Wert von ≥ -22 % für den globalen CS mit einer Sensitivität von 81 % und einer Spezifität von 84 % ausgemacht werden. Das bedeutet, dass ein globaler CS-Wert von ≥ -22 % initial nach dem Eintreten des Infarktgeschehens mit hoher Sensitivität und Spezifität eine finale Infarktgröße von über 15 % und damit auch das Auftreten von Komplikationen prognostizieren kann. Im Gegensatz dazu konnte in der Studie von EEK et al. (2010) mittels Speckle Tracking gezeigt werden, dass der, vor Koronarintervention gemessene, globale LS dem globalen CS in der Voraussage der Infarktgröße zum Zeitpunkt von 9 ± 3 Monaten nach dem akuten Infarktgeschehen überlegen war. Die Patientenpopulation wurde laut den Ergebnissen weiterer Studien anhand einer finalen Infarktgröße von 12 % in zwei Gruppen unterteilt, um Patienten mit erhöhtem Risiko detektieren zu können. Die Studienteilnehmer waren in diesem Fall jedoch ausschließlich NSTEMI-Patienten, bei denen 80 % der infarzierten Segmente lediglich eine subendokardiale Ausbreitung des Infarktes aufwiesen. Bei der Abgrenzung subendokardialer Infarkte ist der CS gegenüber dem LS deutlich unterlegen

(CHAN et al., 2006), da in diesen Fällen ausschließlich die subendokardialen longitudinalen Fasern beeinträchtigt sind. In der vorliegenden Studie wurden jedoch STEMI-Patienten untersucht, die zum großen Teil transmurale Infarkte aufwiesen. Die Vorgabe eines Grenzwertes für die Erfassung großer bzw. kleiner Infarkte erfolgte in einzelnen Studien anhand unterschiedlicher Kriterien. Während SJOLI et al. (2009) eine myokardiale Schädigung von 20 % als Grenzwert zwischen großen und kleinen Infarkten definierten, nahmen LAROSE et al. (2010) eine Infarktgröße von 23 % des myokardialen Volumens als Grenzwert für die Entwicklung einer myokardialen Dysfunktion an. In der vorliegenden Studie erfolgte die Unterteilung der Patientenpopulation anhand des Medianwertes der ca. 6 Monate nach Infarkteintritt (=Follow Up) gemessenen Infarktgrößen. Damit wurde ein Grenzwert für die Unterscheidung von großen und kleinen Infarkten geschaffen, der die Gegebenheiten der untersuchten Population repräsentiert und nicht willkürlich festgelegt wurde.

3.2.2. Regionale Analyse

Mittels Feature Tracking wurde es möglich, die Funktion einzelner Regionen des Herzmuskels differenziert zu untersuchen. Es wurden, in Relation zum Infarkt, drei Geweberegionen (Infarkt-, Peri-Infarkt-, Remoteregion) definiert, denen Funktionsänderungen nach Myokardinfarkt zugeordnet werden können (Abbildung 41).

Im Rahmen der tierexperimentellen Studie wurden auf dieser regionalen Ebene ausschließlich der endokardiale CS und die zugehörige Strain rate untersucht, da diese den longitudinalen Parametern in der globalen Analyse überlegen waren.

Erwartungsgemäß waren die für die Infarktregion ermittelten circumferentiellen Strain- und Strain rate-Werte in beiden Infarktgrößengruppen gegenüber den Werten der Kontrollen am deutlichsten vermindert. Die Peri-Infarktregion zeigte jeweils nur in der Gruppe mit großen Infarkten eine signifikante Funktionseinschränkung im Vergleich zu den Kontrollen. Zum Zeitpunkt von 56 Tagen nach Infarktinduktion konnte in der Remoteregion der Gruppe mit kleinem Infarkt ein signifikanter Funktionsanstieg beobachtet werden. Diese Beobachtung ermöglichte eine Erklärung dafür, dass in der Gruppe mit kleinen Infarkten auf globaler Ebene in den circumferentiellen Strain-Werten gegenüber den Kontrollen keine Unterschiede erfasst werden konnten. Die Berechnung eines Mittelwertes aus allen segmentalen Werten verschleiert die regionalen

Deformationsveränderungen. Die regionale Deformationsanalyse ermöglichte damit eine ziemlich genaue Zuordnung der Funktionseinschränkung im Ventrikel und zwar in Relation zum Infarktgeschehen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Funktionseinschränkung in den einzelnen Regionen zum späteren Untersuchungszeitpunkt erhalten blieb. Das bedeutete, dass zwischen Tag 56 und 112 keine Funktionsänderungen, z.B. bedingt durch das kardiale Remodeling, auftraten.

Da im Gegensatz zum Tiermodell in der Patientenstudie Infarkte in allen drei Koronararterien berücksichtigt wurden, erfolgte die Auswertung der regionalen Veränderungen in den drei Regionen getrennt nach Infarktlokalisierung. Damit hofften wir beurteilen zu können, ob sich die regionalen Gegebenheiten der Funktionseinschränkung in unterschiedlichem Maße veränderten.

Der CS und der LS lieferten auf regionaler Ebene recht ähnliche Werte, die sich hinsichtlich ihres Informationsgehaltes zu den regionalen Funktionen ergänzten. Der LS konnte in einigen Fällen eine zusätzliche funktionelle Differenzierung einzelner Regionen der kleinen Infarktgruppe gegenüber den Kontrollen ermöglichen. Die deutlichsten Funktionsveränderungen waren bei den LAD-Infarkten zu beobachten. War der Blutfluss in diesem Gefäß unterbrochen, so hatte dies Auswirkungen auf den gesamten Herzmuskel. Funktionseinschränkungen konnten bei den großen Infarkten in allen drei Regionen, bei den kleinen Infarkten in den Infarkt- und Peri-Infarktregionen beobachtet werden. Außerdem waren in allen drei Regionen signifikante Unterschiede des LS-Wertes zwischen kleinen und großen Infarkten zu beobachten. RCA- und LCX-Infarkte führten dagegen größtenteils ausschließlich zu Funktionseinschränkungen in den Infarktregionen, bei den großen Infarkten auch in den Peri-Infarktregionen. Signifikante Funktionsabweichungen zwischen den Gruppen mit großen bzw. kleinen Infarkten waren für diese Infarktlokalisationen nur in einzelnen Regionen zu beobachten.

Anhand dieser Ergebnisse wurde deutlich, wie informativ sich die regionale Analyse der myokardialen Deformation erweist. Während die Funktion in einzelnen Regionen hochsignifikant gegenüber den Kontrollwerten vermindert bzw. teilweise schon völlig erloschen war, wurde das Ausmaß der Schädigung mittels globaler Analyse, durch die Errechnung eines Mittelwertes aus 16 Regionen, verharmlost. Da sich der globale Deformationswert aber aus den Einzelwerten der regionalen Analyse zusammensetzte, stellte das Feature

Tracking sicher, dass schwerwiegende regionale Ergebnisse nicht übersehen wurden. Die Nutzung der EF, als klassischem Parameter der myokardialen Funktion, ermöglicht diese detaillierte Betrachtung nicht, weshalb der Schweregrad der Myokardschädigung in einigen Fällen damit nicht korrekt eingeschätzt wird.

3.2.3. Segmentale Analyse

Auf segmentaler Ebene sollte untersucht werden, inwieweit sich die Deformationsparameter zwischen nicht-transmural und transmural infarzierten Segmenten bei einem frühen und einem späten Untersuchungszeitpunkt nach Eintritt des Infarktes unterschieden. Während im Tiermodell, aufgrund der geringen Anzahl an infarzierten Segmenten, lediglich eine Einteilung in Segmente mit einer transmuralen Kontrastmittelanreicherung von unter und über 50 % der myokardialen Wand möglich war, konnten in der Patientenstudie insgesamt vier Kategorien (1 – 25 %, 26 – 50 %, 51 – 75 % und 76 – 100 %) voneinander unterschieden werden. Der CS ermöglichte in der tierexperimentellen Studie zu beiden Untersuchungszeitpunkten eine signifikante Abgrenzung der Deformationen zwischen den unterschiedlichen Transmuralitäten. Mit dem LS dagegen gelang dies nur zum Zeitpunkt von 56 Tagen nach Infarktinduktion. Die longitudinalen Strain-Werte der Infarktregion haben sich offensichtlich im Laufe des Remodelingprozesses wieder an ein normales Niveau angeglichen. Mit der Strain rate konnten keine signifikanten Deformationsunterschiede zwischen den nicht-transmural und transmural infarzierten Segmenten identifiziert werden. Eine differenzierte Betrachtung der verschiedenen Transmuralitäten in der Infarktregion war somit nur mit Hilfe der Strain-Werte möglich.

Im Schweinmodell konnte zu beiden Untersuchungszeitpunkten ein hochsignifikanter linearer Zusammenhang zwischen der segmentalen Infarktgröße und dem segmentalen circumferentiellen Strain ermittelt werden. Der segmentale longitudinale Strain dagegen zeigte zum ersten Untersuchungszeitpunkt (Tag 56) eine sehr viel deutlichere Korrelation mit der segmentalen Infarktgröße als zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (Tag 112). Die Verschlechterung der Korrelation mit der segmentalen Infarktgröße deutete auf eine Verbesserung der LS-Werte über den Untersuchungszeitraum hin, da sich die segmentale Infarktgröße zwischen den Untersuchungszeitpunkten kaum veränderte.

In der Patientenstudie konnten zu beiden Untersuchungszeitpunkten, mit

Ausnahme jeweils zweier Kategorien, hochsignifikante Unterschiede in den circumferentiellen Strain-Werten der verschiedenen Transmuralitätskategorien beobachtet werden. Während in den nicht vom Infarkt betroffenen Segmenten im Zeitraum zwischen initialer und Follow Up-Untersuchung eine Verschlechterung des CS eintrat, verbesserten sich die CS-Werte in den Infarktsegmenten, ausgenommen der Kategorie 75 – 100 % betroffener Segmente, signifikant. Bei segmentaler Analyse konnten neben Verbesserungen auch Verschlechterungen bei den segmentalen Strain-Werte beobachtet werden. Auf globaler Ebene hätten derartig gegensätzliche Veränderungen wahrscheinlich nicht detektiert werden können. Dies unterstreicht nochmals die Bedeutung der segmentalen Analyse bezüglich des dadurch erhaltenen Informationsgehaltes. Auch vom Infarkt betroffene Myokardsegmente hatten das Potential sich im Laufe des Remodelingprozesses wieder in ihrer Funktion zu verbessern. Eine Ausnahme stellten die transmural infarzierten Segmente der Kategorie 75 – 100 % dar, in denen keine signifikante Funktionsverbesserung über den Untersuchungszeitraum beobachtet werden konnte. Das Myokard schien in diesen Bereichen irreversibel geschädigt worden zu sein. Die Verschlechterung des CS-Wertes in den nicht vom Infarkt betroffenen Segmenten ist wahrscheinlich auf deren anfängliche Funktionsverbesserung nach dem Infarktgeschehen zurückzuführen. Die Funktion dieser Segmente passt sich, im Verlauf des Remodelingprozesses, wieder an ein normales Niveau an.

3.2.4. Regionale Genexpression kardialer Marker

Der entscheidende Vorteil des tierexperimentellen Studienteils lag darin, dass die Herzen der Tiere entnommen und molekular aufgearbeitet werden konnten. Dadurch wurde es möglich, genexpressorische Veränderungen auf regionaler Ebene zu detektieren.

Die mRNA-Expressionswerte des kardialen Markers BNP in der mittventrikulären Vorderwand (Teilstück 6A) des Schweineherzens unterschieden sich signifikant zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit großen Infarkten. Dies bestätigten auch die Beobachtungen der Studie von PLEGER et al. (2011). Dort wurde gezeigt, dass die BNP-mRNA-Expression 12 Wochen nach Myokardinfarkt bei unbehandelten Infarkttieren im Vergleich zu Kontrolltieren deutlich erhöht ist. Der Grund dafür, dass zwischen Kontrollen und der Gruppe mit kleinen Infarkten keine signifikanten Unterschiede in der BNP-mRNA-

Expression im Teilstück 6A zu beobachten waren, könnte sein, dass die Myokardschädigungen nicht ausgeprägt genug waren, um eine Herzinsuffizienz und damit einen Anstieg in der Genexpression von BNP zu induzieren.

Betrachtete man die in unterschiedlicher Weise vom Infarkt betroffenen Regionen, so konnte am Schweinmodell beobachtet werden, dass die BNP-mRNA-Expression in der Peri-Infarktregion im Vergleich zu der Shamgruppe hochsignifikant erhöht war. Außerdem konnte ein signifikanter Unterschied der BNP-Expression zwischen Peri-Infarkt- und Remoteregion ausgemacht werden. Damit konnte gezeigt werden, dass ein Myokardinfarkt sowohl die Funktion, in Form der Gewebedeformierung, als auch die genetische Information einzelner Regionen des Herzens in Abhängigkeit von der Lokalisation zum Infarkt in unterschiedlicher Weise beeinflusst. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass ein hochsignifikanter linearer Zusammenhang zwischen der regionalen Genexpression von BNP und dem entsprechenden circumferentiellen Strain bestand. Je stärker der CS in einem Segment vermindert war, desto höher war die entsprechende mRNA-Expression des BNP in diesem Segment. Wurden die Infarktgrößen-Gruppierungen getrennt voneinander betrachtet, so lagen dennoch in beiden Gruppen signifikante Korrelationen vor.

Neben der mRNA-Expression von BNP zeigte auch die Expression von S100A1 im Tiermodell eine deutlich signifikante Erhöhung in der Peri-Infarktregion im Vergleich zu den Shamtieren. Aus der Literatur ist bekannt, dass S100A1 als zentraler Regulator des Kalziumstoffwechsels im Myokard im Stadium der kompensatorischen Hypertrophie eine im Vergleich zu den Kontrollen deutlich erhöhte Proteinexpression zeigt (EHLERMANN et al., 2000). Andererseits zeigt sich die Expression im Stadium der terminalen Herzinsuffizienz deutlich vermindert (REMPPIS et al., 1996). Diese Befunde veranschaulichen wiederum, dass das angewandte Modell der ischämischen Kardiomyopathie nach induziertem Myokardinfarkt lediglich eine moderate Herzinsuffizienz zur Folge hat. Ein signifikanter linearer Zusammenhang konnte auch zwischen der Genexpression von S100A1 in einzelnen Regionen und dem circumferentiellen Strain dieser Areale beobachtet werden. Das heißt, dass anhand der segmentalen Deformationsanalyse auch Rückschlüsse auf die Präsenz genetischer Informationen in unversehrten und geschädigten Myokardarealen gezogen werden könnten. Dies wäre für klinische Studien von höchster Bedeutung.

3.2.5. Validierung der 2D Cardiac Performance Analysis MR©

Die Güte einer neuen Messmethode wird anhand ihrer Reproduzierbarkeit bestimmt. Aus diesem Grund wurden die Intra- sowie die Interobservervariabilitäten des Feature Tracking-Algorithmus genauer untersucht. Aufgrund der deutlich höheren Anzahl an Probanden erfolgte die Bestimmung der Reproduzierbarkeit innerhalb der klinischen Studie.

Tabelle 3: Reproduzierbarkeit des Feature Tracking. Darstellung der Variationskoeffizienten der globalen sowie der segmentalen Deformationanalyse der mittventrikulären Ebene.

| | Global | | Mittventrikulär | |
|-----|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Intraobserver-Variabilität | Interobserver-Variabilität | Intraobserver-Variabilität | Interobserver-Variabilität |
| CS | 2,7 | 3,8 | 10,9 | 11,8 |
| LS | 6,7 | 7,5 | 12,0 | 13,7 |
| CSR | 4,5 | 5,0 | 8,7 | 11,6 |
| LSR | 6,4 | 7,2 | 12,0 | 13,2 |

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich, zeigte die Analyse mittels Feature Tracking sowohl auf globaler, wie auch auf regionaler Ebene eine bessere Reproduzierbarkeit für den CS sowie die CSR, als für den LS und die LSR, was durch die geringeren Variationskoeffizienten deutlich wird. Die Intraobserver-Variabilitäten schnitten bei allen Analysen besser ab, als die Interobserver-Variabilitäten (Tabelle 3). Im Vergleich zu einer Studie von AUGUSTINE et al. (2013) mittels Feature

Tabelle 4: Reproduzierbarkeit des Feature Tracking, übernommen aus der Studie von AUGUSTINE et al. (2013). Darstellung der Variationskoeffizienten der globalen sowie der segmentalen Deformationsanalyse der mittventrikulären Ebene.

| | Global | | Mittventrikulär | |
|-----|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Intraobserver-Variabilität | Interobserver-Variabilität | Intraobserver-Variabilität | Interobserver-Variabilität |
| CS | 2,8 | 4,9 | 6,4 | 4,5 |
| LS | 12,3 | 10,9 | 17,7 | 17,5 |
| CSR | 6,3 | 7,9 | 18,3 | 6,9 |
| LSR | 16,0 | 16,2 | 17,8 | 21,1 |

Tracking an gesunden Probanden ($n = 145$) (Tabelle 4), lieferte die vorliegende Studie ähnliche, teilweise sogar etwas bessere Ergebnisse für die entsprechenden Variationskoeffizienten.

Im Tiermodell wären schlechtere Variabilitäten zu erwarten gewesen, als dies in der klinischen Studie der Fall ist. Gründe dafür sind hauptsächlich die Eigenbewegungen der Tiere, allen voran die Atmung, die einen erheblichen Einfluss auf die Bildqualität haben.

4. Interaktionen zwischen den Studienteilen

Die vorliegende Arbeit basierte zunächst darauf, den neuen Feature Tracking Algorithmus auf dessen Anwendbarkeit im Modell der ischämischen Kardiomyopathie am Schwein, sowie im klinischen Setting, im Rahmen einer Untersuchung an STEMI-Patienten zu testen. Der Algorithmus erwies sich als praktikable und reproduzierbare Untersuchungsmethode im präklinischen sowie im klinischen Modell. In beiden Studienteilen konnte eine klare Assoziation zwischen den Deformationsparametern Strain und Strain rate und der Infarktgröße sowie der EF gezeigt werden, die standardmäßig als wichtige Prädiktoren des klinischen Verlaufs nach Myokardinfarkt eingesetzt werden. Der circumferentielle Strain erwies sich dabei als der Parameter mit der höchsten Korrelation zu bereits etablierten Parametern für die Beurteilung der Morphologie und Funktion des Herzens. Dieses Ergebnis stimmte in beiden Studienteilen überein.

Im klinischen Teil der Studie konnte außerdem der Stellenwert der initial nach Myokardinfarkt ermittelten Deformationsparameter als prognostische Faktoren der Infarktgröße nach ST-Hebungsinfarkt untersucht werden. Der globale circumferentielle Strain erwies sich dabei als stärkster Prädiktor. Für zukünftige Versuchsplanungen kann daraus geschlossen werden, dass eine Untersuchung des CS frühzeitig nach dem Infarktgeschehen nützliche Informationen für das Ausmaß der finalen Infarktnarbe und damit der Remodelingprozesse liefert.

Der konkrete Vorteil der Deformationsanalyse gegenüber gängigen Parametern der Myokardfunktion zeigte sich auf regionaler Ebene. Durch die Einteilung der Myokardwand in Regionen (Infarkt-, Peri-Infarkt-, Remoteregion), die in unterschiedlicher Weise vom Infarktgeschehen beeinflusst werden, konnte gezeigt werden, dass sich die Strain- und Strain rate-Werte innerhalb dieser Regionen teilweise gegensätzlich verhielten. Während in der Infarktregion sowohl bei großen, als auch bei kleinen Infarkten eine signifikante Verschlechterung der Strain-Werte zu beobachten war, beschränkten sich die weiteren Funktionseinschränkungen in der Peri-Infarkt- und Remoteregion auf die Gruppen der großen Infarkte. Im Schweinmodell konnte sogar eine signifikante Steigerung des CS-Wertes in der Remoteregion in der Gruppe der kleinen Infarkte beobachtet werden, die sich bis zur Folgeuntersuchung jedoch wieder normalisierte. Derart gegensätzliche Veränderungen innerhalb des Herzmuskels können zu einer falsch eingeschätzten globalen Funktion führen. Die regionalen

Ergebnisse beider Studienteile entsprachen sich zumindest hinsichtlich der Infarkte in der LCX. Da im klinischen Studienteil außerdem Infarkte in der LAD und der RCA untersucht wurden, konnten Informationen über regionale Veränderungen bei diesen Infarktlokalisationen gewonnen werden, was im Schweinmodell mit unüberschaubarem zusätzlichem Aufwand verbunden wäre.

Mit Hilfe der circumferentiellen Strain rate konnte ein weiterer Funktionsverlust des Myokards detektiert werden. In der klinischen Studie zeigte sich, dass sich die Strain rate im zeitlichen Verlauf signifikant verschlechterte, der Strain im Gegensatz dazu jedoch nicht. Die maximale Deformation in der Systole erfährt also keine weitere Abnahme mehr zwischen den Untersuchungszeitpunkten, die Zeit bis dieser Peak jedoch erreicht ist, verlängert sich zunehmend. Im Schweinmodell konnte diese Funktionsverschlechterung nur in der Gruppe der kleinen Infarkte beobachtet werden. Während sich die Strain rate in der Gruppe der Kontrolltiere im Laufe des Untersuchungszeitraumes tendenziell verbesserte, verschlechterte sie sich dagegen in der Gruppe der kleinen Infarkte. Auf regionaler Ebene konnte die Peri-Infarktregion als der Bereich lokalisiert werden, in dem sich die Strain rate zunehmend verschlechtert.

In beiden Studienteilen konnten erhebliche regionale Unterschiede in der Verformung des Herzmuskels nach Myokardinfarkt detektiert werden. Die Möglichkeit der Entnahme von Myokardproben im Schweinmodell erlaubte eine Korrelation der regionalen Verformungswerte mit den mRNA-Expressionswerten des BNP, einem etablierten Marker der Herzinsuffizienz, sowie den mRNA-Expressionswerten von S100A1, einem zentralen Regulator des Kaliumstoffwechsels im Myokard. In der Peri-Infarktregion konnten signifikant höhere Expressionswerte dieser Proteine gegenüber dem Myokard der Kontrolltiere beobachtet werden. Der signifikante lineare Zusammenhang mit dem regionalen circumferentiellen Strain erlaubt die Übertragung dieses Sachverhaltes auf die klinische Studie.

5. Limitationen

Die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus dem Schweinmodell auf die Patientenstudie und vice versa, muss aufgrund spezifischer Besonderheiten in der jeweiligen Studie kritisch hinterfragt werden.

5.1. Limitationen des tierexperimentellen Studienteils

Sämtliche Untersuchungen der tierexperimentellen Studie fanden unter Narkose statt, was Auswirkungen auf die exakte Messung funktioneller und morphologischer Parameter haben dürfte. Eine Kombination von Ketamin und Midazolam als Dauertropfinfusion diente der Aufrechterhaltung der Narkose. Die Atmung erfolgte spontan. Diese Form der Narkose bewirkte eine, im Vergleich zur Inhalationsnarkose mit Isofluran, nur minimale Herz-/ Kreislaufbelastung (KLUGE, 2009). Nachteilige Auswirkungen auf die Bildqualität hatten außerdem die Atembewegungen der Tiere. Während in klinischen Humanstudien die Atmung während der einzelnen Aufnahmen unterdrückt wird, ist dies in tierexperimentellen Studien nicht oder nur begrenzt möglich.

Einen weiteren limitierenden Faktor stellten die Infarktgröße nach LCX-Okklusion und damit das Ausmaß der Herzinsuffizienz dar. Die sehr unterschiedliche Koronaranatomie zwischen den Individuen lieferte ein sehr inhomogenes Ergebnis im Hinblick auf die Infarktgrößen. In einigen Fällen konnte dadurch lediglich eine ischämische Kardiomyopathie jedoch keine Herzinsuffizienz induziert werden. Die morphologischen und funktionellen Veränderungen waren deshalb in den Infarktgruppen verglichen mit den Kontrollen nicht immer eindeutig identifizierbar. Positiv an dieser Variabilität der Infarktgrößen war jedoch die Ähnlichkeit zur klinischen Studie. Eine große Anzahl unterschiedlicher Grade von Myokardschädigung ist durchaus typisch für die Situation bei Humanpatienten in der Klinik.

5.2. Limitationen der Versuchsdurchführung

Die Festlegung auf studienspezifische Untersuchungszeitpunkte ermöglichte nur einen eingeschränkten Vergleich der Ergebnisse aus diesen Studienteilen. Während im klinischen Teil bereits initial nach Infarkteintritt eine MRT-Untersuchung stattfand, wurde diese im tierexperimentellen Teil erst zu einem viel späteren Zeitpunkt durchgeführt. Initial nach Infarktinduktion wurde im Schweinmodell auf eine zusätzliche Narkose verzichtet, da diese mit einer hohen

Mortalität verbunden gewesen wäre. Außerdem belegen bereits früher durchgeführte Studien am Schwein eine deutlich verminderte Myokardfunktion in der initialen Phase des Myokardinfarktes (SCHULERI et al., 2008; ANGELI et al., 2009), die sich ohne Therapie noch weiter verschlechterte. Die in vorliegender Arbeit durchgeführten Untersuchungen sollten auch die späten, auf das Remodeling zurückzuführenden Veränderungen am Myokard erfassen.

5.3. Limitationen der Software

Die teilweise reduzierte Bildqualität in einzelnen Sequenzen, auf Grund der Eigenbewegungen bei der MRT-Untersuchung, war dafür verantwortlich, dass nicht alle Myokardsegmente ausgewertet werden konnten. Die Berechnung der globalen Strain- und Strain rate-Werte erfolgte unter Ausschluss der nicht analysierten Segmente.

6. Ausblick

Die globale und regionale Deformationsanalyse mittels MR-Feature Tracking stellt eine vielversprechende und diagnostische kardiologische Methode dar. Die sehr gute Reproduzierbarkeit sowie die unkomplizierte Handhabung ermöglichen eine verlässliche Anwendung sowohl in tierexperimentellen Studien als auch im klinischen Alltag. Die vorliegende Studie diente der grundlegenden Charakterisierung des kardialen Remodeling im Modell der ischämischen Kardiomyopathie nach experimentell induziertem Myokardinfarkt im Schwein. Mit den hierzu erzielten Ergebnissen wurde eine Basis für weiterführende Studien am Schwein geschaffen, in der die Deformationsanalyse dazu verwendet werden könnte, auch die Auswirkungen einer kardialen Gentherapie zu erfassen. Erste Ergebnisse dieser Studien, bei denen S100A1 mittels eines Virus direkt in den interventrikulären Ast der großen Herzvene eingebracht wird, liegen in unserer Arbeitsgruppe bereits vor.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Für die Erfassung der kardialen Funktion stehen zahlreiche Parameter zur Verfügung, die mit unterschiedlichen Verfahren allen voran der kardialen Magnetresonanztomographie, ermittelt werden können. Die Beurteilung der myokardialen Gewebsdeformierung in Form der Parameter Strain und Strain rate hat sich, im Vergleich zu etablierten Parametern wie der EF und der semiquantitativen Wandbewegungsanalyse, in den letzten Jahren bereits durchsetzen können. Vielen Techniken zur Messung dieser Deformationsparameter, wie zum Beispiel dem MR-Tagging, liegen spezielle Pulssequenzen zugrunde. Der neue Feature Tracking Algorithmus macht die Aufnahme dieser speziellen und teils aufwendigen Sequenzen unnötig, da die Analyse auf konventionellen MRT-Bildern basiert. Dies ermöglicht eine Verkürzung der Untersuchungszeit und damit verbunden eine geringere Belastung des Patienten nach Myokardinfarkt.

Das Ziel der Arbeit „**Globale und regionale Quantifizierung des myokardialen Remodeling bei Myokardinfarkt mittels MRT –Ein translationaler Ansatz–**“ war es, mittels MR-Feature Tracking (2D Cardiac Performance Analysis MR©) die Deformation des Herzens nach Myokardinfarkt im Vergleich zu etablierten Parametern der Herzmorphologie und -funktion zu untersuchen und vergleichend in einem Schweinmodell (n = 15) und in einer klinischen Humanstudie (n = 94) darzustellen.

Die Induktion eines Myokardinfarktes mittels Ballonokklusion in der LCX im Schweinmodell brachte eine große Schwankungsbreite innerhalb der mittels Late-Gadolinium-Enhancement ermittelten Infarktgrößen hervor. Die Gesamtgruppe der infarzierten Tiere (n = 9) wurde deshalb anhand des Medianwertes der Infarktgrößen in jeweils eine Gruppe mit großen (Pig Infarkt_{groß}: n = 4) und eine Gruppe mit kleinen Infarkten (Pig Infarkt_{klein}: n = 5) unterteilt und die Ergebnisse sämtlicher Auswertungen den Werten einer Kontrollgruppe (Sham: n = 6) gegenübergestellt. In der Humanstudie wurde bei den 74 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt eine entsprechende Einteilung vorgenommen (Patient Infarkt_{groß}: n = 37; Patient Infarkt_{klein}: n = 37). Die entsprechende Kontrollgruppe bestand aus 20 herzgesunden Probanden. In beiden Studienteilen wurden zunächst etablierte Parameter der Herzmorphologie (EDD,

ESD, LVMI) und –funktion (EDVI, ESVI, EF) mit der im klinischen Alltag genutzten Philips View Forum-Software R6.3V1L7 bestimmt. Im Anschluss daran wurden alle Gruppen bezüglich ihrer globalen und regionalen myokardialen Deformation (CS, LS, CSR, LSR) mittels MR-Feature Tracking untersucht. In der Schweinestudie wurden alle genannten Parameter sowohl 56 als auch 112 Tage nach Infarktinduktion gemessen. In der Humanstudie erfolgte die erste MR-Untersuchung 3 ± 1 Tage nach dem Auftreten des Myokardinfarktes, die zweite MR-Untersuchung zum Zeitpunkt von $6,7 \pm 1,5$ Monaten nach dem akuten Ereignis.

Der globale CS zeigte unter den Deformationsparametern die deutlichste Korrelation zu den etablierten Parametern. Dies war in beiden Studienteilen zu beobachten. In der Schweinestudie erlaubten der globale Strain und die Strain rate ausschließlich die Detektion einer verminderten Myokardfunktion in der Gruppe der großen Infarkte, während sie in der Gruppe der kleinen Infarkte keinen Vorteil gegenüber gängigen Parametern aufwiesen. Im Rahmen der Humanstudie ergaben sich für den globalen CS ähnliche Ergebnisse, während der globale LS auch die Erfassung einer eingeschränkten Myokardfunktion in der Gruppe der kleinen Infarkte ermöglichte. Als früher Prädiktor der finalen Infarktgröße konnte sich der globale CS innerhalb der Humanstudie im Vergleich zu anderen Parametern (EF, EDVI, ESVI, cTnT, LS) durchsetzen.

Die Vorteile der Deformationsanalyse wurden vor allem im Hinblick auf die regionale Analyse deutlich. Die Beurteilung der in einzelnen Myokardregionen auftretenden Deformation ermöglicht im infarzierten Herzmuskel außerdem die Erfassung geringfügiger Abweichungen von der Normalfunktion. Derartige „Feinheiten“ würden bei globaler Betrachtung des Herzens durch die Mittelung von segmentalen Werten verloren gehen. Außerdem ermöglicht der hochsignifikante lineare Zusammenhang der regionalen Deformationswerte mit den mRNA-Expressionswerten von BNP und S100A1 im Tiermodell auch die Einschätzung einer bestimmten molekularen Situation nach einem Myokardinfarkt in der Humanklinik.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen, dass die Erfassung der myokardialen Deformationsparameter mittels MR-Feature Tracking eine schnelle und objektive Quantifizierung der globalen und regionalen Myokardfunktion ermöglichen, was den Feature Tracking Algorithmus zu einer nützlichen Methode im wissenschaftlichen Kontext, sowie im klinischen Alltag werden lässt.

VII. SUMMARY

Cardiac function can be determined by numerous parameters that are measured by different methods, especially cardiac magnetic resonance imaging. Over the past few years the assessment of myocardial deformation parameters like Strain and Strain rate asserted themselves against established parameters like EF and WMSI. Many techniques, for example MR tagging, are based on special pulsed sequences. Specific and partially time-consuming sequences become unnecessary while using the novel feature tracking algorithm, because this analysis is based on pre-acquired regular CMR SSFP images. The reduced time of examination leads to a lower physical stress for patients after myocardial infarction.

The aim of the present study '**Global and regional assessment of post infarction remodeling with cardiac magnetic resonance imaging – A translational approach-**' is to investigate cardiac deformation with MR feature tracking (2D Cardiac Performance Analysis MR©) after myocardial infarction in two different trials. Already established parameters of cardiac morphology and function and deformation parameters were measured in a porcine model of myocardial infarction (n = 15) as well as in a clinical trial (n = 94).

Temporary balloon occlusion of the left circumflex coronary artery induced myocardial infarction with a wide range of variation in infarct size estimated with contrast enhanced cardiac magnetic resonance imaging. The group of infarcted animals (n = 9) was subdivided by the median infarct size into one group with large infarctions (Pig Infarct_{large}: n = 4) and another group with small infarctions (Pig Infarct_{small}: n = 5). The results of all examinations were compared to a control group without infarction (Sham: n = 6). The same segmentation was done in the clinical trial on 74 patients with ST elevation myocardial infarction (Patient Infarct_{large}: n = 37; Patient Infarct_{small}: n = 37). The corresponding control group consisted of 20 test persons with healthy hearts. In both parts of the study established parameters of cardiac morphology (EDD, ESD, LVMI) and function (EDVI, ESVI, EF) were determined by Philips View Forum R6.3V1L7, a software used in daily clinical practice. Afterwards global and regional myocardial deformation parameters (CS, LS, CSR, LSR) were assessed with MR feature tracking in all of the above mentioned groups. Examinations in the porcine study were done 56 and 112 days after induction of myocardial infarction. Within

the clinical trial the first MR examination was 3 ± 1 days after myocardial infarction, the second one about $6,7 \pm 1,5$ month after appearance of acute symptoms.

The global CS showed the best correlation to established parameters among all deformation parameters. This could be seen in both parts of the study. In the porcine model global Strain and Strain rate only enabled the detection of impaired function in the group with large infarctions. In the group with small infarctions global Strain and Strain rate showed no benefit against common parameters. Within the framework of the clinical study similar results could be seen for global CS, whereas global LS was furthermore able to detect impaired myocardial function in the group of small infarctions. Global CS showed higher effectiveness over other parameters (EF, EDVI, ESVI, cTnT, LS) as an early predictor of final infarct size in the human study.

Advantages of deformation imaging could especially be seen with regard to the regional analysis. The assessment of deformation in individual myocardial regions enables the acquisition of minor deviations from normal function in infarcted hearts. Such minimal deviations would get lost while looking at the heart from a global point of view, because segmental values were averaged into a global one. The highly significant correlation between regional deformation parameters and the mRNA expression of BNP and S100A1 in the porcine model enables the assessment of a determined molecular condition after myocardial infarction in clinical trials.

The results of the present study show that myocardial deformation imaging with MR feature tracking provides rapid and objective quantification of global and regional myocardial function. Therefore 2D Cardiac Performance Analysis MR© can be seen as a useful tool in scientific context, as well as in daily clinical practice.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Angeli FS, Shapiro M, Amabile N, Orcino G, Smith CS, Tacy T, Boyle AJ, Chatterjee K, Glantz SA, Grossman W, Yeghiazarians Y. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: characterization of a swine model on beta-blocker therapy. *Comp Med* 2009; 59: 272-9.

Augustine D, Lewandowski AJ, Lazdam M, Rai A, Francis J, Myerson S, Noble A, Becher H, Neubauer S, Petersen SE, Leeson P. Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and relevance of gender. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 8.

Baer FM, Theissen P, Schneider CA, Voth E, Schicha H, Sechtem U. [Magnetic resonance tomography imaging techniques for diagnosing myocardial vitality]. *Herz* 1994; 19: 51-64.

Becker M, Ocklenburg C, Altiok E, Futing A, Balzer J, Krombach G, Lysyansky M, Kuhl H, Krings R, Kelm M, Hoffmann R. Impact of infarct transmuralty on layer-specific impairment of myocardial function: a myocardial deformation imaging study. *Eur Heart J* 2009; 30: 1467-76.

Bijnens BH, Cikes M, Claus P, Sutherland GR. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 216-26.

Bohs LN, Geiman BJ, Anderson ME, Gebhart SC, Trahey GE. Speckle tracking for multi-dimensional flow estimation. *Ultrasonics* 2000; 38: 369-75.

Bondarenko O, Beek AM, Hofman MB, Kuhl HP, Twisk JW, van Dockum WG, Visser CA, van Rossum AC. Standardizing the definition of hyperenhancement in the quantitative assessment of infarct size and myocardial viability using delayed contrast-enhanced CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7: 481-5.

Burns AT, McDonald IG, Thomas JD, Macisaac A, Prior D. Doin' the twist: new tools for an old concept of myocardial function. *Heart* 2008; 94: 978-83.

Buss S, Krautz B, Hofmann NP, Breuninger K, Sander Y, Kammerer R, Matheis P, Rust L, Galuschky C, Raake P, Pleger ST, Korosoglou G. Early assessment of infarct size by feature tracking cardiac MRI in patients with myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013 2013; 15: 196.

Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2026-33.

Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 1987; 162: 156-9.

Christoffersen C, Goetze JP, Bartels ED, Larsen MO, Ribel U, Rehfeld JF, Rolin B, Nielsen LB. Chamber-dependent expression of brain natriuretic peptide and its mRNA in normal and diabetic pig heart. *Hypertension* 2002; 40: 54-60.

Classen M, Diehl V, Kochsiek K (2009) *Innere Medizin*. Urban&FischerVerlag. 68-102

Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-82.

D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 154-70.

Dixon JA, Spinale FG. Large animal models of heart failure: a critical link in the translation of basic science to clinical practice. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 262-71.

Doenst T, Schlensak C, Beyersdorf F. Ventrikelrekonstruktion bei ischämischer Kardiomyopathie. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; Heft 9: A 570 - A 6.

Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 637-68.

Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK, Smith HJ, Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 187-94.

Ehlermann P, Remppis A, Guddat O, Weimann J, Schnabel PA, Motsch J, Heizmann CW, Katus HA. Right ventricular upregulation of the Ca(2+) binding protein S100A1 in chronic pulmonary hypertension. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1500: 249-55.

Giannitsis E, Katus HA. Troponins and high-sensitivity troponins as markers of necrosis in CAD and heart failure. *Herz* 2009; 34: 600-6.

Grabka M, Wita K, Tabor Z, Paraniak-Gieszczyk B, Chmurawa J, Elzbieciak M, Bochenek T, Doruchowska-Raczek A, Trusz-Gluza M. Prediction of infarct size by speckle tracking echocardiography in patients with anterior myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2013; 24: 127-34.

Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* 1981; 45: 248-63.

Hahn D, Beer M, Sandstede J. [MR tomography of the heart]. *Radiologe* 2000; 40: 888-96.

Hearse DJ. Models and problems in the study of myocardial ischemia and tissue protection. *Eur Heart J* 1983; 4 Suppl C: 43-8.

Hochman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation* 1982; 65: 1446-50.

Hombach V (2009) *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Schattauer GmbH, Stuttgart. 327

Hombach V, Merkle N, Rasche V, Bernhardt P, Rottbauer W. [The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure]. *Herz* 2011; 36: 84-93.

Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, Wansapura J, Klimeczek P, Al-Khalidi HR, Chung ES, Benson DW, Mazur W. Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 144-51.

Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, Benson W, Mazur W. Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *J Vis Exp* 2011;

Hughes HC. Swine in cardiovascular research. *Lab Anim Sci* 1986; 36: 348-50.

Ishikawa K, Chemaly ER, Tilemann L, Fish K, Ladage D, Aguero J, Vahl T, Santos-Gallego C, Kawase Y, Hajjar RJ. Assessing left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction: are ejection fraction and dP/dt(max) complementary or redundant? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H1423-8.

Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999; 100:

1992-2002.

Kluge K. SKRIPT ZUR VORLESUNG Schweineanästhesie. veterinäranästhesie.ch, ed. <http://www.veterinäranästhesie.ch/wp-content/uploads/2009/08/skript-anasthesie-schwein-2009.pdf>. 2009:

Kousholt BS. Natriuretic peptides as therapy in cardiac ischaemia/reperfusion. Dan Med J 2012; 59: B4469.

Kramer U, Hennemuth A, Fenchel M. [Myocardial MR tagging: analysis of regional and global myocardial function]. Radiologe 2010; 50: 532-40.

Larose E, Rodes-Cabau J, Pibarot P, Rinfret S, Proulx G, Nguyen CM, Dery JP, Gleeton O, Roy L, Noel B, Barbeau G, Rouleau J, Boudreault JR, Amyot M, De Larochelliere R, Bertrand OF. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2459-69.

Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-Delta Delta C(T)} Method. Methods 2001; 25: 402-8.

Luchner AH, Stephan; Schunkert, Heribert; Riegger, Günter A. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. Deutsches Ärzteblatt 2003; 50: A3314-A21.

MacGowan GA, Shapiro EP, Azhari H, Siu CO, Hees PS, Hutchins GM, Weiss JL, Rademakers FE. Noninvasive Measurement of Shortening in the Fiber and Cross-Fiber Directions in the Normal Human Left Ventricle and in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Circulation 1997;

Mahnken AH, Bruners P, Bornikoel CM, Flohr T, Schmidt B, Volk M, Krombach GA, Guenther RW, Muhlenbruch G. Dual-source CT assessment of ventricular function in healthy and infarcted myocardium: an animal study. *Eur J Radiol* 2011; 77: 443-9.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Breathing Not Properly Multinational Study I. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.

Matter C, Mandinov L, Kaufmann P, Nagel E, Boesiger P, Hess OM. [Function of the residual myocardium after infarct and prognostic significance]. *Z Kardiol* 1997; 86: 684-90.

Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 891-903.

Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res* 1973; 33: 233-43.

Most P, Remppis A, Pleger ST, Katus HA, Koch WJ. S100A1: a novel inotropic regulator of cardiac performance. Transition from molecular physiology to pathophysiological relevance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R568-77.

Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol* 1987; 155: 335-50.

Neizel M, Lossnitzer D, Korosoglou G, Schaufele T, Peykarjou H, Steen H, Ocklenburg C, Giannitsis E, Katus HA, Osman NF. Strain-encoded MRI for evaluation of left ventricular function and transmural strain in acute myocardial

infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 116-22.

Nickel R, Schummer A, Seiferle E (1984) *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg

Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 63-70.

Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology* 2004; 101: 170-84.

Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.

Pleger ST, Shan C, Ksienzyk J, Bekeredjian R, Boekstegers P, Hinkel R, Schinkel S, Leuchs B, Ludwig J, Qiu G, Weber C, Raake P, Koch WJ, Katus HA, Muller OJ, Most P. Cardiac AAV9-S100A1 gene therapy rescues post-ischemic heart failure in a preclinical large animal model. *Sci Transl Med* 2011; 3: 92ra64.

QIAGEN. <AllPrep_DNA_RNA_miRNA_Universal_Handbook[1].pdf>. 2012;

Raake PW, Schlegel P, Ksienzyk J, Reinkober J, Barthelmes J, Schinkel S, Pleger S, Mier W, Haberkorn U, Koch WJ, Katus HA, Most P, Muller OJ. AAV6.betaARKct cardiac gene therapy ameliorates cardiac function and normalizes the catecholaminergic axis in a clinically relevant large animal heart failure model. *Eur Heart J* 2013; 34: 1437-47.

Rademakers FE, Rogers WJ, Guier WH, Hutchins GM, Siu C, Weisfeldt ML, Weiss JL, Shapiro EP. Relation of Regional Cross-Fiber Shortening to Wall Thickening in the Intact Heart

Three-dimensional Strain Analysis by NMR Tagging. *Circulation* 1994; 89: 1174-

82.

Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, Winkler K, Peter F, Meissner J, Haaf P, Potocki M, Drexler B, Osswald S, Mueller C. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124: 136-45.

Remppis A, Greten T, Schafer BW, Hunziker P, Erne P, Katus HA, Heizmann CW. Altered expression of the Ca(2+)-binding protein S100A1 in human cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1313: 253-7.

Remppis A, Ehlermann P, Giannitsis E, Greten T, Most P, Muller-Bardorff M, Katus HA. Cardiac troponin T levels at 96 hours reflect myocardial infarct size: a pathoanatomical study. *Cardiology* 2000; 93: 249-53.

Rickenbacher P. Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie. *Swiss Medical Forum* 2001; Nr. 1/2: 4 - 9.

Roskamm H, F.-J. N, Kalusche D, Besthorn H-P (2004) Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. Springer Verlag. 1373

Schaper W, Gorge G, Winkler B, Schaper J. The collateral circulation of the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 57-77.

Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.

Schuleri KH, Boyle AJ, Centola M, Amado LC, Evers R, Zimmet JM, Evers KS,

Ostbye KM, Scorpio DG, Hare JM, Lardo AC. The adult Gottingen minipig as a model for chronic heart failure after myocardial infarction: focus on cardiovascular imaging and regenerative therapies. *Comp Med* 2008; 58: 568-79.

Shapiro EP, Rogers WJ, Beyar R, Soulen RL, Zerhouni EA, Lima JA, Weiss JL. Determination of left ventricular mass by magnetic resonance imaging in hearts deformed by acute infarction. *Circulation* 1989; 79: 706-11.

Sjoli B, Orn S, Grenne B, Vartdal T, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. Comparison of left ventricular ejection fraction and left ventricular global strain as determinants of infarct size in patients with acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1232-8.

Steen H, Giannitsis E, Futterer S, Merten C, Juenger C, Katus HA. Cardiac troponin T at 96 hours after acute myocardial infarction correlates with infarct size and cardiac function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2192-4.

Støylen A. Strain rate imaging.

Cardiac deformation imaging by ultrasound / echocardiography

Tissue Doppler and Speckle tracking. <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/>; 2013; April 2013:

Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981-8.

Swindle MM (2007) *Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging, and Experimental Techniques*. CRC Press Taylor & Francis Group

Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-11.

Thews G, E. M, P. V (1982) *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des*

Menschen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart

Thum T, Ertl G, Bauersachs J. Prävention des linksventrikulären Remodelings. *Der Kardiologe* 2008; 2: 100 -7.

Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS, Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESCWGoACC. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33: 2252-7.

Verdouw PD, Wolffenbuttel BH, van der Giessen WJ. Domestic pigs in the study of myocardial ischemia. *Eur Heart J* 1983; 4 Suppl C: 61-7.

Waldeyer AJ, Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R (2009) Waldeyer – Anatomie des Menschen. Walter de Gruyter. 1334

Wang Z, Zhang H, Ding Y, Wang G, Wang X, Ye S, Bartlam M, Tang H, Liu Y, Jiang F, Barraclough R, Rudland PS, Rao Z. Preliminary X-ray crystallographic analysis of a Ca²⁺-binding protein human S100A1. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2001; 57: 882-3.

Weaver ME, Pantely GA, Bristow JD, Ladley HD. A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 907-17.

White FC, Bloor CM. Coronary collateral circulation in the pig: correlation of collateral flow with coronary bed size. *Basic Res Cardiol* 1981; 76: 189-96.

Wright NT, Varney KM, Ellis KC, Markowitz J, Gitti RK, Zimmer DB, Weber DJ. The three-dimensional solution structure of Ca(2+)-bound S100A1 as determined by NMR spectroscopy. *J Mol Biol* 2005; 353: 410-26.

Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.

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.

IX. ANHANG

Tabelle 5: Parameter der globalen Morphologie und Funktion des Schweines in zwei Gruppierungen nach Infarktgröße und in der Kontrollgruppe jeweils an Tag 56 und Tag 112 nach Infarktinduktion. EDD: Enddiastolischer Diameter, ESD: Endsystolischer Diameter, EDV: Enddiastolisches Volumen, EDVI: Enddiastolischer Volumenindex, ESV: Endsystolisches Volumen, ESVI: Endsystolischer Volumenindex, LVMI: Linksventrikulärer Massenindex, EF: Ejektionsfraktion, HMV: Herzminutenvolumen, MAPSE: Mitral Annular Plane Systolic Excursion, dp/dt_{max} : maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit, ESPVR V_0 : Endsystolische Druck-Volumen-Relation, E_{es} : endsystolische Elastance.

| | Tag 56 nach Infarktinduktion | | | | | | | | | | Tag 112 nach Infarktinduktion | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------|------|--------------------|----------|------|--------------------|------------------------|--|--|
| | Sham | | MI \geq 14% | | P-Wert vs. Sham | MI < 14% | | P-Wert vs. Sham | P-Wert vs. MI > 14% | Sham | | MI \geq 14% | | P-Wert vs. Sham | MI < 14% | | P-Wert vs. Sham | P-Wert vs. MI > 14% | | |
| Körpergewicht [kg] | 44,3 \pm 12,8 | 50,8 \pm 15,2 | n.s. | 55,8 \pm 17,7 | n.s. | n.s. | 88,7 \pm 7,6 | 87,8 \pm 13,9 | n.s. | 88,0 \pm 14,7 | n.s. | n.s. | | | | | | | | |
| Herzfrequenz [1/min] | 72,2 \pm 5,6 | 67,3 \pm 16,1 | n.s. | 68,8 \pm 4,9 | n.s. | n.s. | 71,0 \pm 14,1 | 64,3 \pm 17,8 | n.s. | 64,8 \pm 18,2 | n.s. | n.s. | | | | | | | | |
| LV Dimensionen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3-Kammerblick | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EDD [mm] | 44,5 \pm 5,2 | 58,6 \pm 7,2 | 0,005 | 52,0 \pm 3,9 | 0,123 | 0,278 | 53,4 \pm 3,2 | 65,2 \pm 5,6 | 0,002 | 61,2 \pm 3,6 | 0,024 | 0,491 | | | | | | | | |
| ESD [mm] | 24,6 \pm 7,7 | 45,3 \pm 5,6 | <0,001 | 32,6 \pm 1,1 | 0,115 | 0,019 | 31,2 \pm 3,9 | 49,5 \pm 3,8 | <0,001 | 37,2 \pm 3,6 | 0,063 | 0,001 | | | | | | | | |
| EDV [ml] | 102,5 \pm 31,4 | 166,4 \pm 49,9 | n.s. | 136,4 \pm 35,9 | n.s. | n.s. | 156,4 \pm 18,5 | 240,9 \pm 38,9 | 0,003 | 195,4 \pm 34,7 | 0,168 | 0,136 | | | | | | | | |
| EDVI [ml/m ²] | 31,4 \pm 1,6 | 44,90 \pm 5,2 | <0,001 | 33,9 \pm 2,3 | 0,655 | 0,001 | 24,0 \pm 1,1 | 37,9 \pm 7,7 | 0,002 | 30,5 \pm 4,9 | 0,135 | 0,127 | | | | | | | | |
| ESV [ml] | 31,8 \pm 10,1 | 88,0 \pm 25,5 | <0,001 | 50,2 \pm 9,0 | 0,209 | 0,009 | 47,2 \pm 5,0 | 128,8 \pm 20,6 | <0,001 | 70,6 \pm 8,0 | 0,019 | <0,001 | | | | | | | | |
| ESVI [ml/m ²] | 9,8 \pm 1,6 | 23,9 \pm 3,9 | <0,001 | 12,8 \pm 2,3 | 0,231 | <0,001 | 7,3 \pm 0,5 | 20,2 \pm 3,9 | <0,001 | 11,2 \pm 2,2 | 0,050 | <0,001 | | | | | | | | |
| LVMI [g/m ²] | 19,8 \pm 1,8 | 24,7 \pm 3,2 | 0,015 | 22,9 \pm 1,8 | 0,114 | 0,782 | 17,0 \pm 1,1 | 22,3 \pm 3,7 | 0,012 | 22,0 \pm 2,0 | 0,012 | 1,000 | | | | | | | | |
| Septumdicke ED [mm] | 6,9 \pm 1,2 | 8,5 \pm 1,1 | n.s. | 9,0 \pm 1,9 | n.s. | n.s. | 9,0 \pm 1,0 | 11,2 \pm 1,2 | 0,011 | 10,9 \pm 0,2 | 0,018 | 1,000 | | | | | | | | |
| NT-proBNP [ng/l] | | | | | | | | | | | 62,3 \pm 69,2 | 122,5 \pm 119,9 | n.s. | 68,0 \pm 66,2 | n.s. | n.s. | | | | |
| EF [%] | 68,6 \pm 5,3 | 46,9 \pm 2,8 | <0,001 | 62,3 \pm 4,4 | 0,112 | 0,001 | 69,8 \pm 1,6 | 46,5 \pm 2,4 | <0,001 | 63,4 \pm 4,0 | 0,008 | <0,001 | | | | | | | | |
| Herzindex [l/min*m ²] | 1,6 \pm 0,2 | 1,4 \pm 0,3 | n.s. | 1,5 \pm 0,1 | n.s. | n.s. | 1,2 \pm 0,2 | 1,1 \pm 0,2 | n.s. | 1,3 \pm 0,4 | n.s. | n.s. | | | | | | | | |
| MAPSE lateral | 15,6 \pm 2,4 | 12,6 \pm 2,3 | n.s. | 16,9 \pm 2,5 | n.s. | n.s. | 18,8 \pm 3,5 | 12,5 \pm 0,9 | n.s. | 15,7 \pm 5,1 | n.s. | n.s. | | | | | | | | |
| dp/dt_{max} [mmHg/s] | 1068,3 \pm 228,1 | 1018,1 \pm 260,6 | n.s. | 1178,5 \pm 262,1 | n.s. | n.s. | 1582,0 \pm 138,8 | 1413,2 \pm 140,6 | n.s. | 1264,2 \pm 264,4 | n.s. | n.s. | | | | | | | | |
| dp/dt_{min} [mmHg/s] | -1081,0 \pm 196,1 | -923,6 \pm 75,6 | n.s. | -1117 \pm 254,0 | n.s. | n.s. | -1194 \pm 164,2 | -822,4 \pm 320,1 | n.s. | -943,1 \pm 223,3 | n.s. | n.s. | | | | | | | | |
| ESPVR V_0 | -13,8 \pm 7,6 | 4,1 \pm 19,5 | n.s. | -14,2 \pm 30,6 | n.s. | n.s. | -16,7 \pm 13,5 | -16,4 \pm 60,6 | n.s. | -19,6 \pm 25,6 | n.s. | n.s. | | | | | | | | |
| E_{es} | 3,3 \pm 0,6 | 2,3 \pm 0,3 | 0,022 | 2,2 \pm 0,7 | 0,025 | 1,000 | 3,0 \pm 0,6 | 1,2 \pm 0,4 | 0,019 | 1,9 \pm 0,7 | 0,057 | 0,640 | | | | | | | | |

Tabelle 6: Globale endokardiale und epikardiale Strain- und Strain rate-Werte des Schweines in zwei Gruppierungen nach Infarktgröße und in der Kontrollgruppe jeweils 56 und 112 Tage nach Infarktinduktion.

| | Tag 56 nach Infarktinduktion | | | | | | Tag 112 nach Infarktinduktion | | | | | | |
|--|------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------------|-------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------------|--|
| | Sham | MI \geq 14% | P-Wert vs. Sham | MI < 14% | P-Wert vs. Sham | P-Wert vs. MI > 14% | Sham | MI \geq 14% | P-Wert vs. Sham | MI < 14% | P-Wert vs. Sham | P-Wert vs. MI > 14% | |
| Globale endokardiale Strain-Werte [%] | | | | | | | | | | | | | |
| circumferentiell | -33,3 \pm 3,7 | -20,9 \pm 3,3 | <0,001 | -32,3 \pm 3,3 | 1,000 | 0,001 | -33,8 \pm 3,8 | -19,6 \pm 1,7 | <0,001 | -29,9 \pm 3,6 | 0,219 | 0,002 | |
| longitudinal | -27,3 \pm 1,5 | -21,7 \pm 1,8 | 0,040 | -27,6 \pm 4,7 | 1,000 | 0,037 | -26,6 \pm 0,9 | -22,0 \pm 2,2 | 0,002 | -28,2 \pm 1,8 | 0,442 | <0,001 | |
| Globale endokardiale Strain Rate-Werte [1/s] | | | | | | | | | | | | | |
| circumferentiell | -2,0 \pm 0,2 | -1,4 \pm 0,3 | 0,004 | -2,1 \pm 0,2 | 0,742 | 0,001 | -2,3 \pm 0,4 | -1,2 \pm 0,2 | <0,001 | -1,8 \pm 0,2 | 0,072 | 0,034 | |
| longitudinal | -1,9 \pm 0,3 | -1,4 \pm 0,3 | n.s. | -1,9 \pm 0,3 | n.s. | n.s. | -2,0 \pm 0,4 | -1,3 \pm 0,2 | 0,078 | -2,1 \pm 0,5 | 1,000 | 0,058 | |
| Globale epikardiale Strain-Werte [%] | | | | | | | | | | | | | |
| circumferentiell | -21,9 \pm 2,5 | -15,2 \pm 1,5 | <0,001 | -21,3 \pm 0,9 | 1,000 | 0,001 | -18,3 \pm 2,9 | -13,0 \pm 1,6 | 0,021 | -18,0 \pm 2,5 | 1,000 | 0,037 | |
| longitudinal | -24,5 \pm 1,3 | -18,7 \pm 1,8 | 0,015 | -23,1 \pm 4,0 | 1,000 | 0,083 | -22,7 \pm 1,5 | -19,0 \pm 2,0 | 0,043 | -23,5 \pm 2,4 | 1,000 | 0,017 | |
| Globale epikardiale Strain Rate-Werte [1/s] | | | | | | | | | | | | | |
| circumferentiell | -1,3 \pm 0,1 | -1,0 \pm 0,2 | 0,018 | -1,5 \pm 0,1 | 0,214 | 0,001 | -1,3 \pm 0,3 | -0,8 \pm 0,2 | 0,018 | -1,2 \pm 0,2 | 0,751 | 0,170 | |
| longitudinal | -1,7 \pm 0,2 | -1,2 \pm 0,2 | 0,028 | -1,6 \pm 0,3 | 1,000 | 0,062 | -1,7 \pm 0,4 | -1,2 \pm 0,2 | n.s. | -1,7 \pm 0,5 | n.s. | n.s. | |

Tabelle 7: Regionale endokardiale circumferentielle und longitudinale Strain-und Strain rate-Werte des Schweines in zwei Gruppierungen nach Infarktgröße und in der Kontrollgruppe jeweils 56 und 112 Tage nach Infarktinduktion.

| | Tag 56 nach Infarktinduktion | | | | | | | | Tag 112 nach Infarktinduktion | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|---------------------|--------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|-------|----------|--|-----------------|--|---------------------|
| | Sham | | MI \geq 14% | | P-Wert vs. Sham | | MI < 14% | | P-Wert vs. Sham | | P-Wert vs. MI > 14% | | Sham | | MI \geq 14% | | P-Wert vs. Sham | | MI < 14% | | P-Wert vs. Sham | | P-Wert vs. MI > 14% |
| Regionale endokardiale Strain-Werte [%] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| circumferentiell | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -33,9 \pm 4,5 | -5,9 \pm 2,2 | <0,001 | -17,4 \pm 4,2 | <0,001 | 0,003 | -34,3 \pm 3,8 | -5,6 \pm 1,0 | <0,001 | -17,1 \pm 7,3 | <0,001 | 0,013 | -33,7 \pm 3,4 | -23,9 \pm 6,1 | 0,014 | -28,1 \pm 3,9 | 0,168 | 0,544 | | | | | |
| Peri-Infarkt Segmente | -32,1 \pm 3,5 | -25,5 \pm 5,4 | 0,048 | -30,7 \pm 1,7 | 1,000 | 0,169 | -33,7 \pm 4,7 | -32,1 \pm 2,4 | n.s. | -36,7 \pm 3,4 | n.s. | n.s. | -33,7 \pm 4,7 | -32,1 \pm 2,4 | n.s. | -36,7 \pm 3,4 | n.s. | n.s. | | | | | |
| Remote Segmente | -34,2 \pm 3,5 | -32,9 \pm 1,5 | 1,000 | -39,8 \pm 3,0 | 0,024 | 0,013 | -33,7 \pm 4,7 | -32,1 \pm 2,4 | n.s. | -36,7 \pm 3,4 | n.s. | n.s. | -33,7 \pm 4,7 | -32,1 \pm 2,4 | n.s. | -36,7 \pm 3,4 | n.s. | n.s. | | | | | |
| longitudinal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -26,3 \pm 2,4 | -13,4 \pm 2,6 | <0,001 | -22,1 \pm 4,8 | 0,192 | 0,008 | -25,4 \pm 3,5 | -17,4 \pm 2,5 | 0,006 | -21,6 \pm 3,0 | 0,207 | 0,206 | -28,5 \pm 4,1 | -21,0 \pm 4,4 | n.s. | -27,1 \pm 4,3 | n.s. | n.s. | | | | | |
| Peri-Infarkt Segmente | -29,2 \pm 2,2 | -24,7 \pm 2,0 | n.s. | -26,5 \pm 3,1 | n.s. | n.s. | -28,5 \pm 4,1 | -21,0 \pm 4,4 | n.s. | -27,1 \pm 4,3 | n.s. | n.s. | -28,5 \pm 4,1 | -21,0 \pm 4,4 | n.s. | -27,1 \pm 4,3 | n.s. | n.s. | | | | | |
| Remote Segmente | -26,3 \pm 2,2 | -27,4 \pm 2,0 | n.s. | -30,7 \pm 5,5 | n.s. | n.s. | -26,4 \pm 2,8 | -27,0 \pm 0,6 | 1,000 | -30,9 \pm 1,8 | 0,012 | 0,052 | -26,4 \pm 2,8 | -27,0 \pm 0,6 | 1,000 | -30,9 \pm 1,8 | 0,012 | 0,052 | | | | | |
| Regionale endokardiale Strain rate-Werte [%] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| circumferentiell | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -2,0 \pm 0,2 | -0,9 \pm 0,3 | <0,001 | -1,4 \pm 0,3 | 0,008 | 0,071 | -2,4 \pm 0,5 | -0,9 \pm 0,3 | <0,001 | -1,2 \pm 0,4 | 0,001 | 0,554 | -2,2 \pm 0,3 | -1,3 \pm 0,2 | 0,008 | -1,7 \pm 0,4 | 0,117 | 0,462 | | | | | |
| Peri-Infarkt Segmente | -1,9 \pm 0,3 | -1,4 \pm 0,1 | 0,012 | -2,2 \pm 0,2 | 0,143 | <0,001 | -2,2 \pm 0,3 | -1,3 \pm 0,2 | 0,008 | -1,7 \pm 0,4 | 0,117 | 0,462 | -2,2 \pm 0,3 | -1,3 \pm 0,2 | 0,008 | -1,7 \pm 0,4 | 0,117 | 0,462 | | | | | |
| Remote Segmente | -2,0 \pm 0,3 | -1,8 \pm 0,3 | 0,558 | -2,4 \pm 0,3 | 0,063 | 0,008 | -2,3 \pm 0,4 | -1,6 \pm 0,3 | 0,049 | -2,2 \pm 0,3 | 1,000 | 0,140 | -2,3 \pm 0,4 | -1,6 \pm 0,3 | 0,049 | -2,2 \pm 0,3 | 1,000 | 0,140 | | | | | |
| longitudinal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -1,8 \pm 0,4 | -1,0 \pm 0,3 | 0,005 | -1,5 \pm -1,5 | 0,376 | 0,095 | -1,7 \pm 3,8 | -1,0 \pm 1,0 | 0,027 | -1,4 \pm 7,3 | 0,689 | 0,271 | -2,2 \pm 0,6 | -1,2 \pm 0,2 | 0,028 | -1,8 \pm 0,5 | 0,866 | 0,213 | | | | | |
| Peri-Infarkt Segmente | -2,0 \pm 0,3 | -1,3 \pm 0,1 | 0,014 | -1,8 \pm 0,3 | 0,423 | 0,177 | -2,2 \pm 0,6 | -1,2 \pm 0,2 | 0,028 | -1,8 \pm 0,5 | 0,866 | 0,213 | -2,2 \pm 0,6 | -1,2 \pm 0,2 | 0,028 | -1,8 \pm 0,5 | 0,866 | 0,213 | | | | | |
| Remote Segmente | -1,7 \pm 0,3 | -1,7 \pm 0,4 | n.s. | -2,2 \pm 0,5 | n.s. | n.s. | -1,7 \pm 0,5 | -1,6 \pm 0,2 | n.s. | -2,3 \pm 0,7 | n.s. | n.s. | -1,7 \pm 0,5 | -1,6 \pm 0,2 | n.s. | -2,3 \pm 0,7 | n.s. | n.s. | | | | | |

Tabelle 8: Patientencharakteristika: Bei Patienten mit großem (MI \geq 15 %) und kleinem (MI $<$ 15 %) Infarkt sechs Monate nach Infarkteintritt und bei gesunden Probanden. Angaben als Mittelwert \pm SD oder n (%).

| | Basischarakteristika | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------|--|--|
| | Kontrolle (n = 20) | MI \geq 15% (n = 37) | P-Wert vs. Kontrolle | MI $<$ 15% (n = 37) | P-Wert vs. Kontrolle | P-Wert vs. MI \geq 15% | | |
| Alter [Jahre] | 57,3 \pm 11,4 | 59,0 \pm 10,7 | n.s. | 55,6 \pm 12,9 | n.s. | n.s. | | |
| Männlich [n (%)] | 11 (55,0) | 31 (83,8) | 0,019 | 23 (62,2) | 0,599 | 0,036 | | |
| BSA (kg/m ²) | 1,9 \pm 0,2 | 2,0 \pm 0,1 | n.s. | 2,0 \pm 0,2 | n.s. | n.s. | | |
| Raucher [n (%)] | | 24 (64,9) | | 25 (67,6) | | 0,806 | | |
| Diabetes [n (%)] | | 8 (21,6) | | 4 (10,8) | | 0,207 | | |
| Positive Familienanamnese [n (%)] | | 13 (35,1) | | 18 (48,7) | | 0,239 | | |
| Hyperlipidämie [n (%)] | | 20 (54,1) | | 18 (48,7) | | 0,642 | | |
| Arterielle Hypertension [n (%)] | | 20 (54,1) | | 20 (54,1) | | 1,000 | | |
| Schmerz-Revaskularisationszeit [min] | | 519,6 \pm 560,1 | | 462,9 \pm 701,5 | | 0,704 | | |
| cTnT _{peak} [ng/ml] | 0,0 \pm 0,0 | 9,6 \pm 6,6 | < 0,001 | 4,2 \pm 2,7 | 0,004 | < 0,001 | | |
| cTnT _{72-96h} [ng/ml] | 0,0 \pm 0,0 | 3,8 \pm 1,8 | < 0,001 | 2,3 \pm 1,5 | < 0,001 | < 0,001 | | |
| NTproBNP [pg/ml] | 60,9 \pm 40,3 | 1801,0 \pm 1397,0 | < 0,001 | 1212,0 \pm 1250,1 | 0,009 | 0,198 | | |
| Infarktgröße Initial [%] | | 25,0 \pm 8,2 | | 11,3 \pm 5,9 | | < 0,001 | | |
| Infarktgröße FU [%] | | 23,1 \pm 6,4 | | 9,0 \pm 4,6 | | < 0,001 | | |
| Infarktlokalisierung | | | | | | | | |
| RCA [n (%)] | | 11 (29,7) | | 21 (56,8) | | 0,014 | | |
| LAD [n (%)] | | 20 (54,1) | | 10 (27,0) | | 0,023 | | |
| LCX [n (%)] | | 6 (16,2) | | 6 (16,2) | | 1,000 | | |

Tabelle 9: Auflistung der in der klinischen Routine ermittelten MR-Parameter für die beiden Infarktgrößengruppen und die Kontrollen. Darstellung getrennt nach Zeitpunkten der Untersuchung.

| | 3 ± 1 Tage nach Myokardinfarkt | | | | | | | | | 6,7 ± 1,5 Monate nach Myokardinfarkt | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------|----------|--|------------------|--------------|--|---------------|------------------|--------------------------------------|--------------|--------------|--|---------------|------------------|--------------|---------------|--------------|------------------|------------------|
| | Kontrolle | | MI ≥ 15% | | P-Wert | MI < 15% | | P-Wert | P-Wert | Kontrolle | | MI ≥ 15% | | P-Wert | MI < 15% | | P-Wert | P-Wert | | |
| | | | | | vs. Kontrolle | | | vs. Kontrolle | vs. MI ≥ 15% | | | | | vs. Kontrolle | | | vs. Kontrolle | vs. MI ≥ 15% | | |
| Herzfrequenz [1/min] | 68,5 ± 9,7 | 70,4 ± 11,4 | | | 1,000 | 67,2 ± 11,3 | | | 1,000 | 0,637 | 68,5 ± 9,7 | 62,9 ± 12,5 | | | 0,239 | 65,7 ± 11 | | | 1,000 | 0,875 |
| LV Dimensionen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3-Kammerblick | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EDD [mm] | 48,3 ± 4,7 | 54,0 ± 5,9 | | | 0,001 | 50,5 ± 4,7 | | | 0,405 | 0,028 | 48,3 ± 4,7 | 56,0 ± 5,3 | | | <0,001 | 52,0 ± 5,5 | | | 0,039 | 0,008 |
| ESD [mm] | 31,2 ± 3,8 | 38,0 ± 7,2 | | | <0,001 | 34,4 ± 5,7 | | | 0,190 | 0,056 | 31,2 ± 3,8 | 38,5 ± 7,1 | | | <0,001 | 35,0 ± 6,8 | | | 0,108 | 0,080 |
| EDV [ml] | 143,3 ± 27,8 | 179,0 ± 32,9 | | | 0,001 | 160,8 ± 36,3 | | | 0,182 | 0,063 | 143,3 ± 27,8 | 186,7 ± 48,3 | | | 0,001 | 153,0 ± 35,9 | | | 1,000 | 0,001 |
| EDVI [ml/m ²] | 76,3 ± 11,9 | 90,6 ± 14,9 | | | 0,001 | 81,6 ± 13,5 | | | 0,524 | 0,017 | 76,3 ± 11,9 | 94,2 ± 21,3 | | | 0,001 | 78,7 ± 14,0 | | | 1,000 | <0,001 |
| ESV [ml] | 52,0 ± 14,9 | 94,5 ± 30,7 | | | <0,001 | 68,0 ± 22,2 | | | 0,068 | <0,001 | 52,0 ± 14,9 | 97,2 ± 40,2 | | | <0,001 | 60,8 ± 19,8 | | | 0,828 | <0,001 |
| ESVI [ml/m ²] | 27,7 ± 7,2 | 47,7 ± 14,2 | | | <0,001 | 34,3 ± 9,8 | | | 0,116 | <0,001 | 27,7 ± 7,2 | 48,9 ± 18,7 | | | <0,001 | 31,1 ± 8,6 | | | 1,000 | <0,001 |
| LVMI [g/m ²] | 42,2 ± 15,1 | 83,4 ± 23,6 | | | <0,001 | 74,5 ± 17,9 | | | <0,001 | 0,239 | 42,2 ± 15,1 | 74,5 ± 23,2 | | | <0,001 | 64,8 ± 20,6 | | | 0,004 | 0,250 |
| Septumdicke ED [mm] | 8,4 ± 1,4 | 12,2 ± 3,2 | | | <0,001 | 11,9 ± 3,0 | | | <0,001 | 1,000 | 8,4 ± 1,4 | 11,3 ± 2,6 | | | <0,001 | 11,5 ± 3,3 | | | <0,001 | 1,000 |
| Wanddicke lateral [mm] | 5,7 ± 1,0 | 8,9 ± 2,6 | | | <0,001 | 8,5 ± 2,3 | | | <0,001 | 1,000 | 5,7 ± 1,0 | 7,9 ± 1,8 | | | <0,001 | 7,9 ± 2,0 | | | <0,001 | 1,000 |
| EF [%] | 64,1 ± 4,9 | 48,0 ± 9,6 | | | <0,001 | 58,1 ± 7,6 | | | 0,028 | <0,001 | 64,1 ± 4,9 | 49,8 ± 9,7 | | | <0,001 | 60,7 ± 7,4 | | | 0,394 | <0,001 |
| HMV [l/min] | 6,2 ± 1,2 | 5,9 ± 1,2 | | | 1,000 | 6,2 ± 1,8 | | | 1,000 | 0,958 | 6,2 ± 1,2 | 5,6 ± 1,4 | | | 0,494 | 6,1 ± 1,8 | | | 1,000 | 0,536 |
| Herzindex [l/min*m ²] | 3,3 ± 0,5 | 3,0 ± 0,5 | | | 0,190 | 3,2 ± 0,7 | | | 1,000 | 0,608 | 3,3 ± 0,5 | 2,8 ± 0,7 | | | 0,056 | 3,1 ± 0,8 | | | 1,000 | 0,214 |

Tabelle 10: Globale endokardiale und epikardiale Strain- und Strain rate-Werte 3 ± 1 Tage und 6,7 ± 1,5 Monate nach dem Infarktgeschehen bei den beiden Infarktgrößengruppen und bei den Kontrollen.

| | 3 ± 1 Tage nach Myokardinfarkt | | | | | | 6,7 ± 1,5 Monate nach Myokardinfarkt | | | | | |
|--|--------------------------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|------------------------|
| | Kontrolle | MI ≥ 15% | P-Wert vs. Kontrolle | MI < 15% | P-Wert vs. Kontrolle | P-Wert vs. MI ≥ 15% | Kontrolle | MI ≥ 15% | P-Wert vs. Kontrolle | MI < 15% | P-Wert vs. Kontrolle | P-Wert vs. MI ≥ 15% |
| Globale endokardiale Strain-Werte [%] | | | | | | | | | | | | |
| circumferentiell | -27,0 ± 3,4 | -18,5 ± 4,8 | <0,001 | -24,3 ± 3,5 | 0,059 | <0,001 | -27,0 ± 3,4 | -18,4 ± 4,7 | <0,001 | -24,6 ± 4,1 | 0,149 | <0,001 |
| longitudinal | -23,1 ± 1,9 | -14,8 ± 4,5 | <0,001 | -19,8 ± 3,8 | 0,008 | <0,001 | -23,1 ± 1,9 | -16,0 ± 4,6 | <0,001 | -20,4 ± 3,6 | 0,035 | <0,001 |
| Globale endokardiale Strain Rate-Werte [1/s] | | | | | | | | | | | | |
| circumferentiell | -1,8 ± 0,4 | -1,4 ± 0,4 | 0,001 | -1,8 ± 0,3 | 1,000 | <0,001 | -1,8 ± 0,4 | -1,2 ± 0,4 | <0,001 | -1,6 ± 0,3 | 0,275 | <0,001 |
| longitudinal | -1,7 ± 0,2 | -1,3 ± 0,4 | <0,001 | -1,6 ± 0,4 | 0,805 | <0,001 | -1,7 ± 0,2 | -1,2 ± 0,4 | <0,001 | -1,5 ± 0,3 | 0,015 | 0,001 |
| Globale epikardiale Strain-Werte [%] | | | | | | | | | | | | |
| circumferentiell | -15,6 ± 2,9 | -11,4 ± 2,9 | <0,001 | -14,0 ± 3,0 | 0,175 | 0,001 | -15,6 ± 2,9 | -11,7 ± 3,0 | <0,001 | -14,5 ± 3,0 | 0,539 | <0,001 |
| longitudinal | -18,8 ± 2,4 | -12,9 ± 3,2 | <0,001 | -16,7 ± 3,1 | 0,050 | <0,001 | -18,8 ± 2,4 | -14,2 ± 3,8 | <0,001 | -17,1 ± 3,0 | 0,211 | <0,001 |
| Globale epikardiale Strain Rate-Werte [1/s] | | | | | | | | | | | | |
| circumferentiell | -1,1 ± 0,2 | -0,9 ± 0,2 | 0,008 | -1,1 ± 0,2 | 1,000 | 0,012 | -1,1 ± 0,2 | -0,8 ± 0,3 | <0,001 | -1,0 ± 0,2 | 0,160 | 0,010 |
| longitudinal | -1,4 ± 0,2 | -1,2 ± 0,3 | 0,021 | -1,4 ± 0,3 | 1,000 | 0,014 | -1,4 ± 0,2 | -1,1 ± 0,3 | <0,001 | -1,3 ± 0,3 | 0,242 | 0,011 |

Tabelle 11: Regionale circumferentielle und longitudinale Strain-Werte bei den beiden Infarktgrößengruppen und bei den Kontrollen (berücksichtigt wurden Infarktlokalisierung und Zeitpunkt).

| | 3 ± 1 Tage nach Myokardinfarkt | | | | | | 6,7 ± 1,5 Monate nach Myokardinfarkt | | | | | |
|---|--------------------------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|------------------------|
| | Kontrolle | MI ≥ 15% | P-Wert vs. Kontrolle | MI < 15% | P-Wert vs. Kontrolle | P-Wert vs. MI ≥ 15% | Kontrolle | MI ≥ 15% | P-Wert vs. Kontrolle | MI < 15% | P-Wert vs. Kontrolle | P-Wert vs. MI ≥ 15% |
| Regionale endokardiale Strain-Werte [%] | | | | | | | | | | | | |
| circumferentiell | | | | | | | | | | | | |
| RCA | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -26,1 ± 4,3 | -12,1 ± 5,0 | <0,001 | -19,0 ± 6,0 | <0,001 | 0,002 | -26,1 ± 4,3 | -13,5 ± 5,1 | <0,001 | -21,5 ± 5,9 | 0,020 | <0,001 |
| Peri-Infarkt Segmente | -28,0 ± 4,0 | -23,8 ± 3,4 | 0,014 | -25,3 ± 3,7 | 0,089 | 0,820 | -28,0 ± 4,0 | -18,9 ± 5,5 | <0,001 | -24,5 ± 5,4 | 0,089 | 0,011 |
| Remote Segmente | -26,7 ± 5,1 | -28,0 ± 6,3 | n.s. | -29,5 ± 4,1 | n.s. | n.s. | -26,7 ± 5,1 | -25,9 ± 4,6 | n.s. | -28,8 ± 5,5 | n.s. | n.s. |
| LAD | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -26,3 ± 4,2 | -10,7 ± 5,1 | <0,001 | -16,1 ± 5,8 | <0,001 | 0,018 | -26,3 ± 4,2 | -12,2 ± 4,7 | <0,001 | -17,6 ± 4,7 | <0,001 | 0,011 |
| Peri-Infarkt Segmente | -27,2 ± 4,3 | -18,0 ± 5,9 | <0,001 | -22,9 ± 4,8 | 0,094 | 0,050 | -27,2 ± 4,3 | -19,4 ± 6,1 | <0,001 | -25,9 ± 2,4 | 1,000 | 0,004 |
| Remote Segmente | -27,7 ± 5,1 | -24,1 ± 5,5 | 0,120 | -29,3 ± 5,9 | 1,000 | 0,052 | -27,7 ± 5,1 | -22,7 ± 5,3 | 0,010 | -29,0 ± 4,3 | 1,000 | 0,007 |
| LCX | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -28,7 ± 5,4 | -10,0 ± 3,8 | <0,001 | -17,1 ± 3,8 | <0,001 | 0,053 | -28,7 ± 5,4 | -11,7 ± 2,1 | <0,001 | -21,0 ± 7,2 | 0,014 | 0,017 |
| Peri-Infarkt Segmente | -27,0 ± 3,1 | -18,7 ± 8,0 | 0,001 | -26,4 ± 2,3 | 1,000 | 0,012 | -27,0 ± 3,1 | -17,5 ± 8,0 | <0,001 | -25,5 ± 3,6 | 1,000 | 0,012 |
| Remote Segmente | -25,2 ± 4,5 | -22,3 ± 8,9 | n.s. | -29,3 ± 5,5 | n.s. | n.s. | -25,2 ± 4,5 | -23,7 ± 8,8 | n.s. | -26,8 ± 2,8 | n.s. | n.s. |
| longitudinal | | | | | | | | | | | | |
| RCA | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -19,9 ± 2,8 | -16,3 ± 7,3 | 0,118 | -16,4 ± 3,9 | 0,046 | 1,000 | -19,9 ± 2,8 | -15,1 ± 5,9 | 0,024 | -19,1 ± 5,2 | 1,000 | 0,078 |
| Peri-Infarkt Segmente | -23,8 ± 3,0 | -18,1 ± 4,9 | 0,007 | -21,7 ± 5,4 | 0,392 | 0,162 | -23,8 ± 3,0 | -18,5 ± 4,5 | 0,002 | -20,6 ± 3,8 | 0,020 | 0,449 |
| Remote Segmente | -25,4 ± 5,1 | -21,9 ± 5,3 | n.s. | -25,3 ± 5,2 | n.s. | n.s. | -25,4 ± 5,1 | -22,7 ± 5,4 | n.s. | -23,4 ± 5,0 | n.s. | n.s. |
| LAD | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -25,1 ± 4,8 | -9,3 ± 2,5 | <0,001 | -14,5 ± 3,0 | <0,001 | 0,002 | -25,1 ± 4,8 | -12,1 ± 4,6 | <0,001 | -17,8 ± 3,6 | <0,001 | 0,007 |
| Peri-Infarkt Segmente | -21,7 ± 3,4 | -13,0 ± 3,7 | <0,001 | -17,9 ± 3,2 | 0,022 | 0,002 | -21,7 ± 3,4 | -13,9 ± 3,9 | <0,001 | -17,8 ± 4,0 | 0,030 | 0,029 |
| Remote Segmente | -22,3 ± 3,2 | -14,7 ± 4,8 | <0,001 | -19,7 ± 4,7 | 0,342 | 0,010 | -22,3 ± 3,2 | -15,3 ± 5,5 | <0,001 | -20,4 ± 4,1 | 0,793 | 0,013 |
| LCX | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -24,0 ± 3,6 | -12,9 ± 4,4 | <0,001 | -17,3 ± 5,2 | 0,004 | 0,211 | -24,0 ± 3,6 | -14,4 ± 4,2 | <0,001 | -20,6 ± 5,3 | 0,244 | 0,035 |
| Peri-Infarkt Segmente | -23,5 ± 4,5 | -17,4 ± 4,5 | 0,017 | -19,5 ± 4,1 | 0,187 | 1,000 | -23,5 ± 4,5 | -17,9 ± 5,8 | 0,043 | -21,3 ± 4,0 | 0,946 | 0,637 |
| Remote Segmente | -21,4 ± 3,0 | -19,0 ± 5,4 | n.s. | -22,3 ± 1,6 | n.s. | n.s. | -21,4 ± 3,0 | -17,5 ± 6,5 | 0,133 | -25,4 ± 3,9 | 0,123 | 0,006 |

Tabelle 12: Regionale circumferentielle und longitudinale Strain rate-Werte bei den beiden Infarktgrößengruppen und bei den Kontrollen (berücksichtigt wurden Infarktlokalisierung und Zeitpunkt).

| | 3 ± 1 Tage nach Myokardinfarkt | | | | | | 6,7 ± 1,5 Monate nach Myokardinfarkt | | | | | |
|--|--------------------------------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------------------|
| | Kontrolle | MI ≥ 15% | P-Wert vs. Kontrolle | MI < 15% | P-Wert vs. Kontrolle | P-Wert vs. MI ≥ 15% | Kontrolle | MI ≥ 15% | P-Wert vs. Kontrolle | MI < 15% | P-Wert vs. Kontrolle | P-Wert vs. MI ≥ 15% |
| Regionale endokardiale Strain rate-Werte [%] | | | | | | | | | | | | |
| circumferentiell | | | | | | | | | | | | |
| RCA | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -1,7 ± 0,5 | -1,2 ± 0,4 | 0,002 | -1,3 ± 0,4 | 0,016 | 0,675 | -1,7 ± 0,5 | -1,0 ± 0,4 | <0,001 | -1,5 ± 0,4 | 0,187 | 0,029 |
| Peri-Infarkt Segmente | -1,9 ± 0,4 | -1,7 ± 0,3 | n.s. | -1,6 ± 0,5 | n.s. | n.s. | -1,9 ± 0,4 | -1,3 ± 0,4 | 0,002 | -1,7 ± 0,4 | 0,549 | 0,038 |
| Remote Segmente | -1,8 ± 0,4 | -2,0 ± 0,6 | n.s. | -1,9 ± 0,5 | n.s. | n.s. | -1,8 ± 0,4 | -1,7 ± 0,4 | n.s. | -1,9 ± 0,5 | n.s. | n.s. |
| LAD | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -1,8 ± 0,4 | -1,0 ± 0,3 | <0,001 | -1,3 ± 0,5 | 0,003 | 0,257 | -1,8 ± 0,4 | -0,9 ± 0,3 | <0,001 | -1,3 ± 0,3 | 0,002 | 0,025 |
| Peri-Infarkt Segmente | -1,8 ± 0,4 | -1,3 ± 0,4 | 0,007 | -1,5 ± 0,6 | 0,467 | 0,743 | -1,8 ± 0,4 | -1,2 ± 0,5 | <0,001 | -1,6 ± 0,3 | 0,850 | 0,045 |
| Remote Segmente | -1,8 ± 0,5 | -1,7 ± 0,3 | n.s. | -1,9 ± 0,7 | n.s. | n.s. | -1,8 ± 0,5 | -1,4 ± 0,4 | 0,008 | -1,7 ± 0,3 | 1,000 | 0,140 |
| LCX | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -1,9 ± 0,5 | -0,8 ± 0,2 | <0,001 | -1,3 ± 0,3 | 0,036 | 0,087 | -1,9 ± 0,5 | -1,0 ± 0,3 | <0,001 | -1,2 ± 0,2 | 0,009 | 0,691 |
| Peri-Infarkt Segmente | -1,8 ± 0,4 | -1,3 ± 0,7 | n.s. | -2,0 ± 0,3 | n.s. | n.s. | -1,8 ± 0,4 | -1,3 ± 0,6 | 0,049 | -1,4 ± 0,4 | 0,162 | 1,000 |
| Remote Segmente | -1,6 ± 0,4 | -1,5 ± 0,7 | n.s. | -2,0 ± 0,6 | n.s. | n.s. | -1,6 ± 0,4 | -1,7 ± 0,8 | n.s. | -1,5 ± 0,4 | n.s. | n.s. |
| longitudinal | | | | | | | | | | | | |
| RCA | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -1,5 ± 0,3 | -1,4 ± 0,7 | n.s. | -1,3 ± 0,2 | n.s. | n.s. | -1,5 ± 0,3 | -1,1 ± 0,4 | 0,024 | -1,4 ± 0,3 | 1,000 | 0,142 |
| Peri-Infarkt Segmente | -1,8 ± 0,4 | -1,4 ± 0,4 | n.s. | -1,8 ± 0,8 | n.s. | n.s. | -1,8 ± 0,4 | -1,3 ± 0,5 | 0,029 | -1,5 ± 0,4 | 0,066 | 1,000 |
| Remote Segmente | -1,9 ± 0,4 | -1,8 ± 0,4 | n.s. | -2,1 ± 0,6 | n.s. | n.s. | -1,9 ± 0,4 | -1,7 ± 0,4 | n.s. | -1,7 ± 0,3 | n.s. | n.s. |
| LAD | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -1,8 ± 0,4 | -1,0 ± 0,3 | <0,001 | -1,1 ± 0,3 | <0,001 | 1,000 | -1,8 ± 0,4 | -0,9 ± 0,3 | <0,001 | -1,2 ± 0,3 | <0,001 | 0,019 |
| Peri-Infarkt Segmente | -1,7 ± 0,4 | -1,3 ± 0,4 | 0,026 | -1,8 ± 0,6 | 1,000 | 0,022 | -1,7 ± 0,4 | -1,0 ± 0,3 | <0,001 | -1,4 ± 0,4 | 0,260 | 0,036 |
| Remote Segmente | -1,7 ± 0,4 | -1,4 ± 0,5 | 0,028 | -1,2 ± 0,3 | 0,004 | 0,709 | -1,7 ± 0,4 | -1,1 ± 0,4 | <0,001 | -1,5 ± 0,3 | 0,303 | 0,054 |
| LCX | | | | | | | | | | | | |
| Infarkt Segmente | -1,9 ± 0,4 | -1,1 ± 0,4 | <0,001 | -1,5 ± 0,4 | 0,092 | 0,192 | -1,9 ± 0,4 | -1,2 ± 0,4 | 0,001 | -1,5 ± 0,3 | 0,051 | 0,726 |
| Peri-Infarkt Segmente | -1,7 ± 0,4 | -1,3 ± 0,5 | 0,065 | -1,5 ± 0,3 | 0,476 | 1,000 | -1,7 ± 0,4 | -1,4 ± 0,6 | n.s. | -1,8 ± 0,4 | n.s. | n.s. |
| Remote Segmente | -1,5 ± 0,3 | -1,5 ± 0,5 | n.s. | -1,8 ± 0,4 | n.s. | n.s. | -1,5 ± 0,3 | -1,4 ± 0,6 | n.s. | -1,8 ± 0,4 | n.s. | n.s. |

X. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. vet. Manfred Stangassinger danke ich ganz herzlich für die Übernahme der Dissertationsarbeit an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München und für seine fachkundige und tatkräftige Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Patrick Most bedanke ich mich für die Überlassung dieses außergewöhnlichen Themas, für die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe, sowie für die Betreuung, Förderung und Hilfestellung während der gesamten Arbeit.

Ebenso danken möchte ich Herrn Dr. med. Sven Pleger sowie Herrn Dr. med. Sebastian Buss, die, trotz Belastung im klinischen Alltag, jederzeit hilfreiche Ansprechpartner waren und durch konstruktive Kritik zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Ich danke allen Mitgliedern der Arbeitsgruppen Most und Raake, im Besonderen Christophe Weber und Jens Barthelmes, ohne deren Hilfe das Projekt nie möglich gewesen wäre.

Außerdem möchte ich mich beim gesamten Kardio-MRT Team, insbesondere bei Birgit Hörig, bedanken, die auch während nächtlicher Forschungseinsätze stets eine vergnügte Stimmung schaffte.

Einen besonderen Dank möchte ich meiner Familie aussprechen, die mich immer unterstützt hat und die nicht aufgehört hat zu glauben, dass die Arbeit doch noch fertig wird. Meiner Schwester Heike danke ich besonders für das Korrekturlesen und die konstruktive Kritik an der Arbeit. Meinem Freund Ralf möchte ich vor allem dafür danken, dass er in der belastenden Zeit der Doktorarbeit immer geduldig geblieben ist.