

Aus der Radiologischen Universitätsklinik (Department) Tübingen  
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Ärztlicher Direktor: Professor C. D. Claussen

MR-tomographische und pathohistologische Differenzierung  
der reperfundierten und nichtreperfundierten  
Myokardischämie

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
**Renate Hiller-Böhm, geb. Hiller**  
aus Tübingen

2008

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Miller

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Scheule

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1	7
1.2	7
1.2.1	8
1.2.2	9
1.2.3	9
1.2.4	11
1.3	11
1.4	13
1.4.1	13
1.4.2	14
1.5	15
1.6	15
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>16</b>
2.1	16
2.1.1	16
2.1.2	17
2.1.3	19
2.1.4	20
2.1.5	20
2.1.6	21
2.2	21
2.2.1	21
2.2.2	22
2.2.2.1	22
2.2.2.2	23
2.2.3	24
2.2.3.1	25
2.2.3.2	28
2.2.3.3	28
2.2.3.4	29
2.2.3.5	30
2.3	30
2.3.1	30
2.3.2	30
2.3.3	31

2.3.3.1	Histologisches Grading (lichtmikroskopisch)	31
2.4	Statistische Methoden	32
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>33</b>
3.1	Auswertung der Funktionsparameter	33
3.1.1	Herzen im Vergleich der systolischen Ventrikelfunktion	33
3.1.2	Herzen im Vergleich der Blutreperfusion	38
3.1.3	Thrombosen in Herzen nach einer hypoxischen Phase bei Perfusion mit PFC	44
3.1.4	Kontrollherzen	45
3.2	Magnet-Resonanz-Tomographie	46
3.2.1	Anzahl der ROI in der T2 gewichteten Messung	46
3.2.2	Ergebnisse der Signalintensitätsmessung	46
3.2.2.1	Unterschiede der SI-Q zwischen den Schweineherzmodellen	46
3.2.2.2	Anzahl der maximalen SI-Q (T2) pro Herz von der Gruppe S, M, R: rechter vs. linker Ventrikel	49
3.2.2.3	Verteilung des jeweils höheren SI-Q (T2) innerhalb eines Sektors des linken Ventrikels der Gruppe S, M, R: epikardial vs. endocardial	50
3.2.2.4	SI-Q (T2) der Gruppe S und M jeweils in Korrelation der Kardioplegielösung UW-Solution und PFC-Lösung	51
3.2.2.5	Vergleiche der T1- und T2-gewichteten SI-Q	53
3.2.2.6	Entstehen Veränderungen der SI-Q innerhalb eines Herzens während der MRT Messung?	53
3.3	Pathohistologie	53
3.3.1	Makroskopie und Mikroskopie	53
3.3.2	Grading des Ischämie-Reperusions-Schadens	54
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>55</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang</b>	<b>73</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>81</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AMI	Akuter Myokardinfarkt
ATP	Adenosintriphosphat
ATP-ase	Adenosintriphosphatase (Enzym)
°C	Grad Celcius
ca.	circa
cm	Zentimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
BDM	2,3-butanedione monoxine
deg.	degree (=Grad)
dp/dt	durchschnittlicher Druck geteilt durch durchschnittliche Zeit
Dr.	Doktor
EKG	Elektrokardiogramm
endo	endokardial
epi	epikardial
et al.	und andere
FOV	field of view
g	Gramm
Gd-DTPA	gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid
h	Stunde
interst.	interstitiell
i.R.	im Rahmen
I/R	Ischämie/Reperfusion
KA	Kurzachse
KBN	Kontraktionsbandnekrose
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
LVED	linksventrikulär entwickelter Druck
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

mmol	Millimol
Mn-DPDP	Manganese (II) N,N'-dipyridoxylethylenediamine-N,N'-diacetate-5,5'- bis(phosphate)
MR	Magnet Resonanz
MRI	Magnet Resonanz Imaging
MRS	Magnet Resonanz Spektroskopie
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
ms	Millisekunde
<sup>23</sup> Na	Natrium (Nuklid)
Na <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	Natriumchlorid
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -Pumpe	Natrium/Kalium-Pumpe
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
O <sup>2</sup>	Sauerstoff
OP	Operation
p	Prüfgröße für Signifikanzfall
PFC	Perfluorcarbon
ROI	region of interest
SE	Spin Echo
SI	Signalintensität
SI-Q	Signalintensitätsquotient
UW-Solution	University of Wisconsin Lösung
T	Tesla
T1	longitudinale Relaxationszeit
T2	transversale Relaxationszeit
TE	Echozeit
THG-Chirurgie	Thorax-Herz-Gefäß-Chirurgie
TR	Repetitionszeit
t-Test	Student`s t-Test
TSE	Turbo-Spin-Echo
vs.	versus

## **1. Einleitung**

### **1.1 Geschichte der Herztransplantation**

Die ersten heterotopen Herztransplantationen wurden 1905 von A. Carrel und C. Guthrie an Hunden durchgeführt. 1967 gelang durch C. Barnard erstmals eine Herztransplantation an einem Menschen (21, 16, 96).

Aufgrund des Mangels an benötigten Spenderorganen wurden ex vivo Untersuchungen an Schweineherzen durchgeführt. Durch den Erhalt des Perfusionskreislaufs konnte man die ischämische Toleranz der Herzen erhöhen. Dies ist ein Weg um den Pool an Spenderherzen zu erweitern (81).

Nach einem Kreislaufstillstand werden die Herzen nicht mehr perfundiert und somit auch nicht mit Sauerstoff versorgt. Die Ischämie stellt dabei ein großes Problem dar. Die Zeit der warmen Hypoxie und Ischämie sollte so kurz wie möglich sein, da eine Schädigung des Gewebes beginnt. Durch Kühlung und Kardioplegie kann dieser Prozess deutlich hinausgezögert werden (91, 5).

### **1.2 Pathophysiologie**

Mögliche pathophysiologische Modelle des ischämisch reperfundierten myokardialen Folgeschadens:

→ Nicht-reperfundierte ischämische Myokardschädigung:

- Ischämie mit Ödementstehung (reversibel)
- Myokardinfarkt (irreversibel)

→ Reperfundierte ischämische Myokardschädigung:

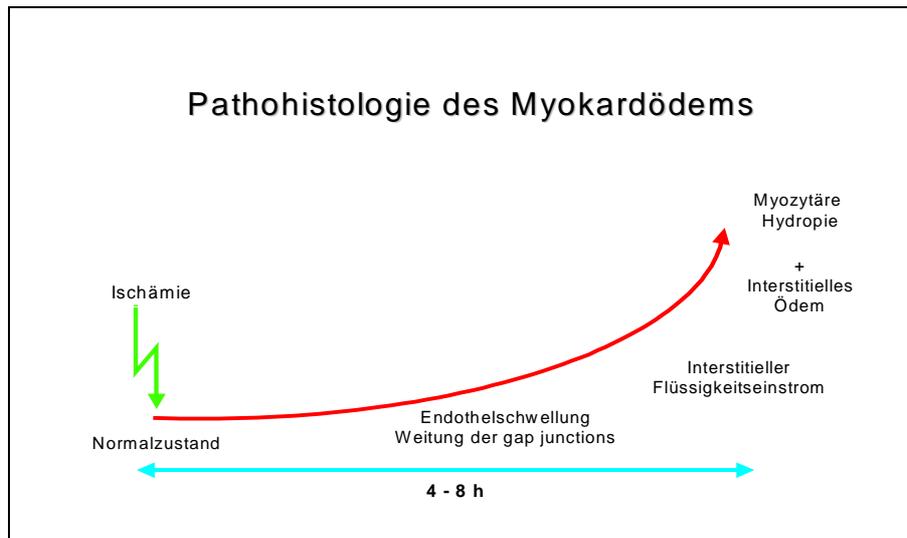
- Stunning (reversibel)
- Letaler Reperfusionsschaden (irreversibel)
- Kontraktionsbandnekrosen (irreversibel)

### 1.2.1 Ischämie und Ödem

Unter Myokardischämie versteht man einen Mangel an Sauerstoffangebot im Vergleich zum Sauerstoffbedarf. In diesem Zustand werden die Myokardzellen nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt und die ischämische Phase beginnt.

Durch die Ischämie wird die ATP-ase Aktivität reduziert, die zelluläre Energie in Form von energiereichen Phosphaten fällt ab und es folgt eine Einschränkung der Myokardfunktion und des Metabolismus. In Folge entsteht ein ATP-Mangel und eine Absenkung der ATP-Synthese. Die aerobe Energiegewinnung läuft nach Verbrauch der Sauerstoffreserven über die anaerobe Glykolyse, dabei entstehen Abbauprodukte und zelltoxische Substanzen, die sich ansammeln und wegen des Energiemangels nicht beseitigt werden können. Es entsteht eine Azidose, wodurch die Natrium/Kalium-Pumpe (=Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Pumpe) beeinträchtigt wird. Die Osmolarität der Zelle verändert sich durch die Verschiebung der Ionen. Freies Wasser strömt dem Ionengradienten folgend in die Zelle ein und verursacht eine hydrophische Schwellung (39, 4). Dieser Prozess bewirkt eine Erhöhung der Zellvulnerabilität gegenüber der anhaltenden Ischämie. Die Permeabilität der Zellmembran steigt an und ein interstitielles Myokardödem kann durch Volumenverschiebung zwischen dem Intra- und Extrazellulärraum entstehen, potentiell ein reversibler Prozess (13, 93).

Diagramm 01: Pathohistologie des Myokardödems



### 1.2.2 Myokardinfarkt

Bei anhaltender Ischämie bewirkt die Kombination aus zunehmender Zellschwellung und Erschöpfung der energiereichen Phosphate die Zerstörung der Plasmazellmembran mit einem interstitiellen Ödem und erhöhter Natriumkonzentration (1).

Als irreversible Schädigung entsteht eine Myokardnekrose, die sich beim klassischen Myokardinfarkt als Koagulationsnekrose und beim Reperfusionsschaden als Kontraktionsbandnekrose (=KBN) darstellt (12, 86, 87, 94).

### 1.2.3 Ischämie-Reperfusions-Schaden

Eine ischämiebedingte Myokardschädigung kann alleine aber auch unter Reperfusion auftreten. Ein Ischämie-Reperfusions-Schaden (=I/R-Schaden) gilt als fest etabliertes Modell der Myokardschädigung. Der Zellschaden ist abhängig von der Dauer der zuvor bestehenden Ischämie, des Reperfusionsbeginns und der Reperfusionsdauer (10). Ausmaß und Zusammenspiel dieser Faktoren entscheiden über das Eintreten eines reversiblen oder irreversiblen Myokardschadens. Mit der erstmaligen Entdeckung eines I/R-Schadens in den frühen 70er

Jahren fand man den Grund für das Versagen des Herzens bei einer Reihe von Bypass-Operationen (64).

Um die globale ischämische Schädigung sowie den Reperfusionsschaden zu untersuchen wurde ein Schweineherzmodell entwickelt. Die Herzen mit I/R-Schäden konnten somit mit Kontrollherzen, die nicht reperfundiert wurden, verglichen werden.

#### Reversibler I/R-Schaden:

Bei reversibler ischämischer Schädigung kann durch Reperfusion die Vitalität der Zellen erhalten werden. Die Rückkehr zu einer normalen Myokardfunktion und Myokardmorphologie ist häufig verzögert aber meist vollständig, auch als „stunning“ bezeichnet (9, 70, 55). Ausmaß und Dauer der Myokarddysfunktionen sind abhängig vom Schweregrad und Dauer der Ischämie, sowie vom Reperfusionbeginn (6, 82). Die Reperfusion bewirkt, dass Zwischenprodukte der Glykolyse ausgeschwemmt oder metabolisiert werden. Die Energiespeicher werden aufgefüllt und die aerobe Glykolyse wird wieder aufgenommen. Morphologisch ist ein Rückgang der Zellschwellung zu vermerken (40, 38).

#### Irreversibler I/R-Schaden:

Wird ischämisch geschädigtes Myokard spät in der irreversiblen Phase reperfundiert, so entstehen deutliche metabolische und ultrastrukturelle Veränderungen. Der totale Gewebswassergehalt steigt stark an. Zusätzlich verursacht ein vermehrter Calcium Einstrom eine ausgeprägte, irreversible Kontraktion der Myofilamente mit anschließender Zellzerreißen (24, 30). Die Zerstörung der Plasmazellmembran bewirkt den Zelltod (28, 37).

Therapeutische Maßnahmen zur Beseitigung der Ischämie und zur Perfusionsverbesserung sind deshalb prinzipiell anzustreben. Myokardschädigungen können somit verringert oder auch verhindert werden (66).

#### **1.2.4 Histopathologische Myokardveränderungen: Kontraktionsbandschaden / Kontraktionsbandnekrosen (=KBN)**

Wenn man von Kontraktionsbanden und KBN spricht, wird meist der Begriff des Kontraktionsbandschadens verwendet, da Übergänge zwischen reversiblen Hyperkontraktionszuständen (=Kontraktionsbanden ohne Nekrose) und irreversiblen Hyperkontraktionszuständen (=Kontraktionsbanden mit Nekrosen) auftreten können. Hyperkontraktionsschäden lassen sich elektronenmikroskopisch, aber auch lichtmikroskopisch in Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten oder durch die Masson-tri-chrom-Färbung darstellen.

Bei eindeutigen, irreversiblen Kernschäden vom Nekrosetyp mit Zerstörung der Zellmembran wird synonym der Begriff der KBN verwendet. KBN sind meist mit einem interstitiellen Ödem und einer Zellschwellung vergesellschaftet, als Zeichen einer Gewebeschädigung, verbunden mit dem Zelltod. Die Myozyten weisen Querbänder mit extrem zusammengeschobenen oder verklumpten Myofilamenten auf.

Reversible Hyperkontraktionen weisen kein interstitielles Ödem und keine Zerstörung der Zellmembran auf (12, 29, 77).

#### **1.3 Klinischer Stellenwert der Myokardischämie**

Im klinischen Alltag tritt ein I/R-Schaden bei folgenden Erkrankungen und Eingriffen auf und ist deshalb von zentraler Bedeutung für Patienten mit:

- Myokardinfarkt
- Herz-/ Gefäß-Operation
- Herztransplantation

Von den genannten Entitäten wird in dieser Arbeit im weiteren nur noch auf die Thematik der Herztransplantation und des I/R-Mechanismus eingegangen.

### I/R-Problematik bei der Herztransplantation

Explantierte Spenderherzen werden zunächst, durch den Ausschluss der Blutversorgung, der Ischämie ausgesetzt. Nach der Implantation in den Empfänger erfolgt die Blutreperfusion, die im ischämisch vorgeschädigten Herz einen I/R-Schaden verursachen kann. Bei der Herztransplantation stellt die limitierte myokardiale Ischämiezeit das Hauptproblem dar. Das Ausmaß der Schädigung ist abhängig von präventiven Maßnahmen. Myokardiale Schädigungen können durch Änderung von Funktionsparametern dargestellt werden. Untersucht wird der systolische Ventrikeldruck, der die Belastbarkeit des Myokards angibt und der Blut-Fluss (=Flow) der die Reperfusion darstellt.

### Prävention der Herzen vor einem I/R-Schaden im Rahmen einer Herztransplantation

Um Herzen vor I/R-Schäden zu schützen, wurden Versuche unter hypothermen Bedingungen und unter Anwendung von sogenannten Kardioplegielösungen durchgeführt. Diese sollen die Toleranz des Myokards gegenüber dem I/R-Schaden verbessern und schützen, sowie die Ischämiezeit reduzieren (91, 110, 5, 90).

- Hypothermie steigert die Sauerstoffbindungskapazität von Hämoglobin, was den Sauerstofftransport zwischen Hämoglobin und Myoglobin erschwert. Dadurch erhöht sich die Ischämietoleranz, der O<sup>2</sup>-Bedarf wird gesenkt und der schädliche I/R-Effekt wird vermindert. Die Hypothermie senkt auch die Metabolisierungsrate in den Zellen.
- Kardioplegielösungen, z.B. die HTK-Bretschneider-Lösung, University of Vincosin Lösung (=UW-Solution) oder Perfluorcarbonlösung (=PFC) schützen das Herz, indem sie die energieverbrauchenden Prozesse der Zellmembran und der

kontraktilen Elemente blockieren. Sind diese Prozesse blockiert, wird im Verlauf kein Sauerstoff mehr benötigt, der im ischämischen Myokard sehr rar ist. In den geschützten Herzen bleibt der aerobe Mechanismus erhalten.

## **1.4 Magnet-Resonanz-Tomographie**

### **1.4.1 Geschichte der Magnet-Resonanz-Tomographie (=MRT)**

Erste Experimente mit der Kern-Spin-Resonanz wurden 1946 durch F. Bloch und E. M. Purcell durchgeführt. 1952 wurde beiden Wissenschaftlern dafür der Nobelpreis für Physik verliehen (15).

Das erste MRT-Bild einer Maus wurde von P. C. Lauterbur sowie von J. M. S. Hutchison 1973 dargestellt. 1977 wurde ein menschlicher Thorax mit der MRT von R. Damadian untersucht (75).

Seit Ende der 70er Jahre ist die MRT ein diagnostisches Verfahren. In tierexperimentellen Studien zeigte sich, dass I/R-Versuche an Herzen von Schweinen, Hunden und Schafen im Untersuchungsablauf, im Myokard und bei den MRT-Parametern Ähnlichkeiten zum menschlichen Herz aufwiesen (14).

Anfang der 80er Jahre wurden die Ergebnisse auf den Menschen übertragen und kernspintomographische Untersuchungen an Patienten durchgeführt (17).

In den letzten Jahren wurde die MRT zunehmend bei kardiologischen Studien angewendet, um weitere Erkenntnisse über den ischämischen Effekt auf die systolische Funktion und Perfusion zu erlangen (54).

Im Jahre 2003 wurde P. C. Lauterbur und P. Mansfield für die bahnbrechenden Grundlagen und die Anwendung der MRT als bildgebendes Verfahren mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin ausgezeichnet (92, 52, 15).

#### **1.4.2 MRT als diagnostisches Verfahren zur Erkennung myokardialer Schäden**

Die MRT ist ein computergestütztes bildgebendes Verfahren, das auf dem Prinzip der Kernspinresonanz beruht. Die besondere Bedeutung liegt in der Darstellung von unterschiedlichen Geweben die sich in ihrer Protonendichte und deren chemische Bindung unterscheiden. Den interstitiellen Wassergehalt des Gewebes kann man indirekt über die Signalintensität (=SI) darstellen. Das MRT-Bild errechnet sich aus den unterschiedlichen Graustufen, die den jeweiligen SI-Werten zugeordnet sind.

An einer Reihe tierexperimenteller Untersuchungen und Studien an Patientenkollektiven hat sich gezeigt, dass schon beginnende und z.T. noch reversible I/R-Schaden durch die MRT diagnostiziert und quantifiziert werden können. Dies lässt eine prognostische Aussage über gefährdete Regionen (=area at risk) und die Vitalität des Myokards zu (88, 83). Die MRT hat sich in den letzten Jahren gut weiterentwickelt (98) und als diagnostisches Verfahren etabliert. Echokardiographie, EKG und Katheterangiographie sind Untersuchungsmethoden die erst bei bestehenden Myokardschäden eine Transplantatabstoßung anzeigen. Im Rahmen von Abstoßungsreaktionen ist die Myokardbiopsie vorerst noch Goldstandard (106). Für die Zukunft ist die MRT als Ersatz für die invasive Myokardbiopsie geplant (65).

Auch durch die Magnet-Resonanz-Spektroskopie (=MRS) kann man, anhand von quantitativen Messung und spektroskopischen Bestimmungen des Energieträgers ATP, myokardiale Dysfunktionen oder zelluläre Schäden durch Änderung des Energielevels an isolierten Herzen feststellen (1, 89, 48).

## **1.5 Hintergrund dieser Arbeit**

Ischämie und Reperfusion des Myokards stellen weiterhin ein zentrales Problem der Herztransplantation dar. Um den postoperativen Verlauf einschätzen zu können ist die MRT ein gutes nicht-invasives Verfahren. Rechtzeitig kann anhand der Befunde das weitere Procedere festgelegt werden.

## **1.6 Ziele**

Das Ziel dieser Arbeit ist durch die MR-tomographische Untersuchung eines globalen I/R-Experiments, welches an transplantierten Schweineherzen durchgeführt wurde, an folgenden Fragestellungen zu beantworten:

- I. Ist ein Rückschluss auf den Myokardzustand nach einem I/R-Schaden anhand von MRT-Messungen möglich? Gibt es dabei Unterschiede innerhalb des Myokards?
- II. Wie ist der Stellenwert ödematöser Myokardregionen einzuschätzen? Ist das Gewebe mittels T1- und T2-Gewichtung graduierbar?
- III. Ist ein Vergleich zwischen MRT, Histologie und Funktionsparametern möglich?
- IV. Gibt es einen Unterschied zwischen reperfundierten und nicht-reperfundierten Herzen?
- V. Kann anhand von MRT und Histologie zwischen reversiblen und irreversiblen Myokardschäden unterschieden werden?

## **2. Material und Methoden**

In dieser Arbeit werden Schweineherzen nach einem I/R-Versuch kernspintomographisch und histologisch auf ischämiebedingte Veränderungen untersucht.

### **2.1 Pathophysiologische Modelle**

Die I/R-Versuche wurden gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Albertus M. Scheule Abteilung THG-Chirurgie der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Es standen folgenden Versuchsmodelle zur Verfügung:

#### **2.1.1 Modell 1: non-beating-heart**

Für diesen Versuch wurden Schweine verwendet, die am Schlachthof in Tübingen geschlachtet wurden.

Die Herzen dieser Schweine wurden für das „Schlachthofmodell“ (91) verwendet, welches später den Gruppen S, R und K entspricht.

##### Versuchsablauf:

Die Zeit vom Tod durch Elektroschock bis zur Entnahme der Herzen aus den Schweinen dauerte  $11,5 \pm 1,5$  min und entspricht der warmen Ischämiephase. Um eine gute Perfusion zu gewährleisten wurden für die Kardioplegie nur Herzen ohne myokardiale Kontraktionen und mit weicher Konsistenz verwendet. Herzen mit Perikardverklebungen und beschädigte Herzen wurden ausgesondert. Die Kardioplegie erfolgte noch am Schlachthof mit 1000 ml 4°C kalter Kardioplegielösung (HTK Bretschneider Lösung). Im Anschluss erfolgt die kalte Ischämiephase mit Lagerung auf Eis oder kontinuierlicher Reperfusion mit kalter Kardioplegielösung (UW-Solution).

Die Reperfusion mit oxygeniertem, warmem Schweineblut erfolgte am Langendorffmodell (Hugo-Sachs-Elektronik, March-Hugstetten, Germany). Durch Elektrostimulation wurden die Herzen dazu gebracht, die eigene Herzfunktion wieder aufzunehmen. Bei unzureichender

Funktion wurden die Herzen mit einem Schrittmacher unterstützt. Während der Reperfusion wurden regelmäßig Funktionsparameter, wie die Kontraktilität, der Koronarfluss und die Gewebekonsistenz gemessen. Im weiteren Verlauf werden die Funktionsparameter noch näher beschrieben.

- **Gruppe S**

An 22 Herzen erfolgte im Anschluss an die kalte Ischämie, z.T. auf Eis oder durch kalte Kardioplegielösung, die Blutreperfusion.

- **Gruppe R**

Bei fünf Herzen wurde die Blutreperfusion ohne vorherige Kardioplegie durchgeführt.

- **Gruppe K**

Für den Kontrollversuch wurden vier Herzen direkt nach der Explantation zur MRT-Messung gebracht.

### 2.1.2 Modell 2: in situ Kardioplegie

Für den Versuch der in situ Kardioplegie wurden Herzen von 17,4  $\pm$  1,7 kg schweren Ferkeln von der Rasse „Deutsches Hausschwein“ verwendet, die später der Gruppe M entsprechen. Der Versuch wurde der Tierschutzkommission in Tübingen gemeldet und von dort genehmigt.

#### Versuchsablauf:

- **Gruppe M**

#### In situ Phase:

Insgesamt wurden 13 Herzen der Gruppe M verwendet. Die Ferkel wurden zuvor mit Atropin, Stresnil, Rohypnol und Ketanest prämediziert. Nach der endotrachealen Intubation erfolgte die

Narkotisierung mit Isofluran und mit einem Gemisch aus Lachgas und Sauerstoff. Zur Muskelrelaxation wurde Pancuronium verwendet. Die zu- und abführenden Gefäße am Herzen wurden mit entsprechenden Kathetern vorbereitet, um einen extrakorporalen Kreislauf zu erzeugen. Die Beatmung wurde dann abgeschaltet und in der Folge trat ein Herzstillstand ein. Anschließend wurden die Herzen fünf Minuten lang über den extrakorporalen Kreislauf mit 1000 ml Kardioplegielösung (St. Thomas Lösung) in situ reperfundiert. Der Reperfusionfluss gelangte von der Aorta über die Koronarien in den rechten Vorhof. Die Lösung wurde anschließend über den eingelegten Katheter in die Vena jugularis abgeleitet. Die Koronargefäße konnten so den Herzmuskel versorgen. Im weiteren Verlauf wurde das Herz aus dem Ferkel explantiert und für kurze Zeit auf Eis gelegt, um die Temperatur konstant kalt zu halten.

#### Ex situ Phase:

Die Herzen wurden dann an das Langendorff-Modell angeschlossen. Die Kardioplegie wurde an fünf Herzen der Gruppe M mit UW-Solution und an fünf weiteren mit Perfluorcarbon-Lösung (=PFC) jeweils 90 Minuten ex situ fortgesetzt. Das Herz wurde dann defibrilliert. Bei unzureichender Herzfunktion wurde das Herz mit einem Herzschrittmacher unterstützt. Darauffolgend wurde das Herz eine Stunde mit oxygeniertem Schweineblut reperfundiert. Während der Reperfusion wurden auch hier regelmäßig die Funktionsparameter (siehe 2.1.5) gemessen. Am Ende der Reperfusion wurden die Herzen kühl gelagert und nach ca. vier Stunden die MRT-Messung durchgeführt

Der Versuchsablauf von den Herzen des non-beating-heart Modells und den in situ Kardioplegie Herzen werden in Tabelle 01 dargestellt:

Tabelle 01: Übersicht über die Versuchsabläufe der Herzen vom non-beating-heart Modell und dem Modell der in situ Kardioplegie

Arbeitsschritte		Gruppe S	Gruppe R	Gruppe K	Gruppe M
1. Schlachthof / OP	Hypoxie	∅	∅	∅	bis zum Herzstillstand
2. Kardioplegie	in situ Kardioplegie	∅	∅	∅	5 min St. Thomas Lösung
3. Lagerung auf Eis		240 min Eis oder kalte UW-Solution	Präparationszeit	Präparationszeit	Präparationszeit
4. Kardioplegie	ex situ Kardioplegie	5 min St. Thomas Lösung	∅	∅	90 min UW-Solution oder PFC
5. Blutperfusion	Langendorffmodell	60 min	60 min	∅	60 min
6. MRT		nach 4 +/- 1 h	nach 4 +/- 1 h	nach 4 +/- 1 h	nach 4 +/- 1 h

### 2.1.3 Aufteilung der Kardioplegielösungen pro Herz

Die einzelnen Herzen der Gruppe S und M wurden jeweils mit unterschiedlichen Kardioplegielösungen perfundiert.

#### Gruppe S:

S3, S4, S10, S16, S20	hypotherme UW-Solution HTK-Bretschneiderlösung
S5, S6, S12, S15	modifizierte UW-Solution
S11, S18	modifizierte UW-Solution und PFC-Lösung

### Gruppe M:

M5, M7, M8, M9, M11	UW-Solution
M6, M10, M13, M17, M19	PFC-Lösung

#### 2.1.4 Kontrastmittelperfusion mit Gd-DTPA in der MRT

Um die Reperfusion am Myokard darzustellen wurden Herzen aus dem Schlachthofmodell verwendet und analog zur Gruppe S kardioplegiert. Die Reperfusion erfolgte mit einer Lösung von  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  und Gd-DTPA 0,1 mmol/kg. Direkt im Anschluss erfolgte die Untersuchung mit der MRT. Bei der Reperfusion wurden auch die koronaren Gefäße analysiert.

#### 2.1.5 Funktionsparameter

Während des Versuchsablaufs wurden in regelmäßigen Abständen folgende Funktionsparameter an den Herzen gemessen:

- **Linksventrikulär entwickelter Druck (LVED)**  
Der LVED wird zur Bestimmung der Myokardfunktion im linken Ventrikel gemessen und errechnet sich aus dem systolischen Druck abzüglich dem diastolischen Druck und wird in [mmHg] gemessen.
- **Maximale myokardiale Druckerhöhungsgeschwindigkeit (+dp/dt)**  
Allgemeiner Parameter für die Kontraktilität, der sich aus der ersten Ableitung der Verlaufskurve des linksventrikulären Drucks errechnet und Hinweise auf systolische Herzfunktionsstörungen liefert.

- **Maximale myokardiale Relaxationsgeschwindigkeit (-dp/dt)**  
Spiegelt vor allem Abweichungen in der diastolischen Erschlaffung wieder und errechnet sich ebenfalls aus der ersten Ableitung des linksventrikulären Drucks.
- **Koronarfluss (Flow)**  
Stellt den Blutfluss über das gesamte Koronargebiet dar und wird in [ml/min] gemessen.

### 2.1.6 Auswertung am Versuchsmodell

Während des Versuchs am Langendorff-Modell wurden bei der Gruppe S und M in regelmäßigen Abständen Funktionsparameter gemessen, die den Funktionszustand der Herzen wiedergaben. Der systolische linksventrikuläre Druck steht für die Myokardfunktion und wurde mit einem Ballon-Druckmesssystem im linken Ventrikel registriert. Der koronare Reperfluationsfluss wurde durch einen Katheter im Truncus pulmonalis über einen Ultraschall-Flussaufnehmer kontinuierlich gemessen.

Um Vergleiche zwischen den Gruppen S, M und R zu erstellen, wurden eine Stunde lang alle 5 Minuten die Funktionsparameter gemessen. Die Messwerte wurden prozentual für jede Gruppe im zeitlichen Verlauf ermittelt und graphisch dargestellt. Die y-Achse gibt den prozentualen Anteil der Funktionswerte an, die x-Achse die Minuten. Die Herzen wurden anhand der Funktionsparameter, SI und der Histologie verglichen.

## 2.2 Magnet-Resonanz-Tomographie

### 2.2.1 Magnet-Resonanz-Tomograph

Die MR-Untersuchungen der Herzen erfolgten an einem 1,0 Tesla (=T) MR-Tomographen MAGNETOM Expert (Siemens AG, Erlangen) in der Radiologischen Klinik der Universität Tübingen.

### Hauptkomponenten des Gerätes:

- Stationäres Magnetfeld mit der Feldstärke von 1,0 T
- Hochfrequenzanlage: zur Erzeugung von Hochfrequenzpulsen; es besteht aus einer kombinierten Sende- und Empfangsantenne
- Gradientenspulen zur Erzeugung der Feldgradienten für die Ortsbestimmung
- Unix Workstation, Rechner zur Steuerung der Anlage
- Bedienkonsole zur Ein- und Ausgabe der Daten, Kontrolle der Funktionen, Bildauswertung und Bildspeicherung
- Software: Numaris VB31B

## **2.2.2 MR–Untersuchung**

### **2.2.2.1 Vorbereitung**

Die Schweineherzen wurden jeweils einzeln in einer zirkular polarisierenden Kniespule mit einem Durchmesser von 20 cm mittig positioniert:

- Kranial: Herzbasis
- Kaudal: Herzspitze
- Rechts: rechter Ventrikel
- Links: linker Ventrikel
- Dorsal: Rückfläche des Herzens
- Ventral: Vorderfläche des Herzens.

Zum Abgleich wurde eine 10-ml-Spritze mit 0,9 % Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-Lösung in der Längsachse, parallel zum Herz gelagert. Im MR-Tomographen erfolgte die Zentrierung auf Höhe der Klappenebene. Diese Stelle wurde auf der ventralen Oberfläche des Herzens mit einer Kapsel markiert, um später für die histologische Bearbeitung die Höhe des ersten Schnittes erkennen zu können.

Um mögliche Schwankungen der SI abzugleichen, die durch die Spulenausleuchtung zustande kommt, wurde ein Quotient zwischen der SI des Myokards und der SI der Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-Probe ermittelt.

### 2.2.2.2 Messprotokolle

Für die Bildgebung der Tierherzen am MR-Tomographen wurden die Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (=TSE-Sequenzen) verwendet. Diese Sequenzen haben verkürzte Messzeiten ohne signifikanten Signalverlust und sind in Kontrast und Bildqualität vergleichbar mit den konventionellen Spin-Echo-Sequenzen (=SE-Sequenzen).

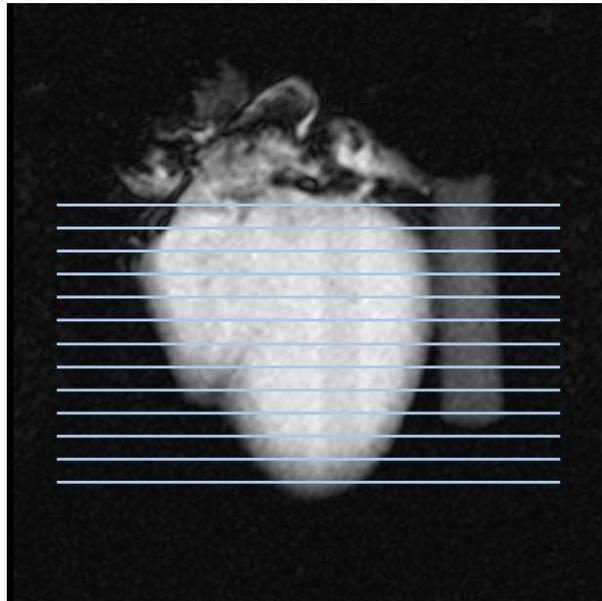
Zu Beginn der Messung wurde zunächst eine orientierende Aufnahme, auch Localizer genannt, angefertigt. Dieses zweidimensionale Bild liefert die Grundlage für die Festlegung der axialen Schichten in der Kurzachsenschnittführung. Die Messungen wurden für die T1- und T2-Gewichtung erstellt

Es wurden für die Messungen folgende Messprotokolle verwendet:

*Tabelle 02: Messprotokolle mit den einzelnen Messdaten für den Localizer, T1 TSE und T2 TSE*

Messdaten	Localizer	T1 TSE	T2 TSE
<b>Repetitionszeit (=TR)</b>	20 ms	600 ms	3.000 ms
<b>Echozeit (=TE)</b>	6 ms	12 ms	96 ms
<b>Flip Angle</b>			180°
<b>Matrix</b>	128x256	256x256	256x256
<b>Field of View (=FOV)</b>	300 mm	150 mm	150 mm
<b>Schichtdicke</b>	5 mm	5 mm	5 mm
<b>Akquisitionen</b>		8	4
<b>Anzahl der Schichten pro Herz</b>		9	9
<b>Schichtabstand</b>		0,4	0,4
<b>Kurzachsen Schnittführung</b>		ja	ja

*Bild 01: Kurzachsenschnitt eines Herzens mit Schnitfführung*



### **2.2.3 Auswertung der MR-Tomogramme**

Die Gewinnung und Auswertung der kernspintomographischen Daten erfolgte für jede Schicht und jedes Herz nach einem standardisierten Verfahren. Um die im Versuchsablauf entstandenen Gewebeveränderungen am Myokard vergleichen zu können, müssen die kernspintomographischen Kurzachsenschnitte mit den histologischen Schichten und Sektoren übereinstimmen. Die Schichten wurden nochmals in Sektoren aufgeteilt, den mikroskopischen Schnittpräparaten entsprechend.

Für eine vollständige Auswertung der untersuchten Herzen wurden folgende Auswahlkriterien festgelegt:

- Ausschluss der Herzen mit nekrotischen Bezirken, Bereichen mit myokardialem Fettgewebe sowie hämorrhagischen Zonen.
- Gesamte Darstellung der Kurzachsenschnitte von den jeweiligen Herzen.

- Vollständig abgebildete  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Probe parallel zum Kurzachsenschnitt.

Für die Bildanalyse gelten folgende Kriterien:

- ROI (=region of interest) müssen in allen Schichten eine standardisierte Größe aufweisen.
- Die positionierten ROI müssen vollständig im Herzmuskelgewebe liegen und jeweils die höchste SI (=hellste Region) und einmal die geringste SI (= dunkelste Region) erfassen.
- In einer ROI darf die höchste und geringste SI nicht vermischt werden.
- Die ROI der  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Probe und vom Hintergrundrauschen müssen sich auf der gleichen Myokardschicht befinden.

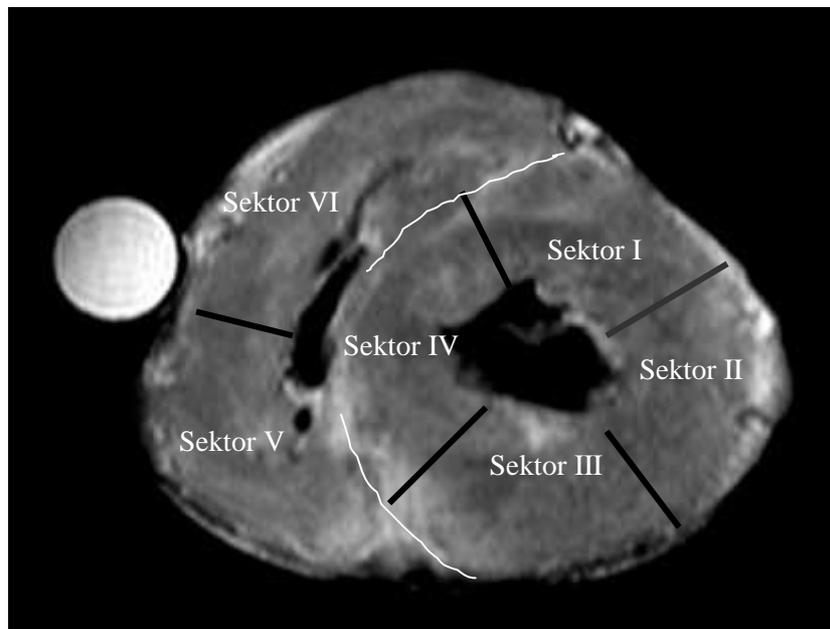
#### **2.2.3.1 Schema für die Auswertung der SI der T2 gewichteten Messung:**

##### Sektoreinteilung:

Bei jeder Schweineherzgruppe wurde in jeder Schicht pro Herz und Sektor anhand der Graustufen jeweils ein ROI in die Region mit der höchsten und der niedrigsten SI platziert.

Die Sektoren des linken Ventrikels wurden zuvor noch in eine epikardiale und endokardiale Schicht aufgeteilt um dort jeweils die ROI zu platzieren. Da die rechte Ventrikelwand sehr dünn ist, wurde auf eine Aufteilung in eine epikardiale und endokardiale Schicht verzichtet.

Bild 02: Bild eines axialen Schnittes mit Sektoreneinteilung



Linker Ventrikel:

- Sektor I: anterior
- Sektor II: lateral
- Sektor III: posterior
- Sektor IV: septal

Rechter Ventrikel:

- Sektor V: kaudal ventral
- Sektor VI: kranial ventral

**ROI-Positionierung:**

Linker Ventrikel:

Der linke Ventrikel besteht aus vier Sektoren, pro Sektor wurden vier ROI gesetzt. Insgesamt wurden pro Schicht 16 ROI in den linken Ventrikel positioniert.

*Tabelle 03: ROI Positionierung im linken Ventrikel*

Sektor	Niedrigste Signalintensität	Höchste Signalintensität
epikardnah	<i>ROI 1</i>	<i>ROI 2</i>
endokardnah	<i>ROI 3</i>	<i>ROI 4</i>

Rechter Ventrikel:

Der rechte Ventrikel wurde in zwei Sektoren aufgeteilt, und pro Sektor jeweils nur zwei ROI gesetzt, jeweils in die Region mit der niedrigsten und der höchsten SI. Insgesamt wurden vier ROI in eine Schicht des rechten Ventrikel plaziert.

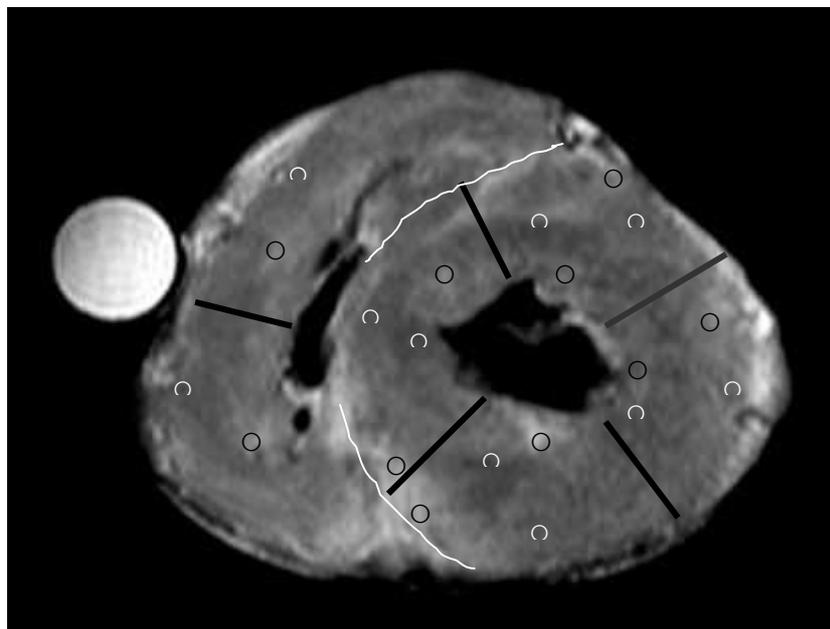
*Tabelle 04: ROI Positionierung im rechten Ventrikel*

	Niedrigste Signalintensität	Höchste Signalintensität
<b>Sektor</b>	<i>ROI 1</i>	<i>ROI 2</i>

Extramyokardial:

In jeder Schicht wurde zusätzlich eine ROI in die Mitte der Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-Probe und eine ROI in die umgebende Raumluft (=Rauschen) gesetzt. Dies wurde benötigt, um die SI mit den möglichen Änderungen im Signal-Rausch-Verhältnis der jeweiligen Schichten eines Herzens auszugleichen.

Bild 03: Bild eines axialen Schnittes mit Einteilung der ROI's



### 2.2.3.2 Schema für die Auswertung der SI der T1 gewichteten Messung

Die Sektoreneinteilung und ROI-Positionierung wurden identisch zur Auswertung der T2 gewichteten Messung vorgenommen. Es wurde auch eine ROI in die Mitte der Kochsalzprobe und eine ROI in den Hintergrund gelegt.

### 2.2.3.3 Messung der Signalintensität und des Signalintensitätsquotienten

Die Messungen der SI wurden mit einer am MR-Tomographen implementierten Software Numaris VB 31 B von Siemens durchgeführt.

Eine ROI wurde manuell mit einer standardisierten Größe von  $0,1 \text{ cm}^2$  in den Sektor des Herzmuskels positioniert, mit jeweils der höchsten und der niedrigsten SI. Die Werte der SI wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung von der Software ermittelt, dies entspricht dem relativen Wert. Die jeweiligen SI-Werte einer Schicht wurden mit dem relativen SI-Wert von der  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Probe ins Verhältnis gesetzt, um

Veränderungen bei den Messungen der einzelnen Schichten eines Herzens auszugleichen. Dabei erhält man den absoluten Signalintensitätsquotienten (=SI-Q). Dies ist die Korrektur für die verschiedenen Herzen und der Spulenausleuchtung.

Formel zur Errechnung des Signalintensitäts-Quotienten:

$$SI - Quotient = \frac{SI(Myokard)}{SI(NaCl\_relativerWert)}$$

#### 2.2.3.4 Einteilung des I/R-Schadens anhand der SI-Q

Ausgehend von der Kontrollgruppe wurde anhand der SI-Q und den histologischen Veränderungen eine Einteilung in vier Schadensstufen vorgenommen. Die Einteilung der Stufen erfolgte in gleichen Intervallen.

Für die jeweilige Gradeinteilung wurden der Mittelwert und die Standardabweichung der SI-Q aller Sektoren ermittelt.

Die höchsten SI-Q wiesen Werte größer gleich 0,426 auf, die hohen SI-Q lagen im Bereich zwischen 0,425 - 0,351. Die niedrigen SI-Q lagen im Bereich zwischen 0,350 - 0,276 und die Werte kleiner gleich 0,275 im niedrigsten Bereich.

*Tabelle 05: Zahlenbereiche für die SI-Q von der T2-gewichteten Messung*

<b>Niedrigster SI-Q Grad 0</b>	<b>Niedriger SI-Q Grad I</b>	<b>Hoher SI-Q Grad II</b>	<b>Höchster SI-Q Grad III</b>
≤ 0,275	0,276 - 0,350	0,351 - 0,425	≥ 0,426

### **2.2.3.5 Datenspeicherung**

Die gemessenen und ausgewerteten Daten wurden auf laseroptischen Platten (*DC-502 A Pioneer*) gespeichert. Die ausgewerteten Daten wurden zusätzlich auf einen Laserfilm von der Firma Du Pont mit einer Empfindlichkeit von 400 abfotografiert.

## **2.3 Pathohistologie**

Die histologischen Ergebnisse und Auswertungen wurden in Zusammenarbeit mit PD Dr. Ulrich Vogel, Pathologisches Institut der Universität Tübingen, erstellt.

### **2.3.1 Histologische Verfahren**

Zu den histologischen Verfahren in dieser Arbeit zählen die Makroskopie und Lichtmikroskopie.

### **2.3.2 Histologische Bearbeitung und Untersuchung**

Das Herzmuskelgewebe wurde für die histologische, feingewebliche Untersuchung präpariert, aufgearbeitet und fixiert.

- Nach der MRT-Messung wurde das Herz als erstes auf Veränderungen in der Konsistenz, auf hämorrhagische Infarzierungen und auf externe Fettdepots untersucht.
- Anschließend wurden die Herzen korrespondierend zur MRT-Bildgebung in 5 mm breite Kurzachsen Scheiben geschnitten.
- Jede Schicht des Herzens wurde einmal nativ und einmal eingetaucht in 0,9% Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-Lösung, makroskopisch betrachtet und per Video aufgenommen. So sind retrospektive Aussagen über die makroskopische Lage einer Ödemzone möglich.
- Im folgenden wurden die Scheiben entlang der Sektoreneinteilung geschnitten, zu histologischen Schnitten aufgearbeitet, dann mit Hämatoxyllin-Eosin und Masson-Tri-Chrome Methode gefärbt und lichtmikroskopisch untersucht.

### **2.3.3 Histologische Auswertung**

Die Lichtmikroskopischen Schnitte wurden für alle Sektoren und alle Schichten jedes Herzens angefertigt. Jede Schicht wurde auf Zellschädigungen untersucht, wie z.B. Zellhydrops, interstitielles Ödem und Kontraktionsbandschäden.

Der Wassergehalt im Rahmen des interstitiellen Ödems wurde anhand von Trockengewichtsbestimmungen gemessen und mit den mikroskopischen Schnitten verglichen.

KBN wurden von allen Herzen, ohne jede Gruppenzugehörigkeit, der Menge nach semiquantitativ beurteilt und in das histologische Grading eingeordnet. Jeder mikroskopische Schnitt und jedes makroskopische Bild wurde mit den korrespondierenden Schichten und Sektoren der MRT-Bilder verglichen.

Der unterschiedliche Faserverlauf der inneren und äußeren Herzmuskelschicht kann Artefakte verursachen. Um dies nicht mit in die optische Auswertung mit einfließen zu lassen, wurden sie mit den Kontrollherzen verglichen, die makroskopisch ein normales Bild boten.

#### **2.3.3.1 Histologisches Grading (lichtmikroskopisch)**

Die regionale Gewebeschädigung wurde in vier Schweregrade eingeteilt. Die Myokardschädigung wird durch die Gewebekonsistenz, Zellhydropie, Ödem und KBN beschrieben. Durch diese Einteilung kann man korrespondierende Vergleiche zwischen MRT, Makroskopie und Lichtmikroskopie erreichen.

Bei Grad 0 weist das Myokard keine Schädigung auf. Die maximale Schädigung entspricht Grad III.

Tabelle 06: Histologisches Grading

	Gewebe- konsistenz	Zellhydropie	Ödem	KBN
Grad 0	weich	kein Hinweis	kein Hinweis	keine
Grad I	weich	vereinzelt	Zeichen eines interst. Ödems	vereinzelt
Grad II	weich	regelmäßig	interst. Ödem vorhanden	einige, teils ausgeprägte
Grad III	weich	ausgeprägt	ausgeprägte Ödembereiche	viele, großflächig verbreitet

## 2.4 Statistische Methoden

Die SI-Q wurden für jede Schicht eines Herzens und für jedes Herz einer Gruppe als Mittelwert mit der Standardabweichung dargestellt. Für die Vergleiche zweier Stichproben wurden Mittelwertdifferenzen von unabhängigen Stichproben angewandt. Dies erfolgte mit dem Student t-Test. Werte mit  $p < 0,05$  wurden als signifikant betrachtet. Der Vergleich zwischen T1- und T2-Messungen erfolgt anhand linearer Regressionsanalysen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Auswertung der Funktionsparameter**

Die Funktionswerte der Herzen vom non-beating-heart Modell und der in situ Kardioplegie wurden anhand der systolischen linksventrikulären Ventrikelfunktion und des Blutfusses ausgewertet.

Insgesamt wurden an 44 Herzen ein I/R-Versuch durchgeführt. Zur Auswertung wurden nur 26 Herzen zugelassen. Die restlichen 18 Herzen wurden wegen Unregelmäßigkeiten des Myokards und der Auswahlkriterien, wie in Material und Methoden beschrieben, nicht in die statistische Bewertung aufgenommen. Dies erfolgte um Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden.

##### **3.1.1 Herzen im Vergleich der systolischen Ventrikelfunktion**

###### **Gruppe S**

Elf von 26 Herzen der Gruppe S wurden ausgewertet. Die Aufteilung der Gruppe S erfolgte anhand der Funktionsparameter in Herzen mit gutem systolischen Ventrikeldruck und mit keinem messbaren oder nur geringen systolischen Ventrikeldruck.

*Die Aufteilung der SI-Q wird in Tabelle 07 im Anhang dargestellt.*

###### S6, S10, S11, S12 und S18:

- kein messbarer oder nur geringer systolischer Ventrikeldruck
- maximaler SI-Q: 0,584
- minimaler SI-Q: 0,195
- Mittelwert der SI-Q: 0,304; entspricht Grad I mittleres Drittel

###### S3, S4, S5, S15, S16 und S20:

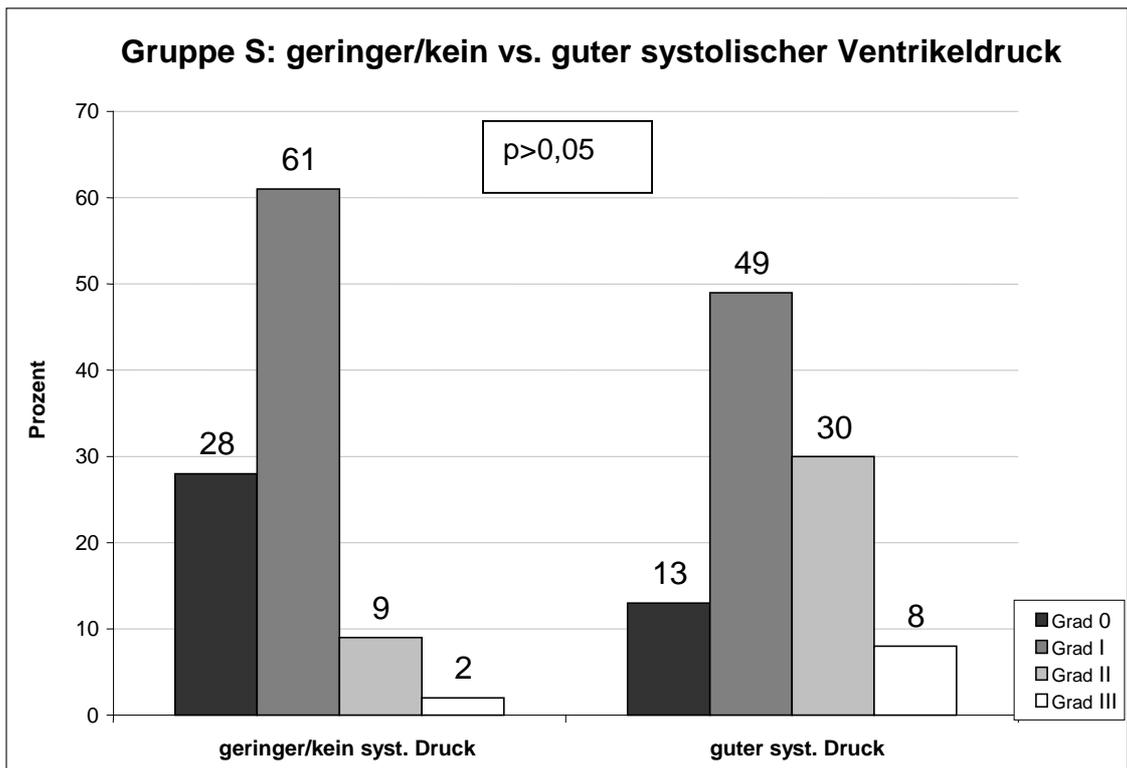
- guter systolischer Ventrikeldruck
- maximaler SI-Q: 0,498

- minimaler SI-Q: 0,224
- Mittelwert SI-Q: 0,341; entspricht Grad I oberes Drittel
- Mittelwert systolischer Ventrikeldruck: 35,8 mmHg

Die Druckverläufe werden im Diagramm 02 im Anhang dargestellt.

Im Diagramm 03 wird die prozentuale Verteilung der SI-Q von Grad 0 bis Grad III für die Herzen der Gruppe S mit geringem oder keinem messbaren systolischen Ventrikeldruck vs. gutem systolischen Ventrikeldruck dargestellt.

Diagramm 03: Prozentuale Verteilung der SI-Q in die verschiedene Grade von der Gruppe S



## **Gruppe M**

Zehn von Dreizehn Herzen der Gruppe M wurden ausgewertet. Die Aufteilung der Gruppe M erfolgte anhand der Funktionsparameter in Herzen mit gutem systolischen Ventrikeldruck und Herzen mit keinem messbaren oder nur geringen systolischen Ventrikeldruck.

*Die Aufteilung der SI-Q wird in Tabelle 08 im Anhang dargestellt.*

### M6 und M19:

- kein messbarer oder nur geringer systolischer Ventrikeldruck
- maximaler SI-Q: 0,398
- minimaler SI-Q: 0,257
- Mittelwert der SI-Q: 0,315; entspricht Grad I mittleres Drittel

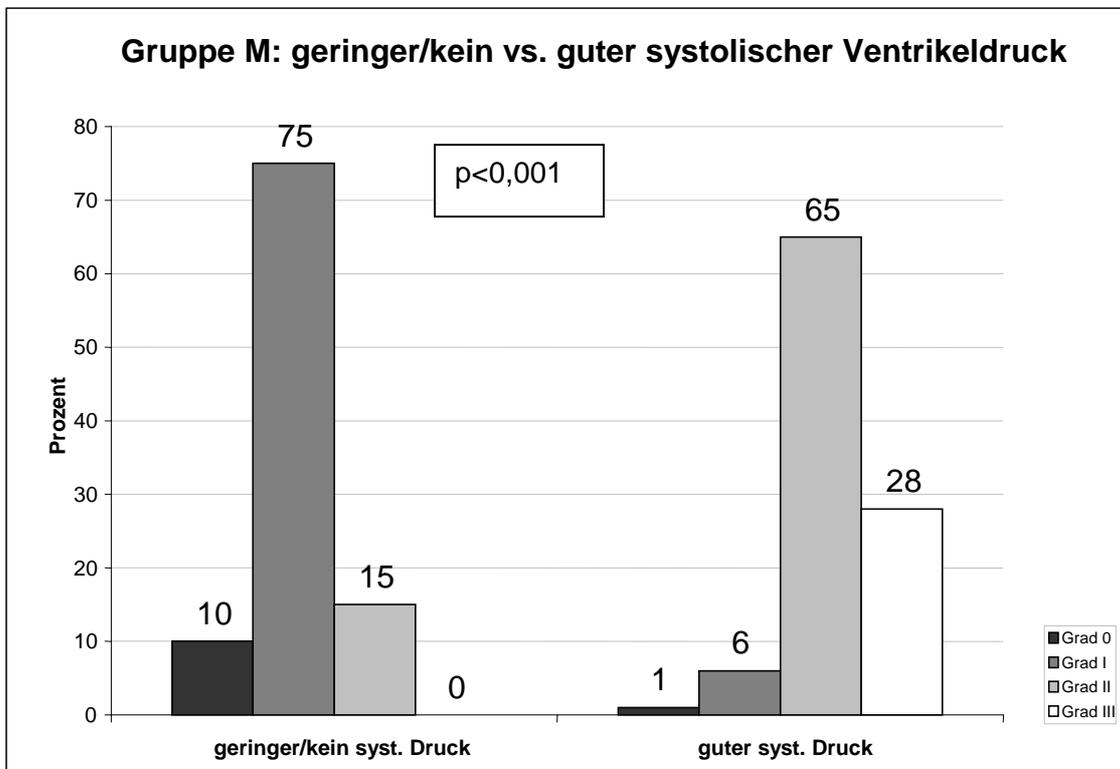
### M5, M7, M8, M9, M10, M11, M13 und M17:

- guter systolischer Ventrikeldruck
- maximaler SI-Q: 0,619
- minimaler SI-Q: 0,199
- Mittelwert der SI-Q: 0,405; entspricht Grad II oberes Drittel
- Mittelwert systolischer Ventrikeldruck: 78 mmHg

*Die Druckverläufe werden im Diagramm 04 im Anhang dargestellt.*

Im Diagramm 05 wird die prozentuale Verteilung der SI-Q von Grad 0 bis Grad III für die Herzen der Gruppe M mit geringem oder keinem messbaren systolischen Ventrikeldruck vs. gutem systolischen Ventrikeldruck dargestellt.

Diagramm 05: Prozentuale Verteilung der SI-Q in die verschiedene Grade von der Gruppe M



### Gruppe R

Alle Fünf Herzen der Gruppe R wurden ausgewertet bei guter systolischer Ventrikelfunktion

Die Aufteilung der SI-Q wird in Tabelle 09 im Anhang dargestellt.

R1, R2, R3, R4 und R5:

- guter systolischer Ventrikeldruck
- maximaler SI-Q: 0,451
- minimaler SI-Q: 0,215
- Mittelwert der SI-Q: 0,329; entspricht Grad I oberes Drittel
- Mittelwert systolischer Ventrikeldruck: 33,5 mmHg

Die Druckverläufe werden im Diagramm 06 im Anhang dargestellt.



Herzen der Gruppe M mit gutem systolischem Ventrikeldruck zeigten mit  $p < 0,001$  signifikant höhere SI-Q vs. Herzen der Gruppe M mit geringem oder keinem messbaren systolischem Ventrikeldruck.

Ein größerer systolischer Ventrikeldruck bewirkt eine bessere Reperfusion im ischämisch vorgeschädigten Herzen, mit der Folge einer größeren myokardialen Schädigung, die sich durch höhere SI-Q darstellt.

Herzen der Gruppe M haben, bei einem guten systolischem Ventrikeldruck, mit  $p < 0,001$  signifikant höhere SI-Q als die Herzen der Gruppe S. Die kleineren Herzen der Gruppe M können aufgrund der geringeren Myokardbreite besser und schneller mit Blut reperfundiert werden, somit kann in den ischämisch vorgeschädigten Herzen ein größerer Reperfusionsschaden, mit höheren SI-Q, entstehen.

### **3.1.2 Herzen im Vergleich der Blutreperfusion**

#### **Gruppe S**

Elf von 26 Herzen der Gruppe S wurden ausgewertet. Die Aufteilung der Gruppe S erfolgte anhand der Funktionsparameter in Herzen mit guter Blutreperfusion, geringe Blutreperfusion und Herzen mit keiner messbaren Blutreperfusion.

*Die Aufteilung der SI-Q wird in Tabelle 10 im Anhang dargestellt.*

#### S6 und S18:

- Keine messbare Blutreperfusion
- maximaler SI-Q: 0,371
- minimaler SI-Q: 0,195
- Mittelwert der SI-Q: 0,295; entspricht Grad I unteres Drittel

S10, S11 und S12:

- geringe Blutreperfusion
- maximaler SI-Q: 0,584
- minimaler SI-Q: 0,213
- Mittelwert der SI-Q: 0,308; entspricht Grad I mittleres Drittel

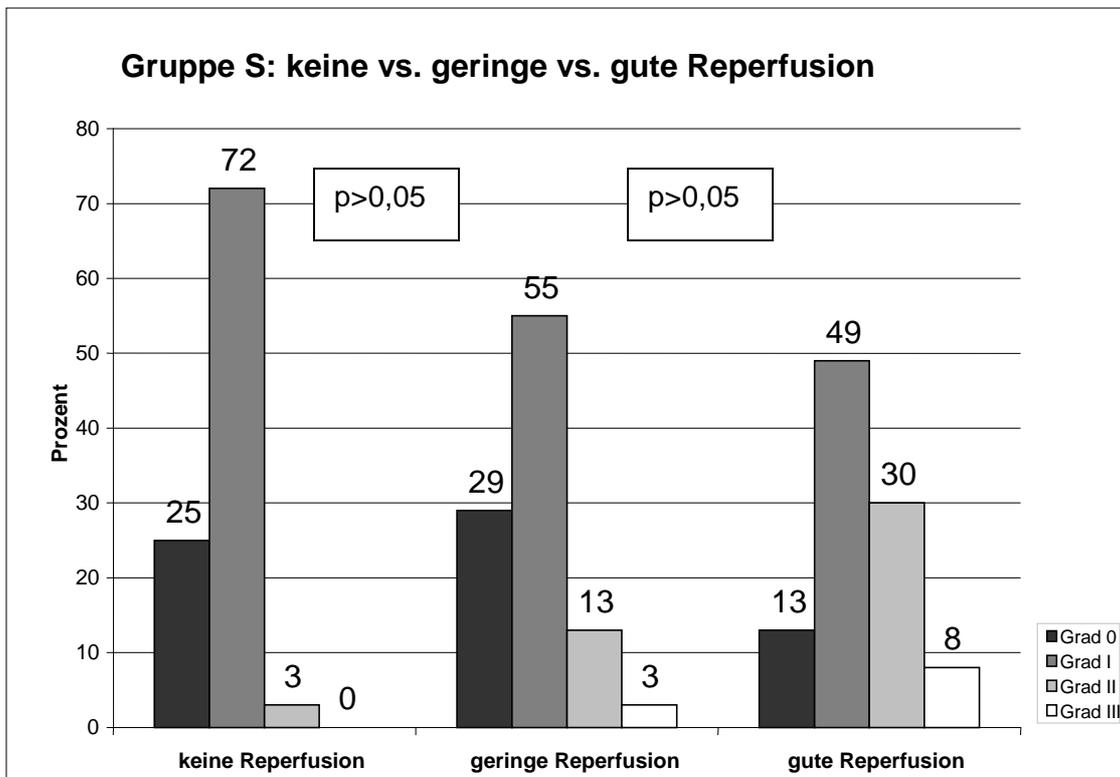
S3, S4, S5, S15, S16 und S20:

- gute systolische Blutreperfusion
- maximaler SI-Q: 0,498
- minimaler SI-Q: 0,224
- Mittelwert SI-Q: 0,341; entspricht Grad I oberes Drittel
- Mittelwert koronare Flussrate: 2,44 ml/min/gTrockengewicht

*Die Flussverläufe werden im Diagramm 08 im Anhang dargestellt.*

Im Diagramm 09 wird die prozentuale Verteilung der SI-Q von Grad 0 bis Grad III für die Herzen der Gruppe S mit keiner vs. geringer vs. guter Reperfusion dargestellt.

Diagramm 09: Prozentuale Verteilung der SI-Q in die verschiedene Grade von der Gruppe S



### Gruppe M

Zehn von Dreizehn Herzen der Gruppe M wurden ausgewertet. Die Aufteilung der Gruppe M erfolgte anhand der Funktionsparameter in Herzen mit guter Blutreperfusion und Herzen mit keiner messbaren oder nur geringen Blutreperfusion.

Die Aufteilung der SI-Q wird in Tabelle 08 im Anhang dargestellt.

#### M6 und M19:

- keine messbare oder nur geringe Blutreperfusion
- maximaler SI-Q: 0,398
- minimaler SI-Q: 0,257
- Mittelwert der SI-Q: 0,315; entspricht Grad I mittleres Drittel

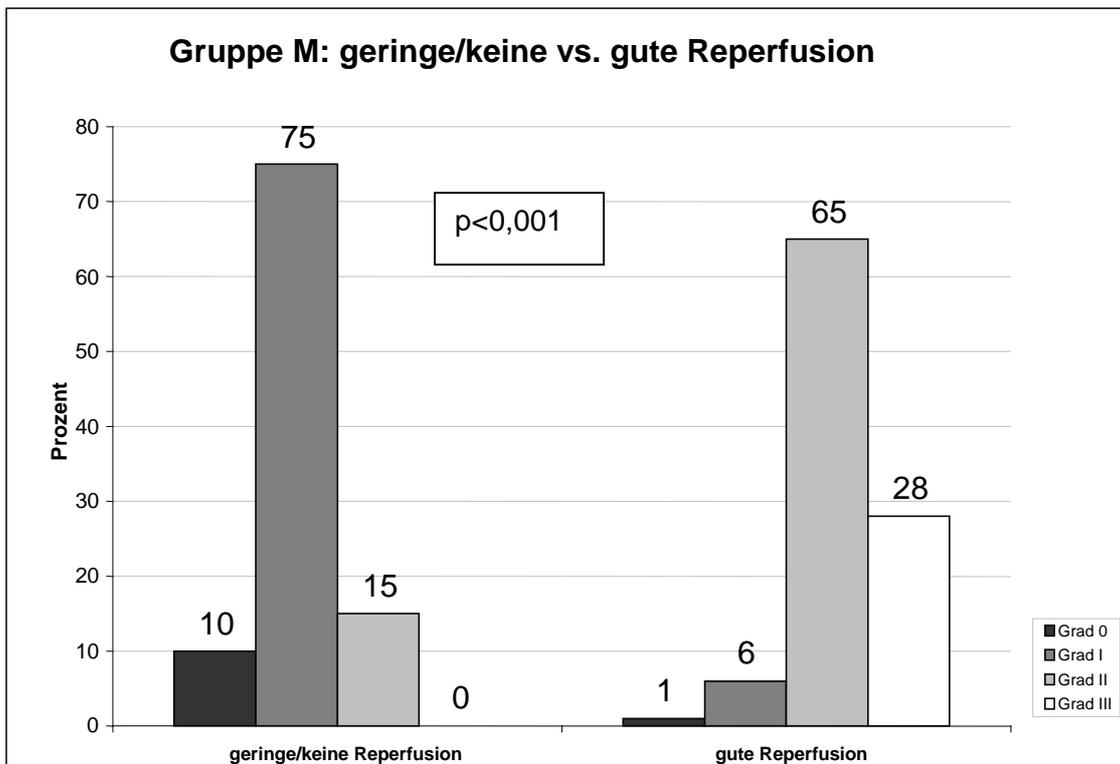
M5, M7, M8, M9, M10, M11, M13 und M17:

- gute systolische Blutreperfusion
- maximaler SI-Q: 0,619
- minimaler SI-Q: 0,199
- Mittelwert der SI-Q: 0,405; entspricht Grad II oberes Drittel
- Mittelwert koronare Flussrate: 7,09 ml/min/gTrockengewicht

*Die Flussverläufe werden im Diagramm 10 im Anhang dargestellt.*

Im Diagramm 11 wird die prozentuale Verteilung der SI-Q von Grad 0 bis Grad III für die Herzen der Gruppe M mit geringer oder keiner messbaren Reperfusion vs. guter Reperfusion dargestellt.

*Diagramm 11: Prozentuale Verteilung der SI-Q in die verschiedene Grade von der Gruppe M*



## **Gruppe R**

Alle Fünf Herzen der Gruppe R wurden ausgewertet bei guter Blut-reperfusion.

*Die Aufteilung der SI-Q wird in Tabelle 09 im Anhang dargestellt.*

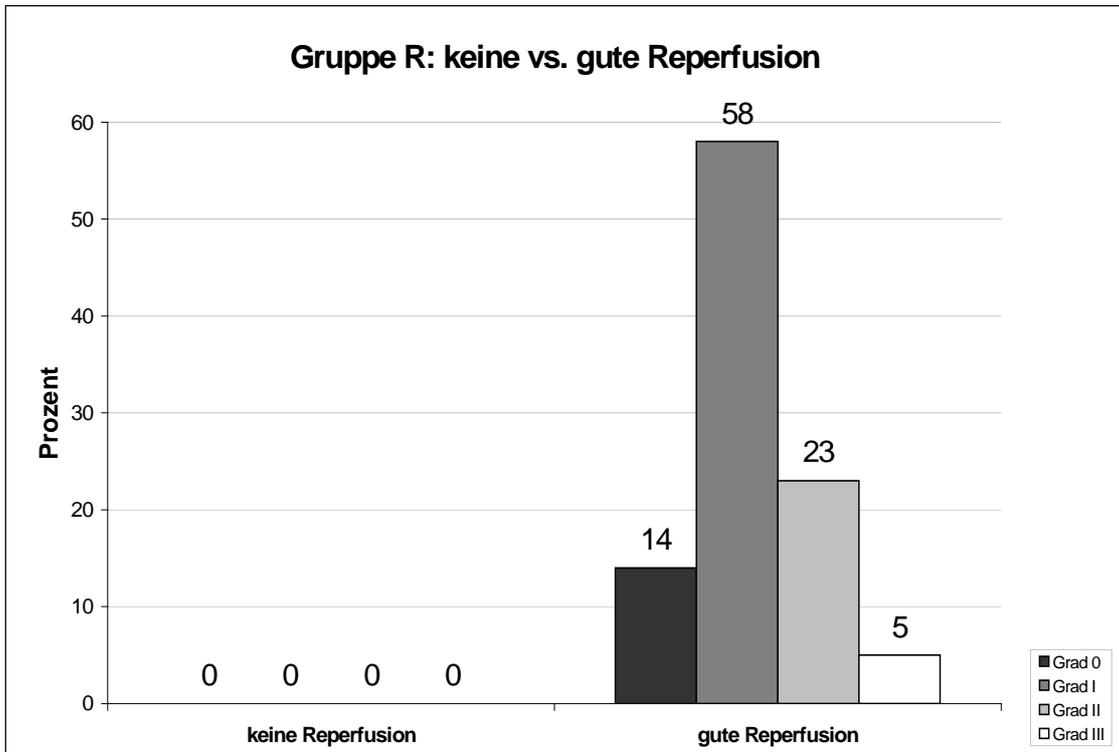
### R1, R2, R3, R4 und R5:

- gute Blutreperfusion
- maximaler SI-Q: 0,451
- minimaler SI-Q: 0,215
- Mittelwert der SI-Q: 0,329; entspricht Grad I oberes Drittel
- Mittelwert koronare Flussrate: 2,18 ml/min/gTrockengewicht

*Die Flussverläufe werden im Diagramm 12 im Anhang dargestellt.*

Im Diagramm 13 wird die prozentuale Verteilung der SI-Q von Grad 0 bis Grad III für die Herzen der Gruppe R mit guter Reperfusion dargestellt.

Diagramm 13: Prozentuale Verteilung der SI-Q in die verschiedene Grade von der Gruppe R



Darstellung der Reperfusion:

Beim Kontrastmittelversuch am Schweineherzmodell zeigte sich auf den Schnittbildern die vermehrte Verteilung von Gd-DTPA in den epikardialen Myokardschichten. Aus der Kontrastmittelverteilung lässt sich schließen, dass die Reperfusion im Bereich des rechten Ventrikels und in den epikardialen Schichten des linken Ventrikels deutlich besser war als endokardial. Die Ergebnisse zeigen, dass erhöhte SI-Q und ein größerer Myokardschaden nach einer guten Reperfusion nachweisbar sind. Die Ödementstehung, die sich durch erhöhte SI-Q zeigt, ist ein Effekt des myokardialen Zellschadens, der durch die Ischämie und Reperfusion entsteht. Bei der Auswertung der MR-Tomogramme können durch die SI-Messungen Informationen über das Ausmaß einer Myokardschädigung gewonnen werden.

### Reperfusionserfolg:

Der Reperfusionserfolg wird durch die Höhe der SI-Q dargestellt:

Gute Reperfusion	⇒	hohe SI-Q (überwiegend Grad I-III)
Keine messbare / geringe Reperfusion	⇒	geringe SI-Q (überwiegend Grad 0-I)

Gut reperfundierte Herzen der Gruppe S zeigen höhere SI-Q vs. den Herzen der Gruppe S die nur gering reperfundierte wurden, mit  $p=0,305$  nicht signifikant und mit  $p=0,303$  nicht signifikant vs. den Herzen bei denen keine messbare Reperfusion stattgefunden hat.

Die Herzen der Gruppe M mit einer guten Reperfusion zeigten mit  $p<0,001$  signifikant höhere SI-Q vs. den Herzen der Gruppe M mit einer geringen oder nicht messbaren Reperfusion auf.

Die Höhe des Reperflußes ist auch vom systolischen Ventrikeldruck abhängig. Ein hoher Ventrikeldruck bewirkt auch eine bessere Reperfusion, was sich durch höhere SI-Q zeigt.

Der Verlauf des Flow der Gruppe S zeigt im großen und ganzen eher einen linearen Fluss im Vergleich des Verlaufes des Flow der Gruppe M mit eher ansteigender Flussrate. Bei guter Flussrate lag der Mittelwert der SI-Q der Gruppe M vs. der Gruppe S mit  $p<0,001$  signifikant höher.

### **3.1.3 Thrombosen in Koronargefäßen nach einer hypoxischen Phase bei Perfusion mit PFC**

Während der Perfusion mit PFC wiesen drei von acht Herzen der Gruppe M, nach einer ischämischen Phase, eine hochgradige Abnahme des Koronarflusses auf. Von diesen drei Herzen wurden zwei kernspintomographisch und histologisch untersucht. In beiden Herzen ließ sich thrombotisches Material in den Koronararterienästen und Kapillaren nachweisen.

Diese Herzen M18 und M19 zeigten am Langendorff-Modell keinen wesentlichen systolischen Ventrikeldruck, es erfolgte auch keine wesentliche Reperfusion. Es existieren somit auch keine Funktionsparameter. Die SI-Q lagen bei M18 im Mittel bei 0,374, Grad II im unteren Drittel und bei M19 bei 0,284, Grad I im unteren Drittel entsprechend.

Das Herz M18 zeigt bei der Auswertung etwas höhere SI-Q als das Herz M19. Hier könnte vermutet werden, das M18 nach der ischämischen Phase kurzzeitig reperfundiert wurde und ein Reperfusionsschaden entstanden ist. Aufgrund der fehlenden Funktionsparameter ist dies aber nicht nachweisbar.

Die beiden Herzen zeigen aber deutlich geringere SI-Q und einen geringeren histologischen Myokardschaden als die Herzen, die keine Thrombosierung der Koronargefäße aufwiesen und somit besser reperfundiert wurden.

Die Herzen ohne nachweisbare Thrombosen hatten mit  $p=0,031$  signifikant höhere SI-Q als die Herzen mit Thrombosen.

#### **3.1.4 Kontrollherzen**

##### **Gruppe K**

Vier Herzen der Gruppe K wurden nicht reperfundiert, sie dienten als Kontrollgruppe.

## **3.2 Magnet-Resonanz-Tomographie**

### **3.2.1 Anzahl der ROI in der T2 gewichteten Messung**

Durch die ROI-Einzeichnungen in der T2 gewichteten Messung erhält man die SI des Myokards in den gemessenen Bereichen. In jeder Myokardschicht wurden in den rechten und linken Ventrikel insgesamt 22 ROI positioniert. Die gesamte ROI-Anzahl aller Herzen beträgt 2200. Bei den zehn zur Auswertung verwendeten Herzen der Gruppe M hat man 32 Schichten gewonnen, dies entspricht 704 ROI. Elf Herzen der Gruppe S ergaben 814 ROI, fünf Herzen der Gruppe R ergaben 352 ROI und vier Herzen der Gruppe K ergaben 330 ROI.

### **3.2.2 Ergebnisse der Signalintensitätsmessung**

Die Bereiche mit den höchsten SI-Q (Grad III) stellten sich als die hellsten Regionen im kernspintomographischen Bild dar. Die hellen Stellen entsprechen hohen SI-Q (Grad II). Die dunkleren Bereiche ergaben niedrigere SI-Q (Grad I) und die dunkelsten Regionen die niedrigsten SI-Q (Grad 0).

Die Herzmodelle wurden auf folgende Faktoren untersucht:

#### **3.2.2.1 Unterschiede der SI-Q zwischen den Schweineherzmodellen**

##### SI-Q Verteilung der einzelnen Herzen je Schweineherzmodell

Die Verteilung der SI-Q der einzelnen Herzen und Schichten erfolgte in die jeweiligen Sektoren und sind in den Tabellen 07/08/09/10 (siehe Anhang) je Modell dargestellt.

##### Prozentuale Aufteilung der SI-Q aller Herzen

**Gruppe M:** 23% der SI-Q lagen im höchsten Bereich, 56% im hohen, 19% im niedrigen und 2% im niedrigsten SI-Q Bereich. Der Hauptbereich liegt zwischen Grad I-III.

**Gruppe S:** 5% der SI-Q lagen im höchsten Bereich, 20% im hohen, 55% im niedrigen und 20 % im niedrigsten SI-Q Bereich. Der Hauptbereich liegt zwischen Grad 0-II.

**Gruppe R:** 5% der SI-Q lagen im höchsten Bereich, 23% im hohen, 58% im niedrigen und 14% im niedrigsten SI-Q Bereich. Der Hauptbereich liegt zwischen Grad 0-II.

**Gruppe K:** 0% der SI-Q lagen im höchsten Bereich, 0% im hohen, 1% im niedrigen und 99% im niedrigsten SI-Q Bereich. Der Hauptbereich liegt bei Grad 0.

*Tabelle 11: Prozentuale Verteilung der SI-Q (T2)*

	Niedrigster SI-Q Bereich Grad 0	Niedriger SI-Q Bereich Grad I	Hoher SI-Q Bereich Grad II	Höchster SI-Q Bereich Grad III
<b>Gruppe M</b>	2%	19%	56%	23%
<b>Gruppe S</b>	20%	55%	20%	5%
<b>Gruppe R</b>	14%	58%	23%	5%
<b>Gruppe K</b>	99%	1%	0%	0%

*Tabelle 12: Signifikanzniveauprüfung der unterschiedlichen Verteilung der SI-Q zwischen den Herzmodellen*

t-Test	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III
<b>M vs. S</b>	0,009	0,005	0,007	0,004
<b>M vs. R</b>	0,024	0,024	0,068	0,046
<b>M vs. K</b>	< 0,001	0,271		
<b>S vs. R</b>	0,450	0,934	0,818	0,978
<b>S vs. K</b>	< 0,001	< 0,001		
<b>R vs. K</b>	< 0,001	< 0,001		

Die Gruppe K zeigt bei Grad 0 im Vergleich zu den anderen Modellen, mit jeweils  $p < 0,001$  im Bereich der Gruppe S, M, und R, eine deutliche Signifikanz auf. Die Kontrollgruppe weist in diesem Bereich auch die größte Anzahl von SI-Q auf.

Beim Versuchsmodell der Gruppe M zeigt sich in allen Gradbereichen eine signifikant größere Anzahl von SI-Q und ein größerer Myokardschaden vs. der Gruppe S, aber nicht signifikant vs. der Gruppe R.

Die Verteilung der SI-Q von der Gruppe S vs. der Gruppe R sind sehr ähnlich und zeigen keine Signifikanz.

#### Einteilung der SI-Q aller Herzen anhand des Ödemgrades

Die nicht reperfundierten Herzen der Gruppe K wiesen keine histologischen Veränderungen der Kardiomyozyten auf. Es waren deshalb hier nur SI-Q überwiegend von Grad 0 und sehr gering von Grad I nachweisbar.

*Tabelle 13: Einteilung der SI-Q (T2) anhand des Ödemgrades der jeweiligen Gruppe als Mittelwert mit Standardabweichung  
\* Für die Kontrollherzen gibt es keine SI-Q für den Grad II und III*

	<b>Kein wesentl. Ödem Grad 0</b>	<b>Schwaches Ödem Grad I</b>	<b>Mäßiges Ödem Grad II</b>	<b>Starkes Ödem Grad III</b>
<b>Gruppe S</b>	<b>0,254 +/- 0,02</b>	<b>0,310 +/- 0,02</b>	<b>0,380 +/- 0,02</b>	<b>0,470 +/- 0,04</b>
<b>Gruppe M</b>	<b>0,251 +/- 0,03</b>	<b>0,318 +/- 0,02</b>	<b>0,390 +/- 0,03</b>	<b>0,457 +/- 0,03</b>
<b>Gruppe R</b>	<b>0,256 +/- 0,02</b>	<b>0,322 +/- 0,02</b>	<b>0,385 +/- 0,02</b>	<b>0,441 +/- 0,01</b>
<b>Gruppe K</b>	<b>0,224</b>	<b>0,277</b>	*	*

Die SI-Q aller Gruppen zeigten beim histologischen Grading jeweils einen signifikanten SI-Q Unterschied zwischen Grad 0 zu Grad III mit  $p < 0,001$ , zu Grad II mit  $p < 0,001$  und zu Grad I mit  $p = 0,003$ .

Zu Grad I besteht jeweils auch ein signifikanter SI-Q Unterschied mit  $p < 0,001$  zu Grad III und  $p = 0,001$  zu Grad II.

Ein signifikanter SI-Q Unterschied besteht zwischen Grad III und Grad II mit  $p = 0,001$ .

### 3.2.2.2 Anzahl maximaler SI-Q (T2) pro Herz von der Gruppe S, M, R: rechter vs. linker Ventrikel

Es wurde die Verteilung der maximalen SI-Q von Gruppe S, M u. R zwischen dem linken und rechten Ventrikel untersucht.

*Tabelle 14: Anzahl der maximalen SI-Q der Gruppe S, M und R in Bezug zum linken und rechten Ventrikel, sowie der Sektoren*

	linker Ventrikel				rechter Ventrikel	
	Sektor I	Sektor II	Sektor III	Sektor IV	Sektor V	Sektor VI
Summe Sektor	13	11	16	15	23	18

Die maximalen SI-Q (Grad III) der Herzen von Gruppe S, M, und R sind im rechten Ventrikel mit  $p = 0,040$  signifikant häufiger als im linken Ventrikel zu verzeichnen. Die Reperfusion im rechten Ventrikel und linksventrikulär in septumnähe ist aufgrund der geringeren Myokardwanddicke deutlich besser. Als Folge tritt in diesen Bereichen eine größere Myokardschädigung auf, die sich durch höhere SI-Q aufzeigt.

### 3.2.2.3 Verteilung des jeweils höheren SI-Q (T2) innerhalb eines Sektors des linken Ventrikels der Gruppe S, M, R: epikardial vs. endokardial

Im linken Ventrikel wurden die Sektoren jeweils in eine epikardiale und eine endokardiale Schicht aufgeteilt. Die Verteilung der jeweils höheren SI-Q der Gruppe S und M pro Sektor wurde in den folgenden Tabellen und Diagrammen dargestellt.

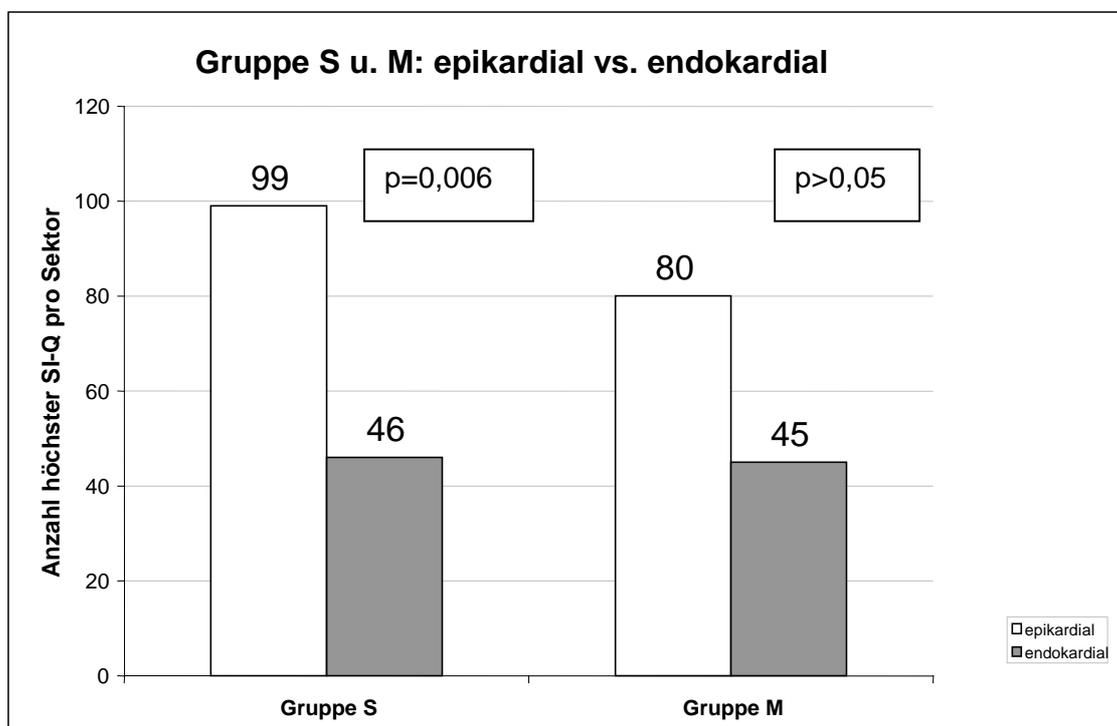
*Tabelle 15: Verteilung der SI-Q zwischen epikardial versus endokardial der Gruppe S*

Gruppe S	Sektor I	Sektor II	Sektor III	Sektor IV	Summe I - IV
epikardial	18	26	28	27	99
endokardial	18	11	9	8	46

*Tabelle 16: Verteilung der SI-Q zwischen epikardial versus endokardial der Gruppe M*

Gruppe M	Sektor I	Sektor II	Sektor III	Sektor IV	Summe I - IV
epikardial	12	17	23	28	80
endokardial	21	12	9	3	45

Diagramm 14: Verteilung der höchsten SI-Q von der Gruppe S und Gruppe M zwischen epikardial versus endokardial



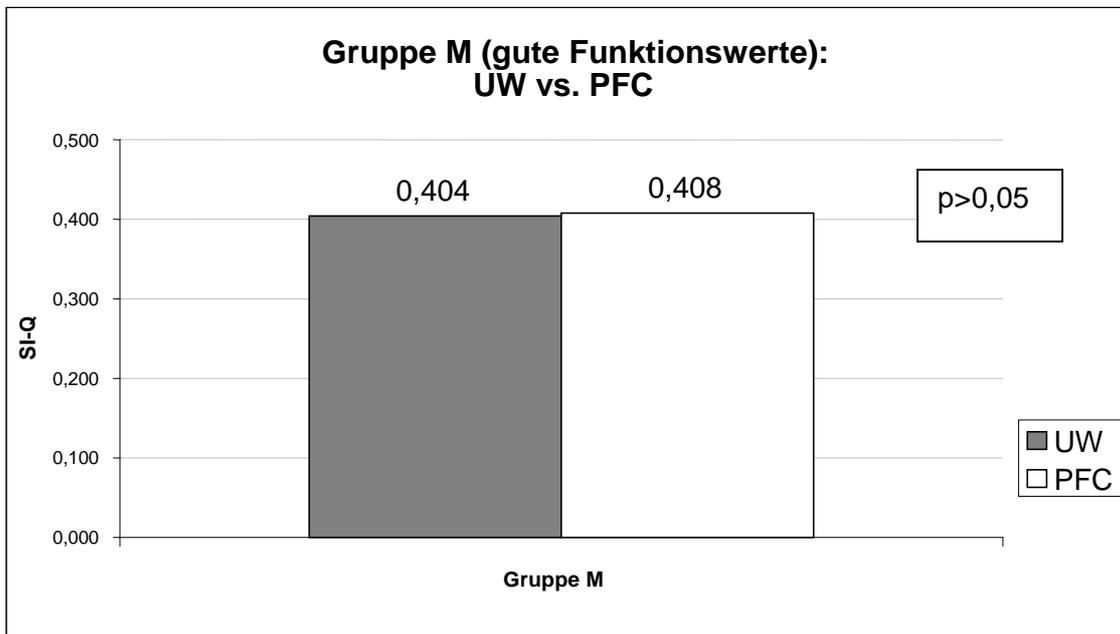
Die höchsten SI-Q der Gruppe S pro Sektor liegen mit  $p=0,006$  signifikant häufiger epikardial vs. endokardial. In der Gruppe M liegen die höchsten SI-Q häufiger epikardial vs. endokardial, aber mit  $p=0,138$  nicht signifikant. Im linken Ventrikel ist die Durchblutung in den epikardialen Schichten aufgrund der Eigenversorgung des Herzens durch die Koronargefäße, die von außen erfolgt und nach endokardial abnimmt, begünstigt.

#### 3.2.2.4 SI-Q (T2) der Gruppe S und M jeweils in Korrelation der Kardioplegielösungen UW-Solution und PFC-Lösung

Der Einfluss der Reperfusionslösung UW-Solution oder PFC-Lösung wurde jeweils innerhalb der Gruppe M und S, sowie zwischen beiden Gruppen pro Kardioplegielösung analysiert.

Bei der Gruppe M mit gutem systolischen Ventrikeldruck und gutem Flow sind die Kardioplegielösungen mit UW-Solution und PFC-Lösung weitgehend gleichmäßig über die Herzen verteilt. Mit  $p=0,736$  zeigt sich kein signifikanter SI-Q Unterschied zwischen UW und PFC bei der Gruppe M.

Diagramm 15: SI-Q der Gruppe M in Verteilung zwischen der Kardioplegielösung UW versus PFC



Die Herzen der Gruppe S die gute Funktionswerte aufwiesen sind alle mit UW-Solution kardioplegiert worden. Die Herzen mit geringeren oder schlechten Funktionswerten wurden teilweise mit UW-Solution oder PFC-Lösung kardioplegiert. Ob die Herzen wegen der Kardioplegielösung oder allgemein eine schlechtere Funktion aufwiesen ist bei der Gruppe S nicht sicher zu beurteilen. Ein Signifikanz-Vergleich der Gruppe S mit den Kardioplegielösungen sowie der Gruppe M ist somit nicht durchzuführen. Anhand der SI-Q ergibt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Kardioplegielösungen innerhalb einer Gruppe oder zwischen den Herzmodellen.

### **3.2.2.5 Vergleich der T1- und T2-gewichteten SI-Q**

Die T1-Messungen ergaben im Schnittbild des Myokards zum Großteil intermediäre SI-Q, Grad I und II entsprechend. Im Vergleich zur T2-gewichteten Messung war nur wenig Kontrast vorhanden. Zum Vergleich der T1- und T2-gewichteten SI-Q wurden die ROI vom T2-Bild korrespondieren im T1-Bild platziert. Für alle Herzmodelle gab es keine gute Korrelation zwischen den SI-Q von T2 und T1.

### **3.2.2.6 Entstehen Veränderungen der SI-Q innerhalb eines Herzens während der MRT-Messung?**

Die Signalintensitäten der  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Probe wurden bei jeder Schicht eines Herzens kernspintomographisch ausgewertet. Die Werte zeigten in der Messabfolge von der Basis zum Apex einen geringen Abfall, dies trat bei den meisten Herzen, unabhängig von der Versuchsgruppe und unabhängig davon, ob es sich um eine T1- oder T2-Messung gehandelt hat, auf. Die SI des Myokards wurden mit denen der  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Probe abgeglichen, um auftretende Messschwankungen auszugleichen.

## **3.3 Pathohistologie**

### **Vergleich zwischen: MRT - Makroskopie – Mikroskopie**

#### **3.3.1 Makroskopie und Mikroskopie**

Bei der Betrachtung der nativen Schnitte waren vereinzelt kleinere Hämorrhagien verstreut, Nekroseherde waren makroskopischen nicht nachweisbar. Die Schnittflächen der Herzen die eine Myokardschädigung nach einem I/R-Versuch aufwiesen, stellten sich makroskopisch als helle Bereiche dar und lagen überwiegend subepikardial. Diese hellen Bereiche wurden von dunklen Regionen umgeben, die einem normalem vitalem Myokard entsprechen und sich makroskopisch durch eine rötlich-dunkelbraunen Farbe repräsentieren. Diese

hellen Stellen entsprachen lichtmikroskopisch einem Zellhydrops oder interstitiellem Ödem, als Zeichen einer ischämischen Schädigung. In diesen Bereichen wurden auch die meisten rupturierten Myozyten festgestellt. In diesem Zusammenhang ließen sich auch erstmals KBN nachweisen, die SI-Q lagen dabei im Bereich von Grad II und III. KBN lagen überwiegend in der subepikardialen Zone des Myokards. Die verschiedenen Herzen wurden lichtmikroskopisch mit den Kontrollherzen verglichen, die histologisch diesbezüglich ein unauffälliges Myokard aufwiesen.

### **3.3.2 Grading des Ischämie-Reperfusions-Schadens**

Ein Zusammenhang zwischen mikroskopischer Schädigung und kernspintomographischen Veränderungen im Myokard, nach einem I/R-Versuch, wurde wie folgt festgestellt:

- Hoher Wassergehalt stellt sich histologisch als Ödem dar, kernspintomographisch als hohe SI-Q (T2 gewichtet)
- KBN als Zeichen einer ausgeprägten Myokardschädigung, zeigt sich durch hohe SI-Q (T2 gewichtet)
- Niedrige SI-Q weisen histologisch keine wesentlichen Myokardveränderungen auf

Bei der Einteilung von den Herzen der Gruppe M, S, R und K wiesen die Bereiche mit dem größten interstitiellen Ödem und den meisten KBN die höchsten SI-Q auf. Die Werte lagen bei  $\geq 0,426$  und entsprechen dem Grad III der Schadenseinteilung. Die Myokardbereiche mit geringen SI-Q wiesen in absteigender Reihenfolge einen geringern Wassergehalt und geringere Zellschäden auf. Das histologische Erscheinungsbild zeigt Ähnlichkeiten zwischen Grad II mit SI-Q von  $0,425 - 0,351$  und Grad I mit SI-Q von  $0,350 - 0,276$  und stellt somit ein Übergangsstadium zwischen Grad 0 und III dar. Werte  $\leq 0,275$  wurden

dem Grad 0 zugeordnet und entsprechen einem normalen Myokard ohne eine wesentliche histologische Schädigung.

#### 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde an Schweineherzen globale I/R-Versuche durchgeführt. Der Versuchsaufbau am Langendorff-Modell hat sich hierfür sehr gut bewährt, wie sich auch in anderen Studien zeigte (20, 2, 81). Die Herzen vom non-beating-heart Modell (91) und dem Modell der in situ Kardioplegie entsprachen nach den I/R-Versuchen den pathologischen Bedingungen von transplantierten Organen.

Die MRT konnte reproduzierbar, anhand unterschiedlicher Signalintensitäten der T2 gewichteten Messung, zwischen vitalem und irreversibel geschädigtem Myokard unterscheiden. Dies konnte auch in weiteren tierexperimentellen (107, 108, 80, 101) und klinischen Studien (23, 25) nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der I/R-Versuche vom Tiermodell waren auf den Menschen übertragbar (14, 60, 33).

#### **Ist ein Rückschluss auf den Myokardzustand nach einem I/R-Schaden anhand von MRT-Messungen möglich? Gibt es Unterschiede innerhalb des Myokards?**

Während der Ischämie zeigt sich an den Myokard- und Endothelzellen eine Anzahl von biochemischen und strukturellen Veränderungen mit einer intrazellulären Azidose, Ansammlung von energiereichen Phosphaten und Defekten in der Membran der Zellen und der Mitochondrien mit Veränderung in der Zellvolumenregulation zwischen intra- u extrazellulärem Wasser. Während der Ischämie und der Reperfusion repräsentiert sich ein Ödem als ein wichtiger Mechanismus des Zellschadens (12, 13, 31).

Durch die MRT kann man zusätzlich zu den morphologischen auch funktionelle und metabolische Informationen gewinnen. Die Herzen wurden zur Ursachenabklärung histologisch aufgearbeitet und mit den Ergebnissen der MRT-Untersuchungen verglichen (87, 3). Die

quantitative Bestimmung der linksventrikulären Flussparameter mit der MRT zeigt deutlich signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit einem Klappendefekt (62).

Die höchsten SI-Q und die größeren histologisch nachweisbaren Myokardschäden der reperfundierten Herzen dieser Arbeit traten signifikant häufiger im **rechten** als im **linken** Ventrikel auf. Die bessere Reperfusion bei geringerer Myokardwanddicke rechts ist sehr wahrscheinlich die Ursache. Die Unterschiede in der Verbindung zwischen dem myokardialen Wassergehalt und dem Effekt auf die T2-gewichtete SI, zwischen dem rechten und linken Ventrikel, repräsentiert die unterschiedliche Art des Gewebes mit der Verteilung der Ödemflüssigkeit (8).

Im linken Ventrikel traten die höchsten SI-Q häufiger **epikardial** vs. **endokardial** auf. In der Gruppe S signifikant, in der Gruppe M nicht signifikant, wahrscheinlich aufgrund des geringeren Myokarddurchmessers und des besseren Reperfluens der Gruppe M. Auch KBN ließen sich vorwiegend epikardial nachweisen, als Zeichen einer größeren Myokardschädigung. Dies lässt sich durch eine bessere Reperfusion mit größerem epikardialen Blutfluss erklären. Da die Eigenversorgung der Herzen durch die Herzkranzgefäße von außen her erfolgt trifft auch dort mehr Sauerstoff auf ischämisch geschädigtes epikardiales Myokard. Endokardial sind die SI-Q und der Myokardschaden geringer, dem Grad 0 oder Grad I entsprechend, was auf einen geringeren Blutfluss zurückzuführen ist, der einen gewissen Schutz vor einem größerem I/R-Schaden bewirken kann. KBN sind in diesen Bereichen nicht nachweisbar. Reversibel geschädigte Myokardzellen können vor allem in den subepikardialen und mittleren Myokardschichten durch Reperfusion gerettet werden und dabei die Ausbildung eines transmuralen Infarkts beschränken (41). Der transmurale Gradientenfluss zeigt, dass die inneren Myokardschichten den geringeren Blutfluss und die äußeren Myokardschichten den meisten

Blutfluss erhalten (40). Vom Epikard bis zum Endokard zeigt sich eine Reduktion des Blutflusses von 17%, 16% und 33% in dem infarkt-umgebenden Gewebe (7). Ursache für eine Minderperfusion des Endokards kann auch ein im Epikard entstehendes Ödem sein, das die kleinen endokardialen Gefäße komprimiert. Dies ist aufgrund der größeren Myokardwanddicke fast nur im linken Ventrikel zu finden. Auch eine Thrombose der kleineren Gefäße könnte eine weitere Ursache für die Verschlechterung der Reperfusion sein.

### **Ist ein Ödem erkennbar und graduierbar durch die MR-Bildgebung mittels T1- und T2-Messung?**

Die **MRT** ist eine sensible Methode um normales von pathologisch veränderten Myokard zu unterscheiden. Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit stellt sich die Pathologie des Myokardödems durch eine Verlängerung der T2 Relaxationszeit und einem signifikanten Anstieg der T2 gewichteten SI dar, mit guter Korrelation zur histologischen Schädigung, dies wurde auch schon in früheren Studien beschrieben (3, 102, 32).

Ursache für ein I/R-Schaden ist eine Zunahme des totalen Wassergehalts und Veränderung der einzelnen Wasserkompartimente, die durch Zerstörung der Zell- oder auch der Gefäßmembran, entstehen und eine Änderung der Verhältnisse zwischen intra- und extrazellulärem Wasser bewirken. Die T2 gewichtete SI und der myokardiale Wassergehalt der einzelnen Myokardschichten korrelieren signifikant mit der Höhe des histologisch untersuchten interstitiellen Ödems (109, 78). Das Myokardödem spiegelt sich somit in der SI wieder (13), insbesondere nach der Reperfusion, eine Unterscheidung zwischen ischämisch und reperfundiertem Myokard ist somit möglich (31, 11, 42). Weitere Studien zeigen auch, dass die T2 gewichtete SI und Relaxationszeit vom postischämischen Myokard mit den Veränderungen von intra- und extrazellulärem Wasser korreliert (27, 84). Man kommt zu dem Schluss, dass man die MRT, besonders mit den

T2 gewichteten Spin-Echo-Sequenzen, für eine Quantifizierung des Myokardödems und zur Gradeinteilung, durch die regionalen SI-Q Unterschiede, verwenden kann. Diese Fähigkeit ist interessant im Rahmen von Herztransplantationen und beschreibt sogleich die re-perfundierte Myokardischämie (63).

Die SI stieg, bei den I/R-Versuchen mit einem erhöhten Wassergehalt, mit einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit und eine Verlängerung der T2-Relaxationszeit (32). Aus diesem Ergebnissen kann man schließen, dass es sich in diesen Regionen um Wasser handelt, was einem interstitiellen Ödem entspricht, und nicht um Einblutungen, da sonst auch die T1-Relaxationszeit verlängert wäre. Die Ergebnisse aller untersuchten Herzen zwischen der T1- und T2-Relaxationszeit in dieser Arbeit zeigten keine Signifikanz, histologisch war auch kein Blut nachweisbar.

Der geringe Abfall der SI-Q der Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-Probe lässt sich als eine Inhomogenität des **Magnetfelds** des Magnetresonanztomographen interpretieren. In der Mitte ist das Magnetfeld sehr homogen, zum Rand hin verliert es etwas an Homogenität. Diese Messschwankungen wurden durch die Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-Probe abgeglichen. Die SI-Q wurden zusätzlich noch im **Signal-Rauschverhältnis** abgeglichen, so dass alle Schichten und Herzen untereinander vergleichbar sind. Der hohe Gewebekontrast, das Signal-Rauschverhältnis und die räumliche Auflösung sind das wesentliche für die detaillierte Interpretation der einzelnen Bilder und liefert so die Qualität der MRT Untersuchung. Zusätzlich ermöglicht die Reproduzierbarkeit der Position von den einzelnen Schichten eine Vergleichbarkeit von anderen Patienten und ist notwendig für nachfolgende Studien.

## **Gibt es einen Unterschied zwischen reperfundierten und nicht-reperfundierten Herzen?**

**Reperfusion** kann im ischämischen Myokard sowohl einen schützenden als auch einen schädigenden Effekt hervorrufen (64, 58). Es ist möglich, dass einige Myokardzellen die Reperfusion überleben, andere werden irreversibel geschädigt, die Ursache ist bisher noch nicht sicher geklärt (40). Wird die Reperfusion schnell nach einem Gefäßverschluss hergestellt, so kann ein Infarkt eventuell verhindert werden, da meist nur eine geringe, reversible ischämische Myokardschädigung verursacht wurde. Man kann daraus schließen, dass die Myokardzellen dabei von der rechtzeitigen Sauerstoffzufuhr profitiert haben und mehr Myokardzellen diesen Reperfusionsschaden überlebt haben, als dass sie daran erlagen (24, 82). Präkonditionierung kann durch intermittierende Reperfusion während einer anhaltenden Ischämie, durch die Reduktion der ATP Verminderung und Auswaschung von Stoffwechselendprodukten, auch einen schützenden Effekt bewirken. Methoden, die den Beginn und das Ausmaß einer spontanen oder therapeutisch induzierten myokardialen Reperfusion im ischämisch geschädigten Myokard bewerten, sind notwendig für die Erfolgsaussichten und Führung von Patienten mit einem I/R-Schaden oder akuten Myokardinfarkt (66, 67, 53). Die Bewertung erfolgt über funktionelle, biochemische, makroskopische und histo-pathologische Veränderungen, und geben Aufschluss über den Gewebezustand (26). Es zeigt sich, dass das Ausmaß postischämischer Myokardveränderungen von der Dauer und Intensität der vorbestehenden Ischämie, des systolischen Ventrikeldrucks und der folgenden Reperfusion abhängig sind. Es lässt sich daraus folgern, dass der Reperfluationsfluss und der systolische Druck zwei voneinander abhängige Parameter sind und somit die Reperfusion und auch die Myokardschädigung beeinflussen können. Eine optimale Korrelation der Parameter kann sich in einer günstigen Myokardperfusion auswirken.

Der frühe Reperfusionsschaden entspricht einem Ödem und wird durch eine ischämische Schädigung der Gefäße verursacht, der späte Reperfusionsschaden durch ultrastrukturelle Veränderungen (109). Es wird nahegelegt, dass auch die Reperfusion selbst eine Myokardnekrose verursachen kann (12). Eine frühe Reperfusion bei einem arteriellen Gefäßverschluss ergibt ein geringeres Infarktausmaß als bei einem dauerhaften Verschluss (19). Im frühen T2 Bild, ca. 6-8 Tage, wird das Infarktareal eher überschätzt und zeigt meist auch den umgebenden reversiblen Schaden. Die MRT wird in der frühen Reperusionsphase häufiger angewendet, um das mögliche Potential der Rückbildung von Myokarddysfunktionen einzuschätzen. Im späten T2 Bild, nach ca. drei Wochen, zeigt sich der Infarkt an sich (50, 82, 3). Im nicht reperfundiertem Myokard zeigt sich nur ein langsamer und geringer Anstieg von T1 und T2. Der Wassergehalt im reperfundierten Myokard ist deutlich höher als im nichtreperfundierten Myokard und kann durch unterschiedliches Kontrastenhancement unterschieden werden, mit enger Korrelation zur Vitalität. Eine Differenzierung zwischen reperfundierten und nicht reperfundierten Herzen ist somit möglich. Ein Signalanstieg im reperfundierten, ischämisch geschädigten Myokard zeigt einen steigenden Wassergehalt mit engen Bezug zum myokardialen Blutfluss, der eine Wiederherstellung der lokalen Myokardperfusion widerspiegelt (31, 72). Ein erhöhter Kontrast spiegelt meist ein interstitielles Myokardödem wieder, das durch die Zerstörung der Zellmembran mit Flüssigkeits- und Elektrolytveränderungen entsteht. Der Grad des Ödems ist direkt mit dem Ausmaß des myokardialen Blutflusses und des Gewebeschadens verbunden (13).

Ein ischämischer Zellschaden kann sich in einer Ansammlung von neutrophilen Zellen, Mikrothrombosen der Gefäße und Vaso-  
konstriktion durch das entstandene Myokardödem äußern und somit die Reperfusion beeinträchtigen oder sogar verhindern (9, 24). Dies könnte den unterschiedlichen Reperusionsfluss der Herzen erklären.

Herzen mit Obstruktion der kleinen Gefäße zeigen in der sub-endokardialen Myokardschicht einen signifikant geringeren Blutfluss als in der vergleichenden Gruppe ohne Obstruktion während eines Gefäßverschlusses. Infarkte die keine Obstruktion der kleinen Gefäße aufwiesen zeigten nach der Reperfusion einen schnellen und homogenen Anstieg der SI in der gesamten infarzierten Region. Die myokardiale Natriumansammlung ist in den Regionen mit Obstruktionen in den kleinen Gefäßen verzögert und verringert, abhängig vom Blutfluss und der Lieferung durch die Mikrozirkulation (79).

Ziel der Reperfusion ist es, das ischämische Myokard wieder mit Sauerstoff zu versorgen, der für die aerobe Energiegewinnung benötigt wird. Zusätzlich werden auch die Energiespeicher mit energiereichen Phosphaten gefüllt (91).

In dieser Arbeit wiesen die Herzen nach einem I/R-Schaden mit einem guten Reperfluß signifikant höhere SI-Q und einen größeren myokardialen Wassergehalt auf, im Vergleich zu den Herzen die nicht oder nur unzureichend reperfundiert wurden. Herzen mit hohen SI-Q wiesen nachweislich eine größere histologische Schädigung auf mit ausgeprägterem Ödem und mehr KBN, als Herzen mit geringeren SI-Q. Die Ursache bei diesen Herzen mit den höheren SI-Q könnte eine länger bestehende ischämische Schädigung sein, bei der viel sauerstoff- und nährstoffreiches Blut bei gutem Reperfluß auf die vorgeschädigten Myokardzellen trifft. Die Herzen mit einem frühen Abfall des systolischen Ventrikeldrucks und Reperflußdrucks zeigten deutlich erniedrigte SI-Q und histologisch geringere Myokardschäden.

Bei den Herzen M18 und M19 waren die Arterienäste und Kapillaren durch fibrinhaltiges Material verschlossen, dies ließ sich histologisch darstellen. Für den schnell und deutlich abfallende Koronarfluß und histologischen Veränderungen wird als Ursache eine **Thrombose** von Myokardgefäßen diskutiert. Ein zunehmendes Ödem mit folgender

Abnahme der Kontraktilität kann als weitere Ursache für abfallende Funktionswerte diskutiert werden. Bei den restlichen Herzen der Gruppe M die einen guten Flow und systolischen Ventrikeldruck aufwiesen zeigte sich dagegen kein thrombotisches Material. Für massive Gefäßverschlüsse kann als eine Ursache der künstliche Sauerstoffträger PFC in Betracht gezogen werden. Wasserunlösliche Perfluorcarbone liegen in einer Kombination mit einem Emulgator und Hydroxyethylstärke vor und können in einer chemischen Reaktion ausfallen. Diese Reaktion kann die schlechten koronaren Fließeigenschaften erklären. Als andere Ursache wird eine Fettembolie vermutet. Letztendlich ist die Ursache noch nicht genau geklärt und bedarf weiterer Untersuchungen. Eine frühe Verminderung der Funktionswerte in den thrombosierten Herzen zeigte einen vergleichbaren Effekt wie die nicht reperfundierten Herzen der Kontrollgruppe. Im Vergleich dazu zeigten die Herzen ohne Thrombosierung eine normale Reperfusion und somit auch höhere SI-Q. Bei einem frühen Gefäßverschluss war die Ischämie- und die Reperusionszeit meist nur gering. Hierbei besteht nach frühzeitiger Thrombolysie die Möglichkeit einer baldigen Erholung des Myokards.

### **Kann anhand von MRT und Histologie zwischen reversiblen und irreversiblen Myokardschäden unterschieden werden?**

Ist die ischämische Periode kurz und wird noch in der **reversibeln** Phase der Schädigung reperfundiert, so entstehen Myokard-dysfunktionen die als Druckschwankungen messbar sind und als Stunning bezeichnet werden. Diese Veränderungen spiegeln die reversible Form eines Reperfusionsschadens wieder und bilden sich erst innerhalb einiger Stunden, Tagen oder in ein paar Wochen zurück. Dies stellt eine vollständig reversibel Abnormalität dar (10, 73, 49), man findet keine ultrastrukturellen Zellveränderungen. Ein Zellhydrops und intrazelluläres Ödem sind Hauptveränderungen der reversibeln Myokardschädigung (38). Der Pool der energiereichen Phosphate ist

dabei noch nicht vollständig wiederhergestellt, obwohl der aerobe Metabolismus schon nach ein paar Minuten der Reperfusion wieder funktionsfähig ist (76, 39). Durch die MRT kann man kurz nach der Reperfusion die Vitalität des Myokards über Dysfunktionen bestimmen. Dies ergibt die Möglichkeit den myokardialen Schaden einzuordnen. Somit erhält man Informationen für das weitere Procedere der Therapie (82). Die Pathogenese des myokardialen Stunning wird auf eine Bildung von Sauerstoffradikalen und auf einen Überschuss von Calcium zurückgeführt. Eine Reduktion der Schwere von der Ischämie ist wahrscheinlich der effektivste Weg um postischämische Dysfunktionen zu reduzieren, die aber trotz hypothermer Kardioplegie auftreten können (6).

Die Myokardzellen, die durch eine länger anhaltende Ischämie **irreversibel** geschädigt wurden, starben unabhängig davon ob eine Reperfusion stattgefunden hat oder nicht (24, 40). Im reperfundierten, irreversibel geschädigten Myokardgewebe zeigt sich ein ansteigender Signalkontrast, nicht aber im reversibel geschädigten Gewebe. Eine Unterscheidung zwischen vitalem und nicht vitalem Myokard ist möglich (61). Durch die bestehende Ischämie sinkt die Energie in Form von energiereichen Phosphaten (1). Irreversibel geschädigte Myokardzellen wiesen im Vergleich zu einer reversiblen Schädigung eine geringere Höhe von ATP auf (39, 36). Die T2-gewichtete Relaxationszeit ist sensitiver als T1, um infarziertes von normalem Myokard zu unterscheiden, da T2 freies Wasser besser erkennen kann (50). Die Infarktgröße weist auch eine signifikante Korrelation zwischen T2 gewichteten Aufnahmen und den histologischen Untersuchungsergebnissen auf. Die T2 gewichtete Relaxationszeit ist im Infarkt höher als im normalen Myokard (32) und kann so zusätzliche Informationen über die ultrastrukturellen Veränderungen des Myokard geben (7). In der <sup>23</sup>Na MR-Spektroskopie zeigt sich im nicht vitalen Myokard ein Anstieg der Natrium Konzentration im Vergleich zum vitalen Myokard,

eine Unterscheidung ist somit möglich. Die Natrium Konzentration im nicht vitalem Myokard war  $42\pm 5\%$  höher als im vitalen Myokard bei isolierten Herzen und  $95\pm 6\%$  höher in vivo. Der beste Indikator für die Vitalität von Myokardzellen ist die Fähigkeit den Konzentrationsgradienten der Ionen zu erhalten (45). Zellschwellung ist an sich unfähig die Plasmazellmembran zu zerstören. Besteht aber fortwährend die Ischämie oder wird das ischämische Myokard reperfundiert, so kann die Membran geschädigt werden und rupturiert nach dem Anschwellen der Zellen (97). Die Zerstörung der Zellmembran ereignet sich kurz nach dem Übergang vom reversiblen zum irreversiblen ischämischen Myokardschaden, es entsteht ein interstitiellen Ödem und **KBN** (37, 41, 93). Kontraktionsbanden treten gewöhnlich nach einem irreversiblen myokardialen I/R-Schaden auf. Es gibt Hinweise darauf, dass Kontrakturen und KBN auch die Zellmembran zerstören können (29). KBN erscheinen als eine quer verlaufende eosinophile Kondensation von kontraktilen Elementen der Sarkomere umgeben von einer interstitiellen und zellulären Schwellung. Als Ursache für den Zelltod wird ein Calciumüberschuss vermutet, der zu den mechanischen Dysfunktionen beiträgt und wodurch vermehrt KBN entstehen (30, 38).

In dieser Arbeit hat sich gezeigt, dass die Herzen nach einem I/R-Versuch sowohl in vitro als auch in vivo einen Zellhydrops und ein interstitielles Ödem aufwiesen. Als besonderer Aspekt dieser Arbeit wurden histologisch KBN im kernspintomographisch untersuchten Myokard nachgewiesen. Da eine Differenzierung zwischen Kontraktionsbanden und KBN lichtmikroskopisch nicht einfach ist, ist die Elektronenmikroskopie erforderlich. Da dies nicht die Hauptaufgabe dieser Arbeit ist, wurde sie aufgrund der Aufwendigkeit nur an einigen Stellen des Myokards durchgeführt. Die KBN traten bei der kernspintomographischen Auswertung zum größten Teil im Bereich der hohen und höchsten Signalintensitäten auf, dem Grad III und II entsprechend. Einheitlich wiesen alle Herzen der verschiedenen

Modelle bei höheren SI auch eine größere histologische Schädigung auf. Bei steigenden SI-Q waren auch vermehrt KBN nachweisbar, die mit einem zunehmenden I/R-Schaden korrelieren. Die Menge der KBN und das Ausmaß des interstitiellen Ödems entsprechen dem histologischen Grading und repräsentieren über die SI-Q einen wichtigen Mechanismus des Zellschadens. Sie sind somit ein Maß für die irreversible Myokardschädigung. Dies ist für die Entscheidungshilfe beim weiteren Therapieschehen ein wichtiger Punkt, z.B. im Rahmen einer Herztransplantation.

### **Lassen sich MR-Befund, Funktionsparameter am Langendorff-Modell und Histologie übertragen?**

Der myokardiale I/R-Schaden wirkt sich am Langendorff-Modell mit funktionellen Veränderungen aus. Die zelluläre Schädigung ist von den jeweiligen Funktionsparametern wie der Beginn und die Dauer der Ischämie und der Reperfusion sowie vom systolischen Ventrikeldruck abhängig. Ein guter systolischer Ventrikeldruck bewirkt meist einen größeren Reperfluß.

Anhand der MRT lassen sich diese Veränderungen von Signalintensitäten darstellen. Die SI bei einem größeren Reperflußschaden ergab in der korrespondierenden Myokardregion einen höheren Wert. Die morphologischen Veränderungen bei der histologischen Untersuchung ergaben in diesen Regionen eine größere myokardiale Schädigung. Diese Veränderungen lassen sich mit den unterschiedlichen Messmethoden jeweils in den identischen Myokardregionen nachweisen. Eine Kombination dieser Methoden unterstützt und verbessert die gemeinsame Auswertung der Myokardveränderungen.

### **Hat das Kontrastmittel Gd-DTPA einen Einfluss auf das Myokard?**

**Gd-DTPA** bewirkt ein Kontrastenhancement in den reperfundierten Regionen des infarzierten Myokard mit signifikantem Anstieg der SI im

Vergleich zum vitalem Myokard. Eine Unterscheidung zwischen einer reversiblen und irreversiblen Schädigung ist somit möglich (87, 17, 105, 71, 68). Im akuten reperfundierten Myokardinfarkt sieht man ein Kontrastenhancement und man kann myokardiale Dysfunktionen nachweisen. Im reversibel geschädigten Myokard sieht man kein Kontrastenhancement, dafür bestehen kontraktile Dysfunktionen. Im normalen Myokard sieht man weder ein Kontrastenhancement, noch kann man myokardiale Dysfunktionen nachweisen (46). Diese Ergebnisse können aufgrund von regionalen Unterschieden der Ein- und Auswaschzeiten des Kontrastmittels auftreten. Die Unterschiede der Zeitkonstanten zeigen das Ausmaß und die Stärke des Myokardschadens an. Gd-DTPA kann irreversible Myokardschäden aufzeigen und gilt somit auch als Nekrosemarker (44, 18).

Um frühe ischämische Myokardschädigung noch vor der Ödementstehung festzustellen, sind Bestimmung von Flussänderungen mit einem paramagnetischen Kontrastmittel notwendig (59). Eine Ansammlung von Gd ist einem Anstieg von Flüssigkeit zuzuschreiben und wird durch eine Zerstörung der Zellmembranintegrität und einer verzögerten Auswaschung aus dem Gewebe bewirkt und spiegelt sich als interstitielles Myokardödem wieder (20, 65, 43, 53). Durch ein makromolekulares Kontrastmittel Gd-DTPA-24-Cascade-Polymer zeigt sich, im Vergleich zu einem niedermolekularem Kontrastmittel Albumin-(Gd-DTPA)<sub>30</sub>, ein deutlicher Kontrastanstieg im Interstitium des reperfundierten Myokards im Vergleich zum normalen Myokard (78). Bei der MRT hat man durch das Kontrastenhancement mit Gd-DTPA die Möglichkeit und Hilfe reperfusionsabhängige Myokardschäden und akute Myokardinfarkte zu entdecken, lokalisieren und zu charakterisieren (111, 104, 17). Auch in Abwesenheit eines paramagnetischen Kontrastmittels kann mit der T2-gewichteten Relaxationszeit reperfundiertes Myokard dargestellt werden, eine genaue Bestimmung der Infarktgröße ist nicht so sicher möglich. Das Kontrastenhancement im reperfundierten Myokard ist deutlich höher

(88). Auch das Kontrastmittel Mn-DPDP hat sich auch bei der Unterscheidung zwischen reversiblen und irreversiblen Reperfusionsschaden als nützlich erwiesen (83). Im Anschluss an die Reperfusion kehren 96% der Segmente mit Kontrastenhancement nicht mehr zu ihrer Myokardfunktion zurück, was auf nicht vitales Myokard zurückzuführen sein kann. 83% ohne Kontrastenhancement zeigen jedoch eine Verbesserung der Myokardfunktion oder sind mit vitalem Myokard in Verbindung zu bringen (85, 74). Reversible myokardiale Dysfunktionen können aufgrund eines Kontrastanstiegs auch schon vor der Reperfusion identifiziert werden (47). Eine Reduktion des transmuralen Kontrasts bei einem akuten Myokardinfarkt ist auf eine frühe Wiederherstellung der Reperfusion zurückzuführen und bewirkt einer Verbesserung der kontraktile Myokardfunktion (34). Gadolinium kann als Reperfusionmarker verwendet werden, die Ergebnisse von Reperfusionstherapien lassen sich dadurch bewerten (57, 72, 19).

Im Reperusionsversuch mit Gd-DTPA war das Kontrastmittel überwiegend im gesamten rechten Ventrikel und subepikardial im linken Ventrikel nachweisbar. Die Verteilung der höchsten SI-Q waren ähnlich mit denen der Gruppe S, M und R. Vergleiche zwischen den Herzen der verschiedenen Gruppen sind somit möglich.

### **Kann das Myokard vor einem I/R-Schaden geschützt werden?**

**Hypothermie** und **Kardioplegie** sind wichtige Methoden zum Schutz des Myokard. Unter der kalten antegraden Kardioplegie wurde die anaerobe Laktatproduktion vermindert (110). Die Toleranz des Herzen vor einer ischämischen Schädigung kann durch Hypothermie erhöht werden (9). Auch eine Insufflation von Sauerstoff in Verbindung mit der HTK Bretschneider Lösung kann, alternativ zur Kühlung, eine verlängerte Überlebenszeit bewirken (51). Kardioplegie mit Blut und oxygenierte perfluorcarbonhaltigen Lösung, die als künstlicher Sauerstoffträger unter hypothermen Bedingungen verwendet wurden,

sind eine gute Kombination um das Herz vor irreversiblen Schäden zu schützen (91, 90, 103, 99). PFC Emulsionen besitzen nicht die besten rheologischen Eigenschaften, haben aber den Vorteil von einem ungehinderten Sauerstofftransport zum Myoglobin. Die Kardioplegie mit Blut und oxygenierter Perfluorcarbonlösung schützt das Myokard mehr als konventionelle Lösungen. Der Grund dafür könnte die Aufrechterhaltung des aeroben Metabolismus im geschädigten Herzen sein (95). Eingesetzt wurde eine Infusion mit 2,3-butanedione monoxime (=BDM) um einen größeren Myokardschaden zu vermeiden. Es zeigte sich eine Hemmung der aktiven Zellverkürzung während der I/R-Phase mit einer deutlichen Verringerung des Ausmaßes von KBN. BDM bewirkt einen Schutz gegenüber der massiven Calciumaufnahme, was sich durch deutlich entspanntere Myofibrillen und insgesamt einem geringeren Reperfusionsschaden zeigt (30).

SI-Q der Gruppe M, mit guten Funktionswerten und einem größeren histologischen Schaden, lagen höher als bei der Gruppe S und R, aber nicht signifikant. Ursache könnte der höhere systolische Ventrikeldruck, die geringere Myokarddicke und die geringere Größe der Herzen sein, die eine bessere Reperfusion ermöglichen mit folgender größeren Myokardschädigung. Man kann vermuten, dass die Kardioplegie der Gruppe M nicht ausgereicht hat um diesen größeren Schaden zu vermeiden. Eine gute systolische Ventrikelfunktion bewirkt auch meist eine bessere Reperfusion, da sie den Fluss unterstützen kann. Zwischen den reperfundierten Gruppen R und S der Schlachthofreihe gab es keine signifikanten SI-Q Unterschiede, obwohl die Gruppe R keine Kardioplegie erhalten hatte. Als eine mögliche Ursache könnte der im Durchschnitt etwas bessere Flow und Druck der Gruppe S, im Vergleich zur Gruppe R, vermutet werden. Der daraus folgende größere Reperfusionsschaden könnte aber durch die Kardioplegie reduziert werden. Als Ergebnis könnte somit ein vergleichbarer Myokardschaden in beiden Gruppen zustande kommen.

Einen messbar schützenden Effekt der PFC Emulsion oder UW-Solution auf den Reperfusionsschaden konnte ich anhand meiner Ergebnisse nicht aufzeigen. Es lässt sich daraus folgern, dass diese Kardioplegielösungen einen geringen, aber keinen sicheren Schutz vor einem I/R-Schaden gewährleisten können. Weitere Untersuchungen sind noch notwendig. Zwischen UW-Solution und PFC gab es innerhalb der Gruppen M und S jeweils keinen signifikanten Unterschied.

### **Transplantatabstoßung**

Spezielle Fragestellungen nach Transplantatabstoßung wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. In folgenden Studien zeigen sich weitreichende Möglichkeiten zur Bestimmung von Abstoßungsreaktionen anhand der MRT. Zelluläre Infiltrate in Verbindung mit einem interstitiellen Ödem und Bereiche von Myokardschäden im Rahmen von Gd-Perfusionsdefiziten bestimmen den histologischen Score der akuten Transplantatabstoßung. Bei transplantierten Herzen ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen Wassergehalt und der T2 Relaxationszeit, jeweils mit ansteigenden Werten (65, 22, 100). Nebenbei zeigten sich auch histologische Veränderungen mit Flüssigkeitsanstieg und inflammatorischen Zellinfiltraten (35). Durch ein Natriumanstieg lässt sich auch die Lokalisation und das Ausmaß stärkerer Abstoßungsreaktionen von transplantierten Herzen bewerten (69). Die meisten moderaten Abstoßungsreaktionen, nachgewiesen durch eine Myokardbiopsie, konnten durch ein abnormales T2 dokumentiert werden. Die Kontrollen zeigten im Vergleich dazu ein normales T2 (56).

## 5. Zusammenfassung

Stellenwert dieser Arbeit:

- Graduierung von MRT-Signalen mit Bezug zur Pathologie.
- KBN als zusätzlicher Parameter zur Graduierung des Myokardödems.

Mit der MRT steht heutzutage eine gute und nicht invasive Methode zur Verfügung um I/R-Veränderungen am Myokard zu entdecken und zu quantifizieren.

In meiner Arbeit hat sich gezeigt, dass die Myokardschädigung an Schweineherzen das Ergebnis von Ischämie und Reperfusion ist. Die Bestimmung von Ischämieschäden am Myokard erfolgt auf der Basis von morphologischen und funktionellen Werten, die man durch physiologische, kernspintomographische und histologische Untersuchung erhält.

Durch die MRT kann man bereits anhand der SI, die durch die Gewebeveränderungen entstehen, die Verteilung und das Ausmaß der regionalen Myokardschädigung feststellen. Sie ist somit ein wichtiger diagnostischer Parameter um den lokalen Schaden einzuteilen. Die SI-Q bilden in dieser Arbeit die Grundlage für die weitere Auswertung und Vergleich mit der Histologie und den Funktionswerten. Die MRT hat somit einen wichtigen Anteil in der Beurteilung der Vitalität des Myokards. Die Ergebnisse zeigen, dass die T2 gewichteten SI-Q gut mit dem Grad eines interstitiellen Myokardödems und dem Auftreten von KBN an den korrespondierenden Myokardregionen korreliert. Je höher der SI-Q, umso größer ist der Myokardschaden. Durch die Verteilung der unterschiedlichen Myokardschädigung lässt sich eine histologische Graduierung des Myokardschadens durchführen, dieser kann durch die MRT aufgezeigt werden. Es hat sich gezeigt, dass kernspintomographische Sequenzen mit hoher Ortsauflösung, der T2

Gewichtung entsprechend, von Vorteil sind, um Veränderungen am Myokard zu erkennen. Dies zeigt sich deutlich im Vergleich zwischen den T2- und T1-gewichteten Bildern. Im T2 Bild stellt sich das ödematös veränderte Gewebe mit hohem SI-Q dar und hebt sich deutlich vom gesunden Myokard mit niedrigen SI-Q ab.

Beim Vergleich der Schweineherzmodelle zeigte sich, dass Herzen der Gruppe M mit guten Funktionswerten und geringeren Myokardwand-durchmesser auch größere Schäden aufwiesen. Dies zeigte sich mit höheren SI-Q, einer ausgeprägteren histologischen Schädigung sowie einer besseren Reperfusion. In den Herzen mit einer irreversiblen Schädigung waren KBN nachweisbar, mit steigender Anzahl bei zunehmender Schädigung. Die Herzen aus der Kontrollgruppe dagegen wiesen SI-Q mit 99% im niedrigsten Bereich auf. Kernspintomographisch und histologisch ließ sich an diesen Herzen keine Myokardschädigung nachweisen. Das KBN durch Ischämie und Reperfusion entstehen, hat sich durch die MRT gezeigt.

Reperfusion kann das Myokard schützen aber auch in gewisser Weise genauso schädigen wie unter vollständiger Ischämie, abhängig ist die ischämische Vorschädigung der Beginn und die Dauer der Reperfusion. Durch Kardioplegielösungen kann man aber das Myokard wahrscheinlich etwas schützen und auf die Reperfusion vorbereiten, dies konnte in dieser Arbeit nicht sicher nachgewiesen werden.

Man muss bei einem I/R-Schaden zwischen dem größtem Nutzen und geringstem Schaden abwägen, um den optimalen Weg zu finden, ob und wann eine Reperfusion sinnvoll ist.

Heute gibt es zur Abklärung eines I/R-Schadens noch weitere klinisch einsetzbare MRT-Verfahren und Messungen, wie die systolische Myokardfunktion als cine-Studie, den Magnetisierungstransfer und die Diffusionsmessung, dies war aber nicht der Inhalt dieser Arbeit. Diese Verfahren liefern mit ihren Messwerten noch weitere Informationen zum Grading und zur Differenzierung zwischen reversibler und

irreversibler Myokardschädigung, sowohl im Tierversuch als auch am Patienten.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die MRT gut zum Nachweis, Lokalisation und Graduierung einer I/R-Schädigung geeignet ist. Die MRT wird auch in zunehmendem Maße klinisch zur Entdeckung und Verlaufsbeobachtung einer Transplantatabstoßung eingesetzt. Sie kann auch zur weiteren Therapieplanung und für Nachsorgeuntersuchungen von postischämischen Zuständen und nach Transplantationen dienen. Trotz Fortschritte in der Transplantationsmedizin unterliegt das Myokard in unterschiedlichem Ausmaß noch immer einem I/R-Stress mit kardialen Dysfunktionen. Durch die Forschung sollen noch weitere Methoden gefunden werden um den I/R-Schaden weiter zu reduzieren. Es lässt sich daraus folgern, dass in naher Zukunft die nicht-invasive Kernspintomographie in den meisten Fällen zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Patienten nach einem I/R-Versuch ausreicht. Somit kann man auf die invasive Methode der Myokardbiopsie weitgehend verzichten. Weitere Forschung und verbesserte kernspintomographische Messmethoden können die nicht-invasiven Verfahren in Zukunft noch verbessern und beschleunigen.

## 6. Anhang

Tabelle 07: Verteilung der SI-Q der Gruppe S (systolischer Ventrikeldruck)

T2

### SI-Q Gruppe S: systolischer Druck

	guter Ventrikeldruck	Sektor I		Sektor II		Sektor III		Sektor IV		Sektor V	Sektor VI
		außen	innen	außen	innen	außen	innen	außen	innen	ROI x	ROI x
<b>S3</b>	Image 35	0,383	0,385	0,407	0,399	0,364	0,336	0,349	0,325	0,448	0,416
	Image 36	0,390	0,460	0,411	0,396	0,308	0,328	0,332	0,303	0,404	0,378
	Image 37	0,406	0,395	0,352	0,382	0,310	0,300	0,321	0,292	0,394	0,437
	Image 38	0,403	0,390	0,366	0,359	0,350	0,297	0,333	0,319	0,367	0,424
<b>S4</b>	Image 38	0,330	0,292	0,309	0,308	0,313	0,251	0,263	0,239	0,370	0,443
	Image 39	0,339	0,343	0,303	0,318	0,306	0,252	0,287	0,251	0,370	0,421
<b>S5</b>	Image 39	0,286	0,278	0,295	0,275	0,309	0,254	0,283	0,281	0,475	0,424
	Image 40	0,309	0,250	0,312	0,264	0,371	0,291	0,282	0,304	0,478	0,414
<b>S15</b>	Image 39	0,305	0,381	0,377	0,372	0,282	0,271	0,271	0,295		0,440
	Image 40	0,350	0,353	0,384	0,363	0,291	0,294	0,296	0,290		0,441
	Image 41	0,316	0,347	0,403	0,349	0,369	0,387	0,358	0,360		
<b>S16</b>	Image 38	0,264	0,238	0,365	0,356	0,288	0,279	0,265	0,247	0,498	0,437
	Image 39	0,314	0,362	0,386	0,471	0,323	0,275	0,323	0,275	0,461	0,465
	Image 40	0,327	0,373	0,426	0,364	0,291	0,295	0,289	0,304		0,410
<b>S20</b>	Image 38	0,316	0,319	0,358	0,355	0,326	0,266	0,265	0,224	0,332	0,297
	Image 39	0,351	0,317	0,375	0,349	0,312	0,253	0,277	0,321	0,334	0,306
	Image 40	0,330	0,349	0,345	0,340	0,342	0,303	0,291	0,266	0,337	
	Image 41	0,323	0,333	0,387	0,355	0,340	0,348	0,293	0,296	0,348	

	kein oder nur geringer Ventrikeldr.	Sektor I		Sektor II		Sektor III		Sektor IV		Sektor V	Sektor VI
		außen	innen	außen	innen	außen	innen	außen	innen	ROI x	ROI x
<b>S6</b>	Image 40	0,291	0,327	0,321	0,319	0,321	0,346	0,308	0,328	0,296	0,333
	Image 41	0,316	0,369	0,321	0,371	0,343	0,329	0,319	0,330	0,306	0,322
<b>S11</b>	Image 36	0,371	0,332	0,381	0,310	0,497	0,415	0,512	0,308	0,584	0,369
	Image 37	0,312	0,317	0,327	0,306	0,419	0,268	0,392	0,262	0,490	0,339
	Image 38	0,313	0,265	0,321	0,336	0,303	0,243	0,320	0,243	0,367	0,374
	Image 39	0,310	0,280	0,324	0,323	0,346	0,268	0,285	0,240	0,388	0,354
	Image 40	0,318	0,289	0,333	0,292	0,391	0,284	0,304	0,247	0,378	0,364
<b>S10</b>	Image 35	0,327	0,300	0,373	0,287	0,376	0,286	0,290	0,290	0,308	0,322
	Image 36	0,295	0,279	0,324	0,265	0,295	0,249	0,281	0,262	0,320	0,309
	Image 37	0,289	0,252	0,293	0,286	0,292	0,255	0,304	0,272	0,334	0,311
	Image 38	0,265	0,265	0,288	0,292	0,314	0,265	0,310	0,310	0,318	0,327
<b>S12</b>	Image 39	0,257	0,294	0,269	0,277	0,284	0,243	0,248	0,213	0,286	0,355
	Image 40	0,268	0,244	0,274	0,272	0,280	0,230	0,297	0,218	0,334	0,349
	Image 41	0,342	0,300	0,287	0,244	0,239	0,237	0,254	0,231	0,329	0,332
	Image 42	0,351	0,368	0,292	0,289	0,228	0,262	0,267	0,253	0,327	0,313
<b>S18</b>	Image 44	0,266	0,240	0,294	0,303	0,274	0,253	0,246	0,195	0,300	0,286
	Image 45	0,277	0,261	0,282	0,299	0,265	0,290	0,254	0,235	0,294	0,288
	Image 46	0,255	0,281	0,248	0,287	0,278	0,329	0,279	0,240	0,308	0,321
	Image 47	0,285	0,341	0,278	0,304	0,307	0,301	0,274	0,248	0,296	0,314

Tabelle 08: Verteilung der SI-Q der Gruppe M (systolischer Ventrikeldruck und Reperfusion)

T2

SI-Q Gruppe M: Reperfusion und systolischer Druck

gute Reperfusion u. gute Herzfunktion		Sektor I		Sektor II		Sektor III		Sektor IV		Sektor V	Sektor VI
		außen	innen	außen	innen	außen	innen	außen	innen	ROI x	ROI x
<b>M 5</b>	Image 26	0,384	0,389	0,416	0,384	0,381	0,376	0,434	0,366	0,457	0,444
	Image 27	0,388	0,414	0,374	0,387	0,391	0,370	0,404	0,373	0,422	
	Image 28	0,389	0,408	0,355	0,377	0,386	0,352	0,409	0,424	0,411	
	Image 29	0,397	0,418	0,395	0,347	0,389	0,399	0,392	0,434	0,480	
<b>M 7</b>	Image 27	0,438	0,382	0,430	0,354	0,443	0,393	0,489	0,322	0,434	0,439
	Image 28	0,428	0,372	0,384	0,358	0,376	0,371	0,528	0,355	0,430	0,440
	Image 29	0,418	0,397	0,378	0,359	0,413	0,344	0,457	0,337	0,442	0,411
<b>M 8</b>	Image 27	0,435	0,418	0,418	0,418	0,405	0,393	0,424	0,351	0,453	0,431
	Image 28	0,411	0,430	0,425	0,441	0,489	0,397	0,500	0,405	0,458	0,460
<b>M 9</b>	Image 26	0,423	0,410	0,429	0,368	0,392	0,422	0,390	0,354	0,405	0,387
	Image 27	0,380	0,405	0,422	0,404	0,381	0,401	0,368	0,358	0,393	0,419
	Image 28	0,383	0,444	0,368	0,392	0,402	0,378	0,403	0,336	0,397	0,430
<b>M 10</b>	Image 27	0,381	0,400	0,388	0,400	0,418	0,413	0,398	0,371	0,462	0,399
	Image 28	0,429	0,417	0,410	0,377	0,444	0,374	0,392	0,372	0,619	0,419
	Image 29	0,432	0,367	0,406	0,383	0,469	0,358	0,419	0,391	0,396	0,401
	Image 30	0,375	0,443	0,385	0,390	0,418	0,414	0,429	0,383	0,373	0,425
<b>M 11</b>	Image 26	0,413	0,364	0,451	0,417	0,498	0,440	0,463	0,346	0,538	0,402
	Image 27	0,380	0,354	0,362	0,343	0,486	0,377	0,436	0,328	0,442	0,380
	Image 28	0,343	0,358	0,364	0,330	0,431	0,394	0,460	0,364	0,408	0,414
	Image 29	0,353	0,371	0,335	0,340	0,487	0,344	0,447	0,334	0,356	0,442
<b>M 13</b>	Image 28	0,383	0,388	0,210		0,394	0,379	0,378	0,348	0,438	0,408
	Image 29	0,402	0,423	0,199		0,434	0,357	0,379	0,355	0,410	0,437
	Image 30	0,395	0,447	0,413	0,399	0,437	0,407	0,450	0,412	0,429	0,414
<b>M 17</b>	Image 27	0,459	0,405	0,504	0,382	0,534	0,429	0,422	0,334	0,551	0,428
	Image 28	0,394	0,407	0,422	0,402	0,444	0,391	0,400	0,359	0,466	0,464
	Image 29	0,368	0,398	0,407	0,450	0,426	0,377	0,458	0,354	0,457	0,479

keine oder nur  
geringe Reperfusion  
und Herzfunktion

keine oder nur geringe Reperfusion und Herzfunktion		Sektor I		Sektor II		Sektor III		Sektor IV		Sektor V	Sektor VI
		außen	innen	außen	innen	außen	innen	außen	innen	ROI x	ROI x
<b>M 6</b>	Image 25	0,310	0,327	0,305	0,321	0,298	0,338	0,318	0,302	0,370	0,398
	Image 26	0,314	0,319	0,317	0,336	0,298	0,310	0,312	0,288	0,355	0,389
	Image 27	0,326	0,322	0,348	0,309	0,304	0,306	0,332	0,328	0,354	0,353
	Image 28	0,330	0,356	0,348	0,340	0,304	0,323	0,326	0,331	0,359	0,382
<b>M 19</b>	Image 25	0,257	0,271	0,272	0,288	0,267	0,277	0,293	0,283	0,306	0,309
	Image 26	0,269	0,265	0,276	0,299	0,281	0,290	0,285	0,285	0,318	0,298

Tabelle 09: Verteilung der SI-Q der Gruppe R (systolischer Ventrikeldruck und Reperfusion)

T2

SI-Q Gruppe R: Reperfusion und systolischer Druck

gute Herzfunktion und Reperfusion		Sektor I		Sektor II		Sektor III		Sektor IV		Sektor V	Sektor VI
		außen	innen	außen	innen	außen	innen	außen	innen	ROI x	ROI x
<b>R 1</b>	Image 41	0,425	0,369	0,398	0,342	0,338	0,321	0,284	0,330	0,283	0,291
	Image 42	0,422	0,410	0,439	0,346	0,295	0,299	0,280	0,329	0,226	0,316
<b>R 2</b>	Image 49	0,336	0,397	0,451	0,427	0,359	0,392	0,322	0,336	0,446	0,423
	Image 50	0,348	0,396	0,361	0,396	0,314	0,337	0,324	0,329	0,412	0,428
	Image 51	0,372	0,447	0,358	0,369	0,341	0,312	0,312	0,378	0,418	0,406
	Image 52	0,376	0,440	0,383	0,400	0,369	0,350	0,380	0,446	0,390	
<b>R 3</b>	Image 38	0,373	0,336	0,351	0,356	0,314	0,255	0,316	0,298	0,366	0,386
	Image 39	0,345	0,360	0,325	0,309	0,294	0,248	0,288	0,299	0,349	0,335
	Image 40	0,324	0,335	0,320	0,268	0,301	0,237	0,296	0,324	0,275	0,288
	Image 41	0,333	0,315	0,319	0,270	0,295	0,264	0,296	0,388	0,254	0,285
<b>R 4</b>	Image 39	0,309	0,346	0,332	0,276	0,287	0,236	0,276	0,285	0,336	0,381
	Image 40	0,275	0,315	0,288	0,283	0,270	0,247	0,281	0,292	0,317	0,381
	Image 41	0,298	0,334	0,278	0,272	0,292	0,251	0,302	0,292	0,335	0,377
<b>R 5</b>	Image 38	0,314	0,336	0,308	0,275	0,294	0,215	0,272	0,281	0,332	0,348
	Image 39	0,343	0,336	0,312	0,296	0,275	0,233	0,324	0,295	0,349	0,324
	Image 40	0,345	0,336	0,332	0,293	0,254	0,255	0,361	0,389	0,345	0,336

Tabelle 10: Verteilung der SI-Q der Gruppe S (Reperfusion)

T2

SI-Q Gruppe S: Reperfusion

gute Reperfusion		Sektor I		Sektor II		Sektor III		Sektor IV		Sektor V	Sektor VI
		außen	innen	außen	innen	außen	innen	außen	innen	ROI x	ROI x
<b>S3</b>	Image 35	0,383	0,385	0,407	0,399	0,364	0,336	0,349	0,325	0,448	0,416
	Image 36	0,390	0,460	0,411	0,396	0,308	0,328	0,332	0,303	0,404	0,378
	Image 37	0,406	0,395	0,352	0,382	0,310	0,300	0,321	0,292	0,394	0,437
	Image 38	0,403	0,390	0,366	0,359	0,350	0,297	0,333	0,319	0,367	0,424
<b>S4</b>	Image 38	0,330	0,292	0,309	0,308	0,313	0,251	0,263	0,239	0,370	0,443
	Image 39	0,339	0,343	0,303	0,318	0,306	0,252	0,287	0,251	0,370	0,421
<b>S5</b>	Image 39	0,286	0,278	0,295	0,275	0,309	0,254	0,283	0,281	0,475	0,424
	Image 40	0,309	0,250	0,312	0,264	0,371	0,291	0,282	0,304	0,478	0,414
<b>S15</b>	Image 39	0,305	0,381	0,377	0,372	0,282	0,271	0,271	0,295		0,440
	Image 40	0,350	0,353	0,384	0,363	0,291	0,294	0,296	0,290		0,441
	Image 41	0,316	0,347	0,403	0,349	0,369	0,387	0,358	0,360		
<b>S16</b>	Image 38	0,264	0,238	0,365	0,356	0,288	0,279	0,265	0,247	0,498	0,437
	Image 39	0,314	0,362	0,386	0,471	0,323	0,275	0,323	0,275	0,461	0,465
	Image 40	0,327	0,373	0,426	0,364	0,291	0,295	0,289	0,304		0,410
<b>S20</b>	Image 38	0,316	0,319	0,358	0,355	0,326	0,266	0,265	0,224	0,332	0,297
	Image 39	0,351	0,317	0,375	0,349	0,312	0,253	0,277	0,321	0,334	0,306
	Image 40	0,330	0,349	0,345	0,340	0,342	0,303	0,291	0,266	0,337	
	Image 41	0,323	0,333	0,387	0,355	0,340	0,348	0,293	0,296	0,348	

schlechte Reperfusion		Sektor I		Sektor II		Sektor III		Sektor IV		Sektor V	Sektor VI
		außen	innen	außen	innen	außen	innen	außen	innen	ROI x	ROI x
<b>S10</b>	Image 35	0,327	0,300	0,373	0,287	0,376	0,286	0,290	0,290	0,308	0,322
	Image 36	0,295	0,279	0,324	0,265	0,295	0,249	0,281	0,262	0,320	0,309
	Image 37	0,289	0,252	0,293	0,286	0,292	0,255	0,304	0,272	0,334	0,311
	Image 38	0,265	0,265	0,288	0,292	0,314	0,265	0,310	0,310	0,318	0,327
<b>S11</b>	Image 36	0,371	0,332	0,381	0,310	0,497	0,415	0,512	0,308	0,584	0,369
	Image 37	0,312	0,317	0,327	0,306	0,419	0,268	0,392	0,262	0,490	0,339
	Image 38	0,313	0,265	0,321	0,336	0,303	0,243	0,320	0,243	0,367	0,374
	Image 39	0,310	0,280	0,324	0,323	0,346	0,268	0,285	0,240	0,388	0,354
	Image 40	0,318	0,289	0,333	0,292	0,391	0,284	0,304	0,247	0,378	0,364
<b>S12</b>	Image 39	0,257	0,294	0,269	0,277	0,284	0,243	0,248	0,213	0,286	0,355
	Image 40	0,268	0,244	0,274	0,272	0,280	0,230	0,297	0,218	0,334	0,349
	Image 41	0,342	0,300	0,287	0,244	0,239	0,237	0,254	0,231	0,329	0,332
	Image 42	0,351	0,368	0,292	0,289	0,228	0,262	0,267	0,253	0,327	0,313

keine oder nur geringe Reperfusion		Sektor I		Sektor II		Sektor III		Sektor IV		Sektor V	Sektor VI
		außen	innen	außen	innen	außen	innen	außen	innen	ROI x	ROI x
<b>S6</b>	Image 40	0,291	0,327	0,321	0,319	0,321	0,346	0,308	0,328	0,296	0,333
	Image 41	0,316	0,369	0,321	0,371	0,343	0,329	0,319	0,330	0,306	0,322
<b>S18</b>	Image 44	0,266	0,240	0,294	0,303	0,274	0,253	0,246	0,195	0,300	0,286
	Image 45	0,277	0,261	0,282	0,299	0,265	0,290	0,254	0,235	0,294	0,288
	Image 46	0,255	0,281	0,248	0,287	0,278	0,329	0,279	0,240	0,308	0,321
	Image 47	0,285	0,341	0,278	0,304	0,307	0,301	0,274	0,248	0,296	0,314

Unterteilung Grad I und Grad II:

Grad I: 0,276 – 0,350 → unteres Drittel 0,276 – 0,300  
→ mittleres Drittel 0,301 – 0,325  
→ oberes Drittel 0,326 – 0,350

Grad II: 0,351 – 0,425 → unteres Drittel 0,351 – 0,375  
→ mittleres Drittel 0,376 – 0,400  
→ unteres Drittel 0,401 – 0,425

Diagramm 02 : Druckverläufe in Prozent von den Herzen der Gruppe S

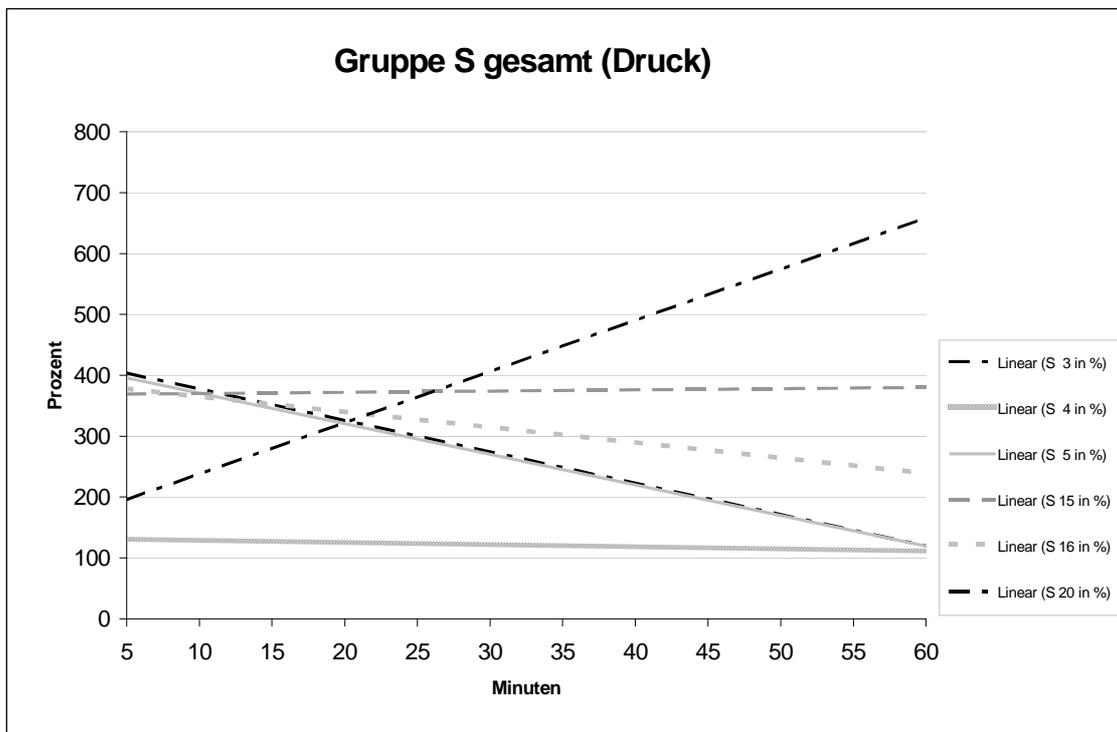


Diagramm 04 : Druckverläufe in Prozent von den Herzen der Gruppe M

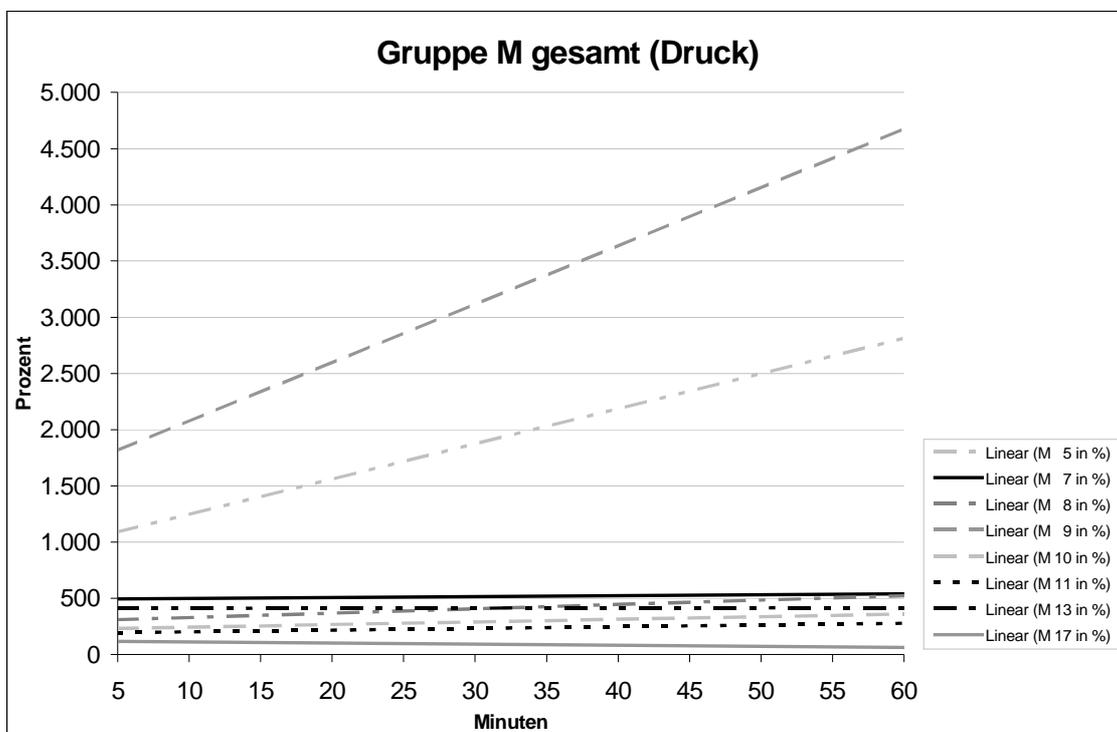


Diagramm 06 : Druckverläufe in Prozent von den Herzen der Gruppe R

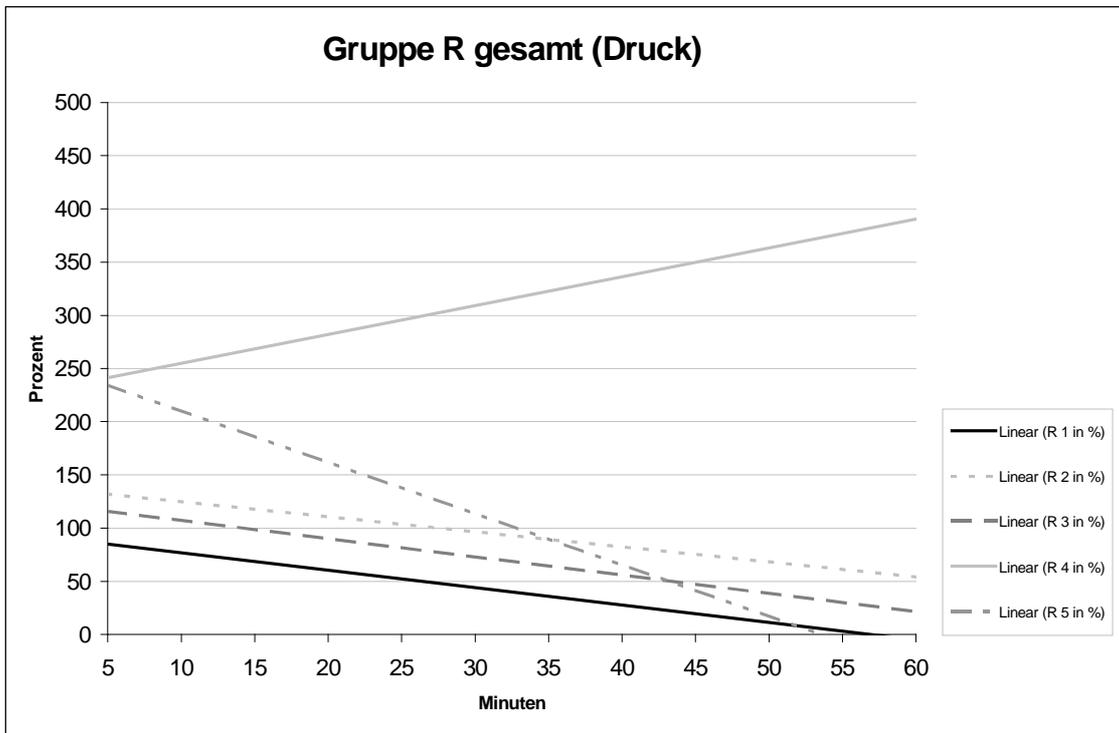


Diagramm 08 : Flussverläufe in Prozent von den Herzen der Gruppe S

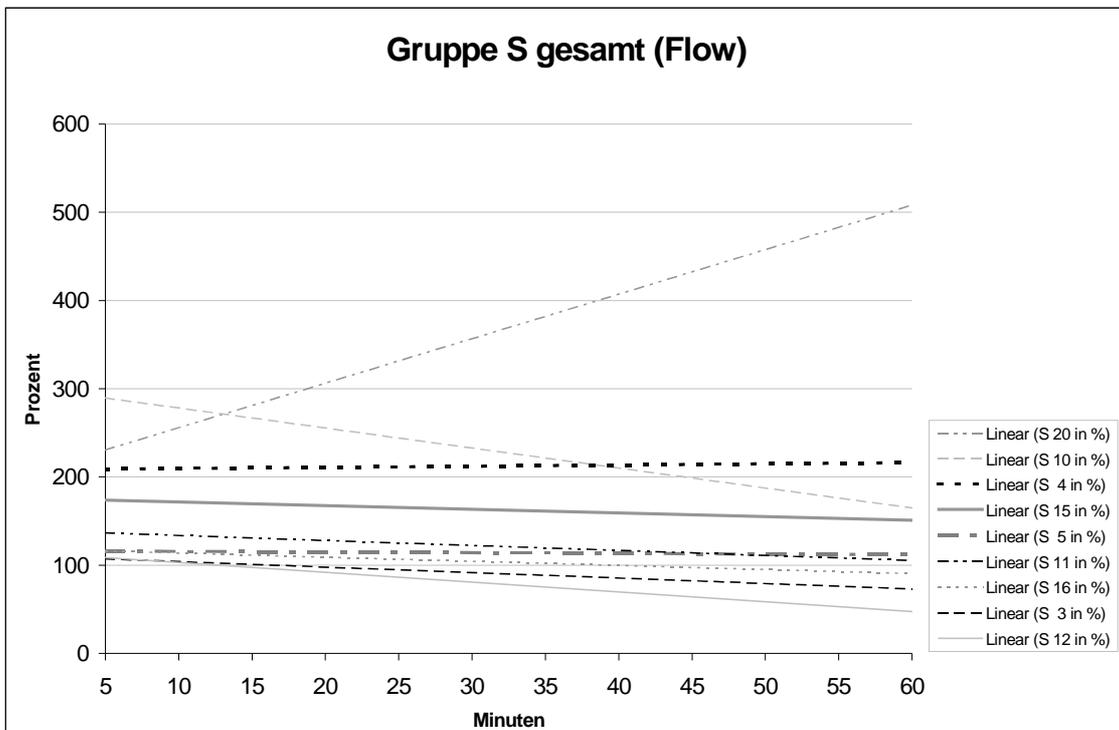


Diagramm 10 : Flussverläufe in Prozent von den Herzen der Gruppe M

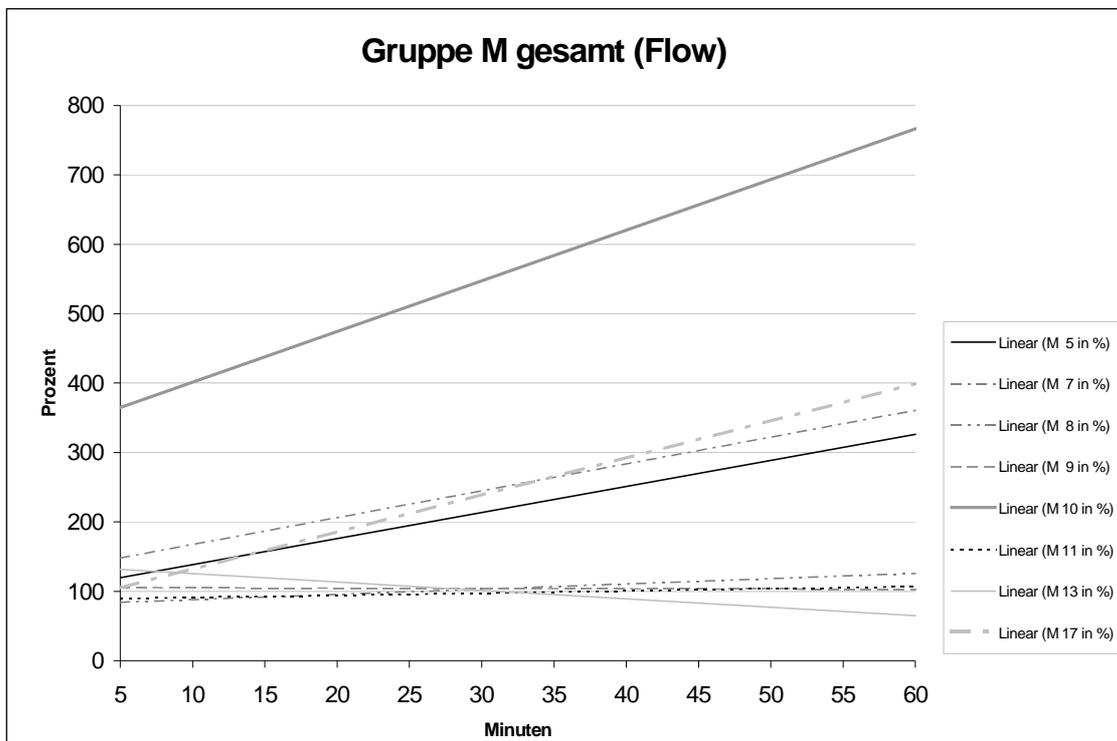
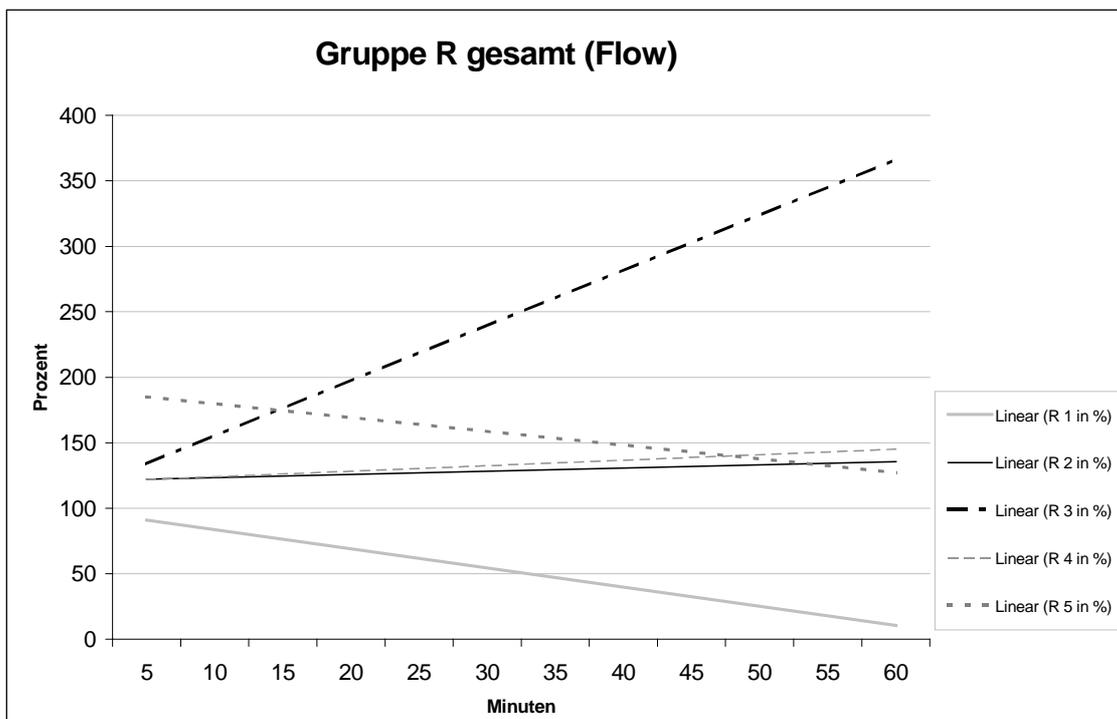


Diagramm 12 : Flussverläufe in Prozent von den Herzen der Gruppe R



## 7. Literaturverzeichnis

1. Ashenasy N, Tassini M, Vivi A, et al. (1995)  
Intracellular volume measurement and detection of edema:  
multinuclear NMR studies of intact rat hearts during normothermic  
ischemia  
Magn. Reson. Med. Apr;33(4):515-520
2. Askenasy N, Navon G (1997)  
Continuous monitoring of intracellular volumes in isolated rat hearts  
during normothermic perfusion and ischemia  
J Magn Reson. Jan;124(1):42-50
3. Baer FM, Theissen P, Schneider CA, et al. (1994)  
Magnetic resonance tomography imaging techniques for diagnosing  
myocardial viability  
Herz Feb;19(1):51-64
4. Becker A, Anderson R (1985)  
Pathologie des Herzens – Farbatlas  
Deutsche Übersetzung Thieme Verlag
5. Belzer FO, Southard HH (1988)  
Principles of organ preservation by cold storage  
Transplant 45(4):673-676
6. Bolli R (1990)  
Mechanism of myocardial stunning  
Circulation Vol.82,No.3, September
7. Bouchard A, Reeves RC, Cranney G (1989)  
Assessment of myocardial infarct size by means of T<sub>2</sub>-weighted <sup>1</sup>H  
nuclear magnetic resonance imaging  
Am Heart J 117:281
8. Boxt LM, Hsu D, Katz J (1993)  
Estimation of myocardial water content using transverse relaxation  
time from dual spin-echo magnetic resonance imaging  
Magnetic Resonance Imaging Vol.11.pp.375-383

9. Boyle EM, Pohlman TH, Cornejo C, et al. (1996)  
Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion  
Ann Thorac Surg 62:1868-1875
10. Braunwald E, Kloner RA (1982)  
The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction  
Circulation 66, No.6
11. Buda AJ, Aisen AM, Juni JE, et al. (1985)  
Detection and sizing of myocardial ischemia and infarction by nuclear magnetic resonance imaging in canine heart  
Am Heart J Dec;110(6):1284-1290
12. Bulkey BH, Hutchins GM (1977)  
Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery  
The paradox of necrosis in areas of revascularization  
Circulation Vol.56, No.6, December
13. Carlson RE, Aisen AM, Buda AJ (1992)  
Effect of reduction in myocardial edema on myocardial blood flow and ventricular function after coronary reperfusion  
Am. J. Physiol. 262 (Heart Circ. Physiol. 31):H641-H648
14. Checkley D, Loveday BE, Waterton JC, et al. (1987)  
Detection of myocardial infarction in the mini-pig using NMR imaging  
Magnetic Resonance Imaging in Medicine 5,201-216
15. Claussen CD (2003)  
Medizin-Nobelpreis 2003 für Pioniere der MRT  
RöFo-Brennpunkt 11
16. Cooley DA (2002)  
America's first nobel prize in medicine or physiology  
The story of Guthrie and Carrel  
Tex Heart Inst J; 29(2):150-152
17. De Roos A, Doornbos J, van der Wall EE, et al. (1988)  
MR imaging of acute myocardial infarction: Value of Gd-DTPA  
AJR 150:531-534, March

18. De Roos A, van Rossum AC, van der Wall E, et al. (1989)  
Reperfused and nonreperfused myocardial infarction: diagnostic potential of Gd-DTPA-enhanced MR imaging  
Radiology 172:717-720
19. De Roos A, Matheijssen NAA, Doornbos J, et al. (1990)  
Myocardial infarct size after reperfusion therapy: assessment with Gd-DTPA-enhanced MR Imaging  
Radiology 176:517-521
20. De Roos A, Mohanlal RW, Van Vaals J, et al. (1991)  
Gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging of the isolated rat heart after ischemia and reperfusion  
Invest. Radiol. 26:1060-1064
21. DiBardino DJ  
The history and development of cardiac transplantation  
Tex Heart Inst J; 26:198-205
22. Eugene M (1986)  
Nuclear magnetic resonance and proton relaxation times in experimental heterotopic heart transplantation  
J Heart Transplant 5:39-45
23. Filipchuk NG, Peshock RM, Malloy CR, et al. (1986)  
Detection and localization of recent myocardial infarction by magnetic resonance imaging  
Am. J. Cardiol. Aug1;58(3):214-219
24. Fishbein MC (1990)  
Reperfusion Injury  
Clin. Cardiol. 13,213-217
25. Fisher MR, Mc Namara MT, Higgins CB (1987)  
Acute myocardial infarction: MR evaluation in 29 patients  
AJR Am. J. Roentgenol. Feb;148(2):247-251
26. Fox KA, Saffitz JE, Corr PB (1987)  
Pathophysiology of myocardial reperfusion  
Cardiol Clin. Feb;5(1):31-48

27. Fullerton GD, Potter JL, Dornbluth (1982)  
NMR relaxation of protons in tissues and other macromolecular water solutions  
Magn Reson Imaging 1(4):209-226
28. Ganote CE, et. al. (1975)  
Irreversible myocardial injury in anoxic perfused rat hearts  
Am. J. Pathol. 80:419-450
29. Ganote CE (1983)  
Contraction band necrosis and irreversible myocardial injury  
Journal of Molecular and Cellular Cardiology 15,67-73
30. Garcia-Dorado D, Th eroux P, Duran JM, et al. (1992)  
Selective inhibition of the contractile apparatus  
A new approach to modification of infarct size, infarct composition, and infarct geometry during coronary artery occlusion and reperfusion  
Circulation 85:1160-1174
31. Garcia-Dorado D, Oliveras J, Gili J, et al. (1993)  
Analysis of myocardial oedema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion  
Cardiovascular Research 27(8):1462-1469
32. Higgins CB, Herfkens R, Lipton MJ, et al. (1983)  
Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times  
Am J Cardiol. Jul;52(1):184-188
33. Higgins CB, Byrd BF 2<sup>nd</sup>, Mc Namara MT, et al. (1985)  
Magnetic resonance imaging of the heart: a review of the experience in 172 subjects  
Radiology Jun;155(3):671-679
34. Hillenbrand HB, Kim RJ, Parker MA, et al. (2000)  
Early assessment of myocardial salvage by contrast-enhanced magnetic resonance imaging.  
Circulation Oct3;102(14):1678-1683

35. Huber DJ, Kirkman RL, Kupiec-Weglinski JW, et al. (1985)  
The detection of cardiac allograft rejection by alterations in proton  
NMR relaxation times  
Invest Radiol. Nov;20(8):796-802
36. Jennings RB, Hawkins HK, Lowe JE, et al. (1978)  
Relation between high energy phosphate and lethal injury in  
myocardial ischemia in the dog  
Am J Pathol. Jul;92(1):187-214
37. Jennings RB, Hawkins HK (1980)  
Ultrastructural changes of acute myocardial ischemia  
in degradative processes in heart and skeletal muscle  
edited by K. Wildenthal Amsterdam, Elsevier  
North-Holland Biomedical Press pp295-346
38. Jennings RB, Schaper J, Hill ML, et al. (1985)  
Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury  
Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure  
Circ. Res, 56:262-278
39. Jennings RB, Reimer KA (1991)  
The cell biology of acute myocardial ischemia  
Annu. Rev. Med., 42:225-246
40. Jennings RB, Reimer KA (1994)  
Acute myocardial ischemia: effect of reperfusion with arterial blood  
Art. Cells, Blood Subs., and Immob. Biotech., 22(2),253-278
41. Jennings RB, Steenbergen CJr, Reimer KA (1995)  
Myocardial ischemia and reperfusion  
Monogr Pathol. 37:47-80
42. Johnston DL, Brady TJ, Rathner AV, et al. (1985)  
Assessment of myocardial ischemia with proton magnetic  
resonance: effect of a three hour coronary occlusion with and  
without reperfusion  
Circulation 71,No.3,595-601
43. Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, et al. (1995)  
Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast  
magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts  
Circulation 92:1902-1910

44. Kim RJ, Chen EL, Lima JAC, et al. (1996)  
Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhanced and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction  
Circulation 94:3318-3326
45. Kim RJ, Lima JAC, Chen EL, et al. (1997)  
Fast <sup>23</sup>Na magnetic resonance imaging of acute reperfused myocardial infarction  
Potential to assess myocardial infarction  
Circulation 95:1877-1885
46. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. (1999)  
Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function  
Circulation 100:1992-2002
47. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. (2000)  
The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction  
N Engl J Med. Nov 16;343(20):1488-1490
48. Kiricuta IC, Schmitt WG, Beyer HK (1989)  
Possibilities of phosphorus 31 spectroscopy in assessing the therapeutic effects on cellular energy metabolism of the myocardium  
Herz Aug;14(4);260-266
49. Kloner RA, De Boer LW, Darsee JR, et al. (1981)  
Recovery from prolonged abnormalities of canine myocardium salvaged from ischemic necrosis by coronary reperfusion  
Proc Natl Acad Sci USA Nov;78(11):7152-7156
50. Krauss XH, van der Wall EE, van der Laarse A, et al. (1990)  
Follow-up of regional myocardial T2 relaxation times in patients with myocardial infarction evaluated with magnetic resonance imaging  
European Journal of Radiology 11:110-119
51. Kuhn-Regnier F, Fischer JH, Jeschkeit S, et al. (2000)  
Coronary oxygen persufflation combined with HTK cardioplegia prolongs the preservation time in heart transplantation  
Eur. J. Cardiothorac. Surg. Jan;17(1):71-76

52. Leach MO (2004)  
Nobel Prize in Physiology or Medicine 2003 awarded to Paul Lauterbur and Peter Mansfield for discoveries concerning magnetic resonance imaging  
Phys. Med. Biol. 49:7 February Editorial
53. Lima JAC, Judd RM, Bazille A, et al. (1995)  
Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI  
Circulation 92:1117-1125
54. Manning WJ, Atkinson DJ, Grossman W, et al. (1991)  
First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease  
J. Am. Coll. Cardiol. Oct;18(4):959-965
55. Marban E (1991)  
Myocardial stunning and hibernation  
The physiology behind the colloquialisms  
Circulation Vol.83,No.2, February
56. Marie PY, Angioi M, Carreaux JP, et al. (2001)  
Detection and prediction of acute heart transplant rejection with the myocardial T2 determination provided by a black-blood magnetic resonance imaging sequence  
J Am Coll Cardiol 37:825-831
57. Matheijssen NAA, de Roos A, van der Wall EE, et al. (1991)  
Acute myocardial infarction: comparison of T2-weighted and T1-weighted Gadolinium-DTPA enhanced MR imaging  
Magnetic Resonance in Medicine 17, 460-469
58. Matsumura K, Jeremy RW, Schaper J, et al. (1998)  
Progression of myocardial necrosis during reperfusion of ischemic myocardium  
Circulation 97:795-804
59. Mc Namara MT, Higgins CB, Ehman RL, et al. (1984)  
Acute myocardial ischemia: magnetic resonance contrast enhancement with gadolinium-DTPA  
Radiology Oct;153(1):157-163

60. Mc Namara MT, Higgins CB, Schechtmann N, et al. (1985)  
Detection and characterization of acute myocardial infarction in man with use of gated magnetic resonance  
Circulation Apr;71(4):717-724
61. Mc Namara MT, Tscholakoff D, Revel D (1986)  
Differentiation of reversible and irreversible myocardial injury by MR imaging with and without gadolinium-DTPA  
Radiology Mar;158(3):765-769
62. Miller S, Hahn U, Bail DM, et al. (1999)  
Cardiac MRI for determining functional left ventricular parameters  
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb. Verfahr. Jan;170(1):47-53
63. Miller S, Schick F, Scheule AM, et al. (2000)  
Conventional high resolution versus fast T<sub>2</sub>-weighted MR imaging of the heart: assessment of reperfusion induced myocardial injury in animal model  
Magnetic Resonance Imaging 18:1069-1077
64. Mitchell MB, Winter CB, Banerjee A, et al. (1993)  
The relationship between ischemia-reperfusion injury, myocardial stunning and cardiac preconditioning  
Surgery, Gynecology and Obstetrics July Volume 177
65. Mousseaux E, Farge D, Guillemain R, et al. (1993)  
Assessing human cardiac allograft rejection using MRI with Gd-DOTA  
J. Comput. Assist. Tomogr, Vol.17, No.2
66. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA, et al. (1986)  
Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium  
Circulation 74, No.5,1124-1136
67. Murry CE, Richard VJ, Reimer KA, et al. (1990)  
Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode  
Circ Res. Apr;66(4):913-931

68. Nagel E, al Saadi N, Fleck E (2000)  
Cardiovascular magnetic resonance: myocardial perfusion  
Herz Jun;25(4):409-416
69. Nishimura T, Sada M, Sasaki H, et al. (1989)  
Sodium nuclear magnetic resonance imaging of acute cardiac  
rejection in heterotopic heart transplantation  
Cardiovasc Res. Jul;23(7):561-566
70. Patel B, Kloner R, Przyklenk K, et al. (1988)  
Postischemic myocardial stunning: a clinically relevant phenomenon  
Annals of Internal Medicine Volume 108 Number 4 April
71. Pereira RS, Wisenberg G, Prato FS, et al. (2000)  
Clinical assessment of myocardial viability using MRI during a  
constant infusion of Gd-DTPA  
MAGMA Dec;11(3):104-113
72. Preshock RM, Malloy CR, Buja LM, et al. (1986)  
Magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction:  
gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid as a marker of  
reperfusion  
Circulation 74,No.6,1434-1440
73. Puri PS (1975)  
Contractile and biochemical effects of coronary reperfusion after  
extended periods of coronary occlusion  
Am J Cardiol. Aug;36(2):244-251
74. Ramani K, Judd RM, Holly TA, et al. (1998)  
Contrast magnetic resonance imaging in the assessment of  
myocardial viability in patients with stable coronary artery disease  
and left ventricular dysfunction  
Circulation Dec 15;98(24):2687-2694
75. Ramm B, Semmler W, Laniado M (1986)  
Einführung in die MR-Tomographie  
Grundlagen und klinische Anwendung  
Thieme Verlag
76. Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH (1983)  
Pathology of acute myocardial ischemia: metabolic functional and  
ultrastructural studies  
Am J Cardiol. Jul20;52(2):72A-81A

77. Remmele W (1999)  
Pathologie 1  
Rechtsfragen in der Pathologie. Einführung in die bioptische Diagnostik. Herz und Gefäßsystem. Hämatologie. Milz. Thymus  
Springer Verlag
78. Roberts HC, Saeed M, Roberts TPL, et al. (1997)  
Comparison of Albumin-(Gd-DTPA)<sub>30</sub> and Gd-DTPA-24 Cascade-Polymer for measurement of normal and abnormal microvascular permeability  
JMRI 7:331-338
79. Rochitte CE, Kim RJ, Hillenbrand HB, et al. (2000)  
Microvascular integrity and the time course of myocardial sodium accumulation after acute infarction  
Circulation Research 87:648
80. Rokey R, Verani MS, Bolli R, et al. (1986)  
Myokardial infarct size quantification by MR imaging early after coronary occlusion in dogs  
Radiology Mar;158(3):771-774
81. Rosenstrauch D, Akay HM, Bolukoglu H, et al. (2003)  
Ex vivo resuscitation of adult pig hearts  
Tex Heart Inst J. 30(2):121-127
82. Ryan T, Tarver RD, Duerk JL, et al. (1990)  
Distinguishing viable from infarcted myocardium after experimental ischemia and reperfusion by using nuclear magnetic resonance imaging  
J. Am. Coll. Cardiol. 15:1355-1364
83. Saeed M, Wendland MF, Takehara Y, et al. (1990)  
Reversible and irreversible injury in the reperfused myocardium: differentiation with contrast material-enhanced MR imaging  
Radiology Jun;175(3):633-637
84. Saeed M, Wendland MF, Masui T, et al. (1994)  
Reperfused myocardial infarction on T1- and susceptibility-enhanced MRI: evidence for loss of compartmentalisation of contrast media  
Magn Reson Med. Jan;31(1):31-39

85. Sandstede JJW, Lipke C, Beer M, et al. (2000)  
Analysis of first-pass and delayed contrast-enhancement patterns of dysfunctional myocardium on MR imaging: use in the prediction of myocardial viability  
AJR Am J Roentgenol. Jun;174(6):1741-1743
86. Sandstede JJW, Pabst T, Beer M, et al. (2000)  
<sup>23</sup>Natrium-MRT zur Infarktdarstellung am menschlichen Herzen  
Fortschr. Röntgenstr., 172:739-743
87. Sandstede JJW (2003)  
Assessment of myocardial viability by MR imaging  
Eur Radiol 13: 52-61
88. Schaefer S, Malloy CR, Katz J, et al. (1988)  
Gadolinium-DTPA-Enhanced Nuclear Magnetic Resonance Imaging of reperfused myocardium: identification of the myocardial bed at risk  
J. Am. Coll. Cardiol. 12:1064-72
89. Schaefer S, Schwartz GG, Gober JR, et al. (1989)  
Magnetic resonance spectroscopy. Evaluation of ischemic heart disease  
Invest. Radiol. Dec;24(12):969-972
90. Scheule AM (1993)  
The synthesis of high energy phosphates during reperfusion with hypothermic perfluorocarbon emulsion FC 43-A studied with <sup>31</sup>P MRS using a model of isolated porcine hearts  
Z HTG-Chir. 7:233-238
91. Scheule AM, Bohl A, Heinemann MK, et al. (1996)  
Postischemic synthesis of high energy phosphates in isolated porcine hearts during reperfusion with 11 or 25°C hypothermic perfluorocarbon emulsion FC 43. A <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy study  
European Journal of Cardio-thoracic Surgery 11:746-750
92. Schewe PF, Stein B, Riordon J (2003)  
The 2003 Nobel Prize in Physiology/Medicine  
Physics News 656, October 7

93. Schmiendl A, Haasis G, Schnabel PhA, et al. (1995)  
Morphometric evaluation of volume shifts between intra- and extra-cellular space before and during global ischemia  
The Anatomical Record 241:319-327
94. Schoen FJ, Gimbrone MA  
Cardiovascular Pathology, Clinicopathologic Correlations and Pathogenetic Mechanisms  
Williams & Wilkins
95. Segel LD, Minten JM, Schweighardt FK (1992)  
Fluorochemical emulsion APE-LM substantially improves cardiac preservation  
Am J Physiol. Sep;263(3Pt2):H730-739
96. Shumway NE (1995)  
Heart transplantation 1958-1995  
Journal of the Irish Colleges of Physicians and Surgeons,  
Vol.24, No.1, January
97. Steenbergen C, Hill ML, Jennings RB (1985)  
Volume regulation and plasma membrane injury in aerobic, anaerobic, and ischemic myocardium in vitro  
Effects of osmotic cell swelling on plasma membrane integrity  
Circ. Res. 57:864-875
98. Steiner RE, Bydder GM, Selwyn A, et al. (1983)  
Nuclear magnetic resonance imaging of the heart. Current status and future prospects  
Br. Heart J. Sep;50(3):202-208
99. Tomoda H (1985)  
The effects of myocardial perfusion with perfluorochemical substances  
Jpn Heart J. Mar;26(2):247-257
100. Tscholakoff D, Aherne T, Yee ES, et al. (1985)  
Cardiac transplantations in dogs: evaluation with MR  
Radiology 157:697-702
101. Tscholakoff D (1986)  
Early phase myocardial infarction: evaluation by MR imaging  
Radiology 159:667-672

102. Tscholakoff D (1987)  
Magnetische Resonanztomographie (MRT) des Herzens  
Forsch. Röntgensr. 146,1:82-88
103. Ueda K, Genda T, Hirata I, et al. (1992)  
Beneficial effect of fluorocarbon reperfusion on postoperative cardiac dysfunction of transplanted heart  
J Heart Lung Transplant. Jul-Aug;11(4Pt1):646-655
104. Van Dijkman PRM, van der Wall EE, de Roos A, et al. (1991)  
Acute, subacute, and chronic myocardial infarction: quantitative analysis of Gadolinium-enhanced MR images  
Radiology 180:147-151
105. Van Rossum AC, Visser FC, van Eenige MJ, et al. (1990)  
Gadolinium-Diethylene-Triamine Pentaacetic acid dynamics in magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction with occluded and reperfused coronary arteries after thrombolysis  
Am J Cardiol 65:845-851
106. Walpoth BH, Müller MF, Celik B, et al. (1998)  
Assessment of cardiac rejection by MR-imaging and MR-spectroscopy  
Eur. J. Cardiothorac Surg. Oct;14(4):426-430
107. Wesbey G, Higgins CB, Lanzer P, et al. (1984)  
Imaging and characterization of acute myocardial infarction in vivo by gated nuclear magnetic resonance  
Circulation Jan;69(1):125-130
108. Willams ES, Kaplan JI, Thatcher F, et al. (1980)  
Prolongation of proton spin lattice relaxation times regionally ischemic tissue from dog hearts  
J. Nucl. Med. May;21(5): 449-453
109. Wisenberg G, Prato FS, Carroll SE (1988)  
Serial nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction with and without reperfusion  
Am Heart J 115:510
110. Yau TM, Ikonomidis JS, et al. (1993)  
Which techniques of cardioplegia prevent ischemia?  
Ann Thorac Surg, 56:1020-1028

111. Yuasa K, Sugimura K, Kawamitsu H, et al. (1993)  
Quantification of occlusive and reperfused myocardial infarct size  
with Gd-DTPA-enhanced MR imaging  
European Journal of Radiology 17:150-154

## **Danksagung**

Mein aufrichtiger Dank gilt Herr Prof. Dr. med. C. D. Claussen, Direktor der Abteilung für Radiologische Diagnostik der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen, für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas.

Großen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med. Stephan Miller und seinen Kollegen, für die Anleitung bei der Planung, Hilfe bei der praktischen Durchführung und Auswertung der Dissertation.

Ich danke auch Herrn Prof. Dr. med. A. M. Scheule und seinen Kollegen für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung und Vorarbeit der Versuche an den Schweineherzen.

Herrn PD Dr. med. U. Vogel danke ich für die Zusammenarbeit und Hilfe bei der praktischen Durchführung der pathohistologischen Versuche und Auswertung.

Mein großer Dank gilt auch den MTRA`s und Assistenten der Abteilung für Radiologische Diagnostik, die mich im Umgang mit den technischen Anlagen der Abteilung freundlich und hilfsbereit unterstützt haben.

Vor allem danke ich meinem Ehemann Stefan herzlichst für seine unendliche Geduld, moralische Unterstützung und Motivation.

In gleichem Maße danke ich meinen geliebten Eltern, die mir mein Studium und die Dissertation ermöglicht haben. Auch danke ich ihnen für die unendliche Geduld und moralische Unterstützung.

Ich danke auch meiner Schwester und vielen anderen für ihr Interesse und der moralischen Unterstützung.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Hiller-Böhm  
Geburtsname: Hiller  
Vorname: Renate  
Geburtsdatum/-ort: 30.05.1971 in Tübingen  
Familienstand: verheiratet

### Schulbildung

1977 - 1982 Grundschule, Tübingen  
1982 - 1988 Albert-Schweitzer-Realschule, Tübingen  
Abschluss: Mittlere Reife  
1988 - 1991 Ernährungswissenschaftliches Gymnasium,  
Tübingen  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Berufsausbildung

1991 - 1993 Ausbildung zur Medizinisch-Technischen  
Radiologieassistentin, Universitätsklinik Tübingen

### Beruflicher Werdegang

10/93 - 04/94 MTRA, Universitätsklinik Tübingen, Diagnostische  
Radiologie  
05/94 - 12/98 MTRA, Universitätsklinik Tübingen, Diagnostische  
Radiologie (Teilzeit)

### Hochschulbildung

1994 -1999 Humanmedizin an der Universität Tübingen

### Praktisches Jahr

04/99 – 04/00 Wechsel an die Universität Bonn  
DRK-Krankenhaus Neuwied: Wahlfach Radiologie  
02.05.2000 Ärztliche Prüfung (3. Staatsexamen)

### Ärztin im Praktikum

07/00 - 09/01 Innere Medizin, St. Elisabeth-Krankenhaus Neuwied  
10/01 - 12/01 Strahlentherapie, Radiologisches Institut Dr. von  
Essen, Koblenz

### Assistenzärztin

01/02 – 09/03 Radiologisches Institut Dr. von Essen Koblenz:  
- Strahlentherapie  
- Radiologische Diagnostik (Computertomographie)  
10/03 – 12/07 Strahlentherapie, Klinikum Kemperhof Koblenz  
Prüfung zur Fachärztin für Strahlentherapie am  
30.10.07

### Fachärztin

Seit 01/08 Fachärztin für Strahlentherapie, Praxis für  
Strahlentherapie am Klinikum Kemperhof Koblenz

Rengsdorf, Februar 2008