

Andreas Frank Haars  
Dr. med.

## **Über die quantitative Erfassung der koronarangiographischen Myokardkontrastierung (Myocardial Blush) und seine prognostische Bedeutung für die residuale linksventrikuläre Funktion nach akutem Myokardinfarkt**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Helmut F. Kücherer

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass eine reproduzierbare quantitative Erfassung des Myocardial Blush Grade möglich ist. Sie bietet den Vorteil einer Untersucher-unabhängigeren Beurteilung mit guter Observer-Übereinstimmung im Vergleich zu den bisher beschriebenen visuellen und kategorialen Blush-Graduierungen (MBG, TMPG) und kann mit einem einfachen Computer gestützten Auswerteprogramm zeitnah im Rahmen der Akutversorgung eines Infarktpatienten durchgeführt werden.

Anhand spezieller in Atemanhaltetechnik gewonnener Angiographie-Serien wurde bei 124 Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach interventioneller Versorgung eine prospektive Analyse der myokardialen Kontrastmittel-Perfusionskinetik (quantitative Blush-Analyse) vorgenommen. Nach Implementierung einer Bildabgleichskorrektur zur Bewegungskompensation konnten 92% der Serien ausgewertet werden.

Die Auswertung des visuell bestimmten Myocardial Blush Grade (MBG) nach van't Hof wurde an allen Patienten vorgenommen. Es ließ sich nachweisen, dass trotz Wiederherstellung eines guten epikardialen Flusses eine Kompromittierung der myokardialen Reperfusion (MBG 0/1) im Sinne eines partiellen oder kompletten „no reflow“-Phänomens bei der Hälfte der Patienten vorliegt. Ein visuell reduzierter Blush (MBG 0/1) korrelierte signifikant mit einer längeren Ischämiezeit, fehlender ST-Streckenresolution, einem schlechtem kardiopulmonalem Status vor Intervention, sowie hinsichtlich der enzymatischen und mittels MCE und CMR bestimmten Infarktgröße. Insbesondere Patienten mit Vorderwandinfarkt hatten signifikant niedrigere MBG. Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils konnten keine signifikanten Korrelationen gefunden werden.

Im Vergleich zur visuellen MBG lässt sich durch die Beurteilung der regionalen Blushkinetik eine lineare Beziehung zwischen einer verminderten/verzögerten Kontrastmittelperfusion und der resultierenden Infarktgröße feststellen, wobei der „no reflow“-Status durch die graduelle Kompromittierung der Reperfusionskinetik (niedrige  $G_{\max}$  und  $G_{\max}/T_{\max}$  Werte) erfasst wurde. Die durch CMR und MCE bestimmte initiale Infarktgröße zeigte eine inverse und statistisch signifikante Korrelation mit den quantitativen Parametern der Blush-Kinetik  $G_{\max}$  und  $G_{\max}/T_{\max}$ . Die Troponinelevation nach 72-96h korrelierte ebenfalls signifikant mit der Infarktgröße.

Zur Bestimmung des prognostischen Wertes der einzelnen Methoden für die residuale Ejektionsfraktion (3-6 Monate follow-up) wurden Korrelationen und ROC-Analysen für die initial ermittelten Infarktgrößen (MCE, CMR) und die visuelle und quantitative Blush-Graduierung durchgeführt. Die ROC-Analyse konnte zeigen, dass sowohl MCE als auch CMR eine akkurate Vorhersage der residualen Ejektionsfraktion  $>50\%$  mit vergleichbar hoher Sensitivität (84% und 85%) leisten. Das „delayed enhancement“ (CMR) erwies sich jedoch als der spezifischere Parameter (81% vs. 64%).

Während der visuelle MBG eine moderate Sensitivität (65%) und Spezifität (64%) für die Vorhersage der residualen Ejektionsfraktion besaß, zeigte  $G_{\max}/T_{\max}$  bei einem angenommenen Cut-off Wert von 3.1 gy/s eine signifikant höhere Sensitivität (91%) und Spezifität (96%). Darüber hinaus korrelierte  $G_{\max}/T_{\max}$  invers mit den residualen enddiastolischen Volumen und der regionalen Kontraktilität im follow up (globales und segmentales Remodeling).

$G_{\max}/T_{\max}$  wies ein höheres relatives Risiko im Vergleich zum visuellen MBG auf und war in der Multivariat-Analyse der einzige signifikante und unabhängige Prädiktor des kombinierten klinischen Endpunktes - Tod, Reinfarkt oder Revaskularisation des Infarktgefäßes innerhalb von 6 Monaten. Die Risikostratifizierung mittels quantitativer Blush-Analyse konnte durch aufwändigere bildgebende Verfahren nur noch gering verbessert werden (Chi-Square Test).

Dies ist somit die erste prospektive, klinisch-experimentelle Studie, die zeigen konnte, dass eine quantitative Analyse der regionalen Blushkinetik verglichen mit dem visuell bestimmten MBG einen zusätzlichen diagnostischen Wert zur Risikostratifizierung und Abschätzung der residualen LV-Funktion bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt hat.

Mithilfe der aus der Analyse der regionalen Blushkinetik (TDC) gewonnenen Wertebereiche für  $T_{\max}$ ,  $G_{\max}$  und  $G_{\max}/T_{\max}$  wurden sogenannte Parametermappen generiert und auf ihren Informationsgehalt hin untersucht: Sie erlauben einen raschen Überblick, sind für die Erkennung von Bewegungsartefakten und für die Platzierung des Messbereichs (ROI) zur TDC-Analyse hilfreich und können zur Beurteilung der durch die TDC-Analyse nicht erfassten Blush-Propagation („spread“) herangezogen werden.

Das von Gibson beschriebene Staining-Phänomen (myokardiale Kontrastmittelpersistenz bei Integritätsverlust der Vaskulatur) ist mit großen Infarkten assoziiert und konnte durch die TDC-Analyse dargestellt werden; hier ist die verbesserte Abgrenzbarkeit einer „benignen“ Hyperämie zu erwarten.

Der entscheidende Vorteil der quantitativen Blush-Analyse und Visualisierung mittels Parametermappen ist ihre einfache und zeitnahe Durchführbarkeit im Rahmen der Akut-HKU des Infarktpatienten. Durch die Darstellung einer „no reflow“-Situation kann sie neben einer prognostischen Einschätzung auch eine Entscheidungshilfe für die künftige interventionelle Reperfusionstrategie bieten.

Weder die bisherige Beurteilung der epikardialen Revaskularisation mittels TIMI-Flow-Graduierung noch die frühe oder infarktequivalente späte Troponinfreisetzung (72-96h) sind hierzu geeignet. Eine sehr genaue Evaluation der myokardialen Reperfusion und Infarktgrößenbestimmung ist sowohl mit der kontrastverstärkten KardioMRT (CMT) als auch mittels Myokardkontrastechokardiographie (MCE) möglich. Beide Methoden sind jedoch an eine hohe technische und personelle Ausstattung gebunden, nicht immer sofort verfügbar und nicht ohne zusätzliche Risiken.

Die absolute Quantifizierung im Sinne eine Erfassung der Gewebsperfusion pro ml Gewebe ist mit der vorgestellten Methode nicht möglich. Aufgrund der Proportionalität von Röntgenstrahlungsabschwächung und der Kontrastmittelkinetik lässt sich eine Abgrenzung zwischen normaler und kompromittierter Kontrastmittelperfusion treffen. Viele Einflussfaktoren wie regionale Myokarddicke, projektionsbedingte Überlagerungen oder die unterschiedliche Absorption des Patienten selbst sind jedoch nicht mit dieser Methode differenzierbar.

Zur besseren Evaluation möglicher beeinflussbarer Faktoren wie Belichtung, KM-Injektionsgeschwindigkeit, Nitrogabe und Herzfrequenz wären Versuche am Tier erforderlich. Die Untersuchung eines Normkollektives ist zur weiteren Analyse hinsichtlich grundlegender Unterschiede der Gefäßterritorien (RCA, RCX, LAD) und zur besseren Abgrenzung der Normwerte ist unabdingbar. Die prognostische Bedeutung der gewonnen Cut-off-Werte sollte unabhängig in einem anderen Kollektiv überprüft und in weiteren prospektive Studien bestätigt werden.