

COMPRENDERE LE CAUSE E LE CONSEGUENZE DELL'INFARTO. LE CAPACITÀ DELLA RISONANZA MAGNETICA

M. De Lazzari, S. Illiceto, M. Perazzolo Marra

**Clinica Cardiologica,
Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari,
Università degli Studi di Padova.**

Il forte impatto culturale che la Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) ha avuto, e sta continuando ad avere, nella comprensione della fisiopatologia dell'ischemia miocardica e nella conseguente gestione clinica, è ormai noto ed oggetto di numerose pubblicazioni scientifiche. Recentemente, tale valore è stato ribadito proprio in un Documento di Consenso ESC ¹ nell'ambito del quale viene rivisitata la definizione di Infarto Miocardico Acuto (IMA): storicamente la definizione si basava sul rialzo degli indici di miocardiocitolisi e su alterazioni elettrocardiografiche; nella terza definizione di IMA viene evidenziato il contributo clinico dell'imaging non invasivo, quale la risonanza magnetica cardiaca (RMC), come metodica capace di identificare "in vivo" la localizzazione e le caratteristiche della necrosi miocitaria e di stabilirne, inoltre, l'acuzie. L'utilità dimostrata dalla RMC, quindi, va ben oltre la valutazione della funzione e della cinetica ventricolare, ma spazia dalla fase acuta dell'infarto fino allo studio del rimodellamento post infartuale, includendo lo studio delle complicanze meccaniche, la stratificazione prognostica ed il rischio aritmico. Inoltre, specialmente nell'ambito delle sindromi coronariche senza sopraslivellamento del tratto ST, la RMC viene utilizzata per lo studio del miocardio ischemico e quello vitale e nella diagnosi differenziale dell'infarto miocardico dalla miocardite ².

Studio della funzione, area a rischio, necrosi e miocardio salvato

L'esame di RMC deve essere considerato come un insieme di sequenze distinte, cui sottendono gli stessi principi fisici, ma diverse tecniche di acquisizione. Ogni sequenza fornisce delle informazioni specifiche e dall'unione e dal confronto dei dati così ottenuti si ha una caratterizzazione tissutale del cuore, quasi una sorta di anatomia patologica "in vivo" ³. In un esame stan-

dard, i pazienti vengono sottoposti inizialmente a sequenze per la valutazione morfologica, della cinetica e per la quantificazione dei volumi e della funzione contrattile. Tali informazioni vengono ottenute con sequenze cinetiche dette Steady State Free Precession, acquisite durante apnee sequenziali. L'intero volume cardiaco viene esplorato sia in asse lungo che in asse corto, ottenendo un "full coverage" ventricolare. Nel post processing, dopo aver delineato i profili endocardici ed epicardici, in asse corto, è possibile ottenere i dati volumetrici e funzionali di ogni camera cardiaca, senza le approssimazioni geometriche proprie dell'ecocardiografia 2D. Inoltre, l'ottimo rapporto segnale rumore e la multi planarità permettono un'analisi dettagliata della cinetica segmentaria, con una buona risoluzione temporale (circa 50 msec), anche se inferiore a quella dell'ecocardiografia (fig. 1 A, B). Aree acinetiche possono essere l'epifenomeno di varie noxe patogene: necrosi cellulare, ischemia regionale acuta ma transitoria, ipoperfusione cronica cui soggiace un miocardio ancora vitale. La caratterizzazione tissutale ci viene in aiuto nella diagnosi differenziale di queste tre condizioni fisiopatologiche, mediante la misurazione dei tempi di rilassamento protonico definiti come T1 e T2. Le immagini T2 pesate sono ottenute senza utilizzo di mezzo di contrasto e sono sensibili al contenuto miocardico di acqua. L'edema rappresenta l'espressione di un danno acuto, associato ad infiammazione locale: l'acqua presente nell'interstizio comporta un aumento dell'intensità del segnale nelle immagini T2 pesate, per cui tali aree appariranno bianche. La presenza di edema tissutale, oltre che permettere la distinzione tra lesioni acute e croniche, permette la valutazione dell'area a rischio^{4,5}.

Durante la fase acuta di un infarto miocardico, l'area a rischio rappresenta l'area di miocardio irrorato dal vaso coronarico distalmente alla sua lesione occludente, e quindi ischemico. In caso di mancata riapertura del vaso colpevole, l'intera area a rischio andrà incontro a necrosi; viceversa, negli infarti sottoposti a terapia ripercussiva, tanto più precoce è il ripristino del flusso coronarico tanto minore è l'area che va incontro a necrosi e tanto maggiore sarà l'area di miocardio salvato⁶ (fig. 2). Tuttavia, alcuni più recenti studi non hanno confermato la linearità di tale relazione, in quanto sono emersi altri fattori che contribuiscono alla protezione o all'estensione dell'area di miocardio sal-

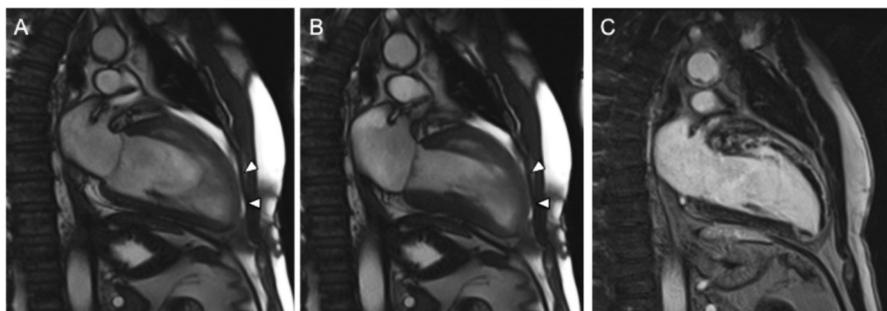


Fig. 1. Frame acquisito in diastole (A) e in sistole (B) dove si evidenzia la zona di acinesia a carico della parete anteriore, che corrisponde nell'immagine acquisita in fase tardiva dopo somministrazione di mezzo di contrasto (C) ad una necrosi transmurale con danno microvascolare.

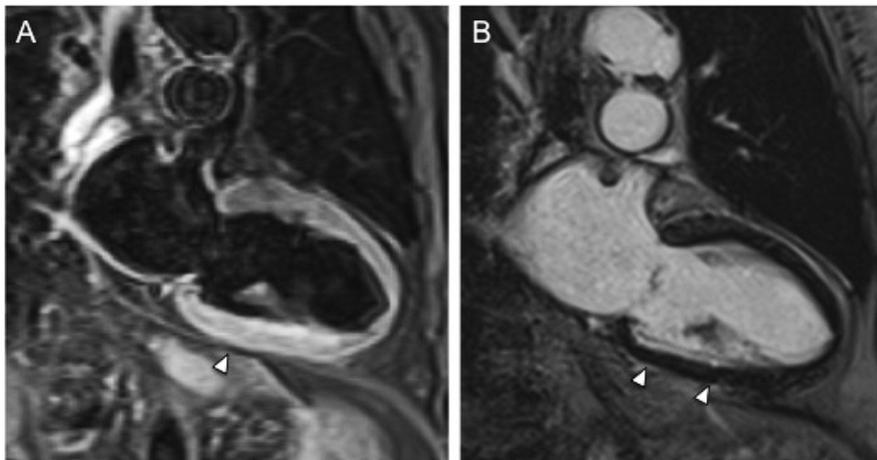


Fig. 2. Infarto miocardico inferiore medio-basale con area di miocardio salvato. Nell'immagine T2 pesata (A) evidenza di edema miocardico che raggiunge la transmuralità; nell'immagine per la valutazione del LGE (B) si nota che l'area necrotica si limita alla zona subendocardica, senza raggiungere la transmuralità. La differenza tra area edematosa (area a rischio) e area di necrosi corrisponde alla zona di miocardio salvato.

vato, quali il pre condizionamento, la presenza di circoli collaterali, l'embolizzazione distale, il danno da riperfusione e la disfunzione microvascolare⁷. La valutazione dell'area di necrosi viene effettuata mediante sequenze "inversion recovery" acquisite a 10 minuti dopo somministrazione di mezzo di contrasto⁸. Con un settaggio apposito, il segnale del miocardio sano viene annullato (appare quindi nero) e le aree di necrosi appaiono iperintense (bianche) e sono denominate aree di "Late Gadolinium Enhancement, LGE". Il mezzo di contrasto utilizzato, un chelato del gadolinio, è esclusivamente extracellulare, quindi si accumula laddove è presente un aumento del terzo spazio, per cicatrice fibrosa o per miocitolisi. Mentre nel miocardio sano ogni singolo voxel è occupato da miociti che sono densamente stipati, per cui il gadolinio ha in queste aree un basso volume di distribuzione e viene successivamente lavato via velocemente, nelle aree di necrosi cellulare o di sostituzione fibrotica è presente un accumulo del mezzo di contrasto e un rallentato wash out tale da dare un segnale iperintenso⁹. Recentemente sono state sviluppate diverse "famiglie" di sequenze¹⁰ allo scopo di aumentare la qualità delle immagini e di limitare eventuali artefatti; tuttavia, anche con le più comuni sequenze attualmente in uso, la RMC è già in grado di rilevare aree parcellari di necrosi/fibrosi con una risoluzione millimetrica, anche fino 0.16 grammi. Studi comparativi con SPECT⁸ e PET¹¹ hanno non solo confermato la capacità del LGE di identificare la necrosi cellulare, ma hanno anche evidenziato come la RM sia vantaggiosa in termini di risoluzione spaziale rispetto alle metodiche nucleari. Dalla fisiopatologia è noto il concetto del "wavefront phenomenon", per cui la necrosi ischemica si sviluppa dal sub endocardio verso l'epicardio con l'aumentare della durata dell'occlusione coronarica, fino ad arrivare alla transmuralità quando supera il 75% dello spessore del miocardio (fig. 3 A, B). La presenza di un pattern di distribuzione del LGE subendocardico o transmu-

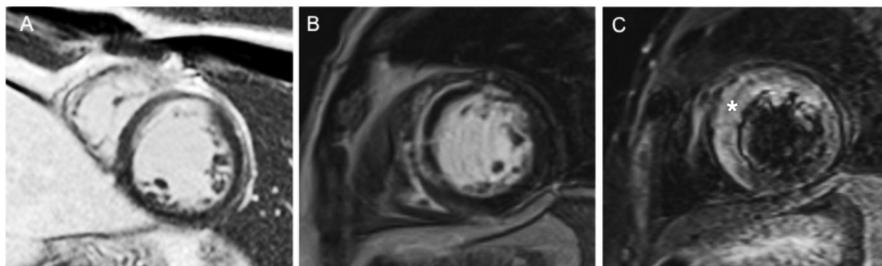


Fig. 3. Immagini acquisite in fase tardiva dopo somministrazione di gadolinio (A-B). In A si evidenzia una necrosi subendocardica a livello della parete antero-settale. In B infarto transmurale esteso al setto con all'interno area di danno microvascolare. In C immagine T2 pesata dello stesso paziente dove si apprezza all'interno dell'area di edema delle aree di hypoenhancement (asterisco) compatibili con infarto emorragico.

rare, corrispondente ad uno (o più) territori di distribuzione di una coronaria, è tipica quindi di un danno ischemico e permette la diagnosi differenziale con altri meccanismi di necrosi cardiaca quali, ad esempio, la miocardite. La RMC permette, inoltre, la valutazione anche della perfusione miocardica utilizzando una tecnica "first pass", ossia acquisendo le immagini RM durante l'infusione del mezzo di contrasto. In tal caso, l'intensità di segnale del miocardio normalmente perfuso aumenterà progressivamente prima di essere eliminato, mentre il miocardio non perfuso rimarrà nero. Tale metodica, nel contesto di un IMA, suggerisce la presenza di difetti di perfusione che saranno da correlare successivamente nel corso dell'esame alla presenza di danni micro-vascolari. Le sequenze "first pass" assumono una maggiore rilevanza clinica nella RMC da stress per la ricerca di aree di ischemia inducibile¹².

Le sequenze tardive post mezzo di contrasto sono inoltre utili per identificare la presenza di un danno microvascolare nel contesto di aree di LGE (fig. 1 C). All'interno di aree di necrosi, possono coesistere aree di hypoenhancement (nere) riferibili ad aree di ostruzione micro vascolare (no reflow)¹³. Come accennato precedentemente, spesso tali aree sono corrispondenti alle aree di ipoperfusione identificate dalle sequenze di first pass. Radiologicamente tale fenomeno è spiegato dalla difficile penetrazione del gadolinio nelle aree infartuate il cui danno si è esteso anche al microcircolo. Alcuni studi hanno dimostrato una correlazione lineare tra l'area di danno microvascolare evidenziato dalla RMC e gli indici angiografici di mancata perfusione (Myocardial Blush Grade)¹⁴.

Da un punto di vista fisiopatologico, tale fenomeno è spiegato da una mancata perfusione del miocardio distale dopo un lungo periodo di ischemia, nonostante la riapertura del vaso epicardio: probabilmente ciò è dovuto sia ad ostruzione intravascolare (ad esempio per embolizzazione distale), che a compressione ab estrinseco da parte dell'edema o dell'emorragia tissutale. L'infarto miocardico rosso (emorragico) è una conseguenza della terapia ripervasiva una volta che la necrosi cellulare è ormai completa: il danno del microcircolo coronarico porta al travaso ematico. Tale spiegazione, oltre ad essere confermata da studi autoptici¹⁵ è anche rilevata da particolari sequenze di RMC sensibili all'effetto ferromagnetico dei prodotti di degradazione dell'emoglobina.

L'infarto con solo danno microvascolare senza emorragia appare come area di hypoenhancement all'interno di un'area di necrosi, mentre l'infarto emorragico appare identico nelle sequenze post contrasto ma, analizzando le sequenze T2 pesate, all'interno dell'area di edema infartuale (bianca) coesistono delle aree di hypoenhancement date dall'effetto ferromagnetico della desossiemoglobina^{16,17} (fig. 3 B, C).

Infine, è utile sottolineare come la RMC sia in grado di contribuire alla diagnosi e alle successive implicazioni terapeutiche in quei pazienti con dolore retrosternale, elevazioni degli indici di miocardiocitolisi e coronarie prive di lesioni angiograficamente significative. In questa tipologia di pazienti, la RMC è in grado di distinguere una eziologia non ischemica, quale la miocardite acuta, dall'infarto miocardico a coronarie indenni alle tradizionali immagini endoluminali. Nel caso in cui l'elettrocardiogramma di base evidenzia la presenza di un "sopraslivellamento del tratto ST" i pazienti vanno trattati, secondo le correnti Linee Guida, con terapia anti-ischemica e sottoposti a coronarografia urgente. Viceversa, nel caso la presentazione elettrocardiografica dovesse essere caratterizzata da un "non sopraslivellamento del tratto ST", l'approccio terapeutico e le strategie diagnostiche dipenderanno dal profilo di rischio del paziente. In entrambe le categorie di pazienti, la RMC cambia la successiva gestione terapeutica sulla base dell'eziologia del danno cardiaco data dal pattern dell'edema e del LGE^{18,19}.

Miocardio stordito, vitalità e miocardio ibernato

Nei primi minuti conseguenti un'occlusione coronarica, la discrepanza tra domanda di ossigeno e fabbisogno tissutale porta allo sviluppo di ischemia tissutale, che si manifesta con mancata contrazione dei mio filamenti ed edema tissutale a causa del rilascio di sostanze vasoattive e pro infiammatorie. Se tale condizione perdura per oltre 20-40 minuti, il danno cellulare esita in morte cellulare irreversibile. La ricanalizzazione precoce del vaso occluso è in grado di arrestare la cascata ischemica portando, nei casi più fortunati, ad un infarto miocardico abortito. Come menzionato in precedenza, nel contesto di un segmento acinetico o ipocinetico, la presenza di edema omosede in assenza di LGE definisce la condizione di miocardio stordito, ossia miocardio vitale destinato a riprendere la normale contrazione.

Il maggior determinante dello sviluppo e dell'estensione della necrosi è il tempo di ischemia-riperfusion^{20,21}, e se l'ammontare del LGE è correlato inversamente con la frazione d'eiezione, l'estensione transmurale della necrosi predice la possibilità di un eventuale recupero. È noto come sia maggiore il contributo della porzione endocardica piuttosto che epicardica alla contrazione cardiaca, tuttavia è stato dimostrato come in una necrosi sub endocardica (coinvolgente lo spessore cardiaco per meno del 25%) sia altamente probabile un pieno recupero della contrattilità segmentaria, a differenza delle aree con necrosi maggiore²², una volta ristabilita un'adeguata perfusione. Tale concetto viene definito, nell'ambito della cardiopatia ischemica cronica, come vitalità miocardica ed esprime la capacità che possiede un'area di miocardio con severa disfunzione contrattile, di recuperare la funzione meccanica spontaneamente dopo rivascularizzazione percutanea o chirurgica (miocardio ibernato).

Rimodellamento ventricolare

In letteratura, tutti gli indici finora analizzati (l'area di miocardio salvato, l'IS e la presenza di danno microvascolare) si sono dimostrati a vario titolo fattori prognostici di rimodellamento ventricolare sfavorevole e di mortalità. I lavori di Wu et al.²⁵ e di Hombach et al.²⁶ hanno dimostrato come l'IS, la presenza di infarto transmurale e la presenza di un danno microvascolare siano i predittori più forti di rimodellamento ventricolare. Masci et al. e Eitel et al.^{23,24} hanno dimostrato, invece, come l'indice di miocardio salvato sia indipendentemente associato ad un rimodellamento ventricolare sfavorevole, e che tale relazione rimane significativa all'analisi multivariata, corretta per frazione di eiezione, transmuralità e danno microvascolare, facendosi, pertanto, il più forte predittore di mortalità cardiovascolare a 6 mesi. Nijveldt et al.²⁷ invece, hanno evidenziato come sia la sola presenza, e non l'estensione, del danno microvascolare il maggiore predittore di peggioramento della funzione di pompa e di dilatazione ventricolare sinistra nel follow-up. Lund et al.²⁸ hanno attribuito all'IS il più forte valore prognostico di rimodellamento. Infine, se consideriamo l'infarto emorragico come espressione più severa del danno microvascolare, viene spontaneo pensare come sia l'emorragia miocardica il più potente predittore indipendente di rimodellamento ventricolare, come dimostrato da Ganame²⁹. In conclusione, se il numero di segmenti cardiaci con necrosi transmurale e l'ammontare complessivo della stessa sembrano essere condizioni sufficienti per lo sviluppo di un rimodellamento ventricolare negativo, ulteriori studi, preferibilmente multicentrici, sono necessari per stabilire quale particolare fenotipo infartuale abbia il maggiore impatto prognostico nel follow-up.

Complicanze aritmiche e meccaniche

Se nella cardiopatia dilatativa non ischemica è stato evidenziato esaurientemente il valore aggiunto del LGE nella stratificazione del rischio aritmico, nell'ambito della cardiopatia post infartuale i dati a disposizione sono ancora pionieristici. Schmidt et al. hanno evidenziato il ruolo della "grey zone" come substrato aritmico e predittore di indicibilità di aritmie ventricolari maggiori durante studio elettrofisiologico³⁰. La "grey zone" rappresenta la zona di miocardio peri infartuale adiacente al core necrotico rappresentato dal LGE (zone di aree cicatriziali e aree di miocardio sano). Tale area potrebbe ritrovare nella sua eterogeneità tissutale il substrato per l'insorgere di tachicardie ventricolari. Il progressivo uso della RMC nel contesto dell'infarto miocardico ha infine dimostrato come tale metodica possa risultare utile nell'identificare alcune complicanze meccaniche quali trombi endocavitari, pericarditi, infarto del ventricolo destro e rotture (anche parziali) della parete ventricolare. Se la descrizione di fissurazione della parete ventricolare in sede di necrosi o l'eventuale coinvolgimento del pericardio negli infarti transmurali sono per di più riportati in maniera aneddotica, l'utilità della RMC nell'individuare il coinvolgimento del ventricolo destro in corso di IMA inferiore è stata oggetto di uno studio di Kumar et al.³¹, che hanno dimostrato come fino al 25% degli infarti inferiori abbiano un coinvolgimento del ventricolo destro non identificato né dall'ecocardiogramma, né dall'elettrocardiogramma. La RMC si è dimostrata superiore all'ecocardiogramma per l'identificazione di trombosi endocavitare e

per la conseguente gestione della terapia anticoagulante. Data l'assenza di vascolarizzazione della formazione trombotica, il trombo non è in grado di accumulare gadolinio, per tale motivo una formazione trombotica può essere riconosciuta non tanto per la sua morfologia nelle sequenze cinetiche quanto per la sua caratterizzazione tissutale che lo fa apparire nelle sequenze tardive dopo mezzo di contrasto come un'area priva di segnale (nera) adesa alla parete ventricolare (spesso acinetica e sede di LGE) circondata dal sangue endocavitario. Nei casi dubbi, inoltre, è possibile aumentare la specificità della caratterizzazione tissutale acquisendo immagini dopo somministrazione di mezzo di contrasto con un lungo tempo di inversione ³².

Conclusioni

La capacità della RMC di identificare in vivo tutti i possibili fenotipi del danno infartuale e del danno da ripercussione rendono ragione dell'enorme potenzialità clinica che tale strumento diagnostico offre non solo per uno studio "in vivo" della fisiopatologia dell'infarto miocardico, ma anche per la valutazione delle attuali e delle future strategie ripercussive, terapeutiche e prognostiche.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126:2020-35
- 2) *The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC).* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-2619
- 3) *Kim H, Farzaneh A, Kim R.* Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Myocardial Infarction: Current and Emerging Applications. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1-16
- 4) *Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, et al.* Delayed Enhancement and T2-Weighted Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Differentiate Acute From Chronic Myocardial Infarction. *Circulation* 2004; 109:2411-6
- 5) *Carlsson M, Ubachs JF, Hedstrom E, et al.* Myocardium at risk after acute infarction in humans on cardiac magnetic resonance: quantitative assessment during follow-up and validation with single-photon emission computed tomography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2:569-76
- 6) *Friedrich MG, Abdel-Aty H, Taylor A et al.* The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualised by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1581-87
- 7) *Wright J, Adriaenssens T, Dymarkowski S et al.* Quantification of myocardial area at risk with T2-weighted CMR: comparison with contrast-enhanced CMR and coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2:825-31
- 8) *Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA et al.* Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003; 361:374-379
- 9) *Rehwald W, Fieno D, Chen E et al.* Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*

- tion 2002; 105:224-9
- 10) *Viallon M, Jacquier A, Rotaru C, et al.* Head-to-head comparison of eight late gadolinium-enhanced cardiac MR (LGE CMR) sequences at 1.5 tesla: from bench to bedside. *J Magn Reson Imaging* 2011; 34:1374-87
 - 11) *Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, et al.* Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105:162-7
 - 12) *Schwittler J, Arai AE.* Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2011 Apr; 32(7):799-809
 - 13) *Perazzolo Marra M, Lima JA, Iliceto S.* MRI in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011; 32:284-93
 - 14) *Porto I, Burzotta F, Brancati M, et al.* Relationship of myocardial blush grade to microvascular perfusion and myocardial infarct size after primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 99:1671-73
 - 15) *Basso C, Rizzo S, Thiene G.* The metamorphosis of myocardial infarction following coronary recanalization. *Cardiovasc Pathol* 2010; 19:22-28
 - 16) *Basso C, Corbetti F, Silva C et al.* Morphologic validation of reperfused hemorrhagic myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol* 2007; 100:1322-7
 - 17) *Silva C, Cacciavillani L, Corbetti F, De Lazzari M, Perazzolo Marra M, Iliceto S, Bilato C.* Natural time course of myocardial infarction at delayed enhancement magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2011; 148:e10-2
 - 18) *Hombach V, Merkle N, Kestler HA, et al.* Characterization of patients with acute chest pain using cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Res Cardiol* 2008; 97:760-7
 - 19) *Gerbaud E, Harcaut E, Coste P, et al.* Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012; 28:783-94
 - 20) *Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, et al.* Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2145-53
 - 21) *Tarantini G, Razzolini R, Cacciavillani L, et al.* Influence of transmural, infarct size, and severe microvascular obstruction on left ventricular remodeling and function after primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2006; 98:1033-40
 - 22) *Kim JR, Wu E, Rafael A, et al.* The use of contrast-enhancement magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *New Engl J Med* 2000; 343:1445-53
 - 23) *Masci PG, Ganame J, Strata E, et al.* Myocardial salvage by CMR correlates with LV remodeling and early ST-segment resolution in acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:45-51
 - 24) *Eitel I, Desch S, Fuernau G, et al.* Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2470-9
 - 25) *Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al.* Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 765-72
 - 26) *Hombach V, Grebe O, Merle N, et al.* Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2005; 26:549-57
 - 27) *Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, et al.* Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:181-9

- 28) *Lund GK, Stork A, Muellerleile K, et al.* Prediction of left ventricular remodeling and analysis of infarct resorption in patients with reperfused myocardial infarcts by using contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2007; 245:95-102
- 29) *Ganame J, Messalli G, Dymarkowski S, et al.* Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009; 30:1440-9
- 30) *Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A.* Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmias susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2007; 115:2006-14
- 31) *Kumar A, Abdel-Aty H, Kriedemann I, et al.* Contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1969-76
- 32) *Weinsaft JW, Kim HW, Shah DJ et al.* Detection of left ventricular thrombus by delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance prevalence and markers in patients with systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:148-157