

## MRIによる高血圧性肥大心と肥大型心筋症の鑑別： Gd-DTPAによる造影効果の経時的変化による検討

落合康一<sup>1</sup>，石橋 豊<sup>1</sup>，島田俊夫<sup>1</sup>，月橋啓典<sup>1</sup>，  
佐藤秀俊<sup>1</sup>，北村 順<sup>1</sup>，盛岡茂文<sup>1</sup>，川光秀昭<sup>2</sup>，  
杉村 和朗<sup>2</sup>

<sup>1</sup>島根医科大学第四内科 <sup>2</sup>同放射線科

### はじめに

近年，心電図同期法によるMRIが開発されて以来，循環器領域においてもMRI検査が汎用されるようになってきた。MRIは任意の断層方向が決定できるため，自由に心室断面像が得られ，またMRIでは血流が負の造影剤として働き心腔と心筋が明瞭に区別できることから，心臓の全体像の把握がより高い精度で可能となった。一方，MRIは組織固有のT<sub>1</sub>，T<sub>2</sub>緩和時間を反映した信号をもとに画像を構築するため，心筋の組織性状の判定にも有用と考えられる。MRI造影剤であるGadolinium-Diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-DTPA)は，T<sub>1</sub>時間を短縮することによりT<sub>1</sub>強調画像を鮮明にすることから，本剤を使ったMRIは通常のMRIに比べ，組織性状に関するより詳しい情報を提供している<sup>1)</sup>。我々は高血圧症および心筋症に起因する肥大心にGd-DTPA造影MRI (Gd-MRI)を施行し，高血圧性肥大心(HHD)と肥大型心筋症(HCM)とで造影効果に違いがあり，さらに造影効果の経時的変

化を観察することにより両者の違いがより明らかとなり，両疾患の鑑別にGd-MRIが有用との研究結果を得たので報告する。

### 対象および方法

#### 1) 対象

冠動脈疾患，弁膜症を有さず明らかな左室心筋の肥大(LVH)を持つ23例と，心疾患を有しない正常者(control)5例，計28例を対象として研究を行った。LVHを持つ23例はHCM17例(平均年齢60±9歳，男性13例，女性4例)，HHD6例(60±8歳，男性2例，女性4例)で，control5例の平均年齢は55±11歳(男性3，女性2)であった。HCMの診断は厚生省特定疾患，肥大型心筋症の診断基準に準じて行ったが，心尖部肥大型心筋症は心尖部のみに肥大が限局し，左室短軸断面では心尖部をMR画像として捉えることが原理的に難しいことから対象から除外した。HHDは，WHO高血圧症診断基準を満たす者とした。心肥大は心臓超音波検査にて拡張末期壁厚が，HCMでは肥大部で20mm以上，HHDでは

キーワード Gd-DTPA MRI, hypertrophic cardiomyopathy, hypertensive hypertrophy

左室後壁厚 12 mm 以上を示す症例に限って検討した。LVH 例全症例と control 中 4 例で冠動脈造影を行い冠動脈に 50%以上の狭窄がないことを確認している。腎機能は全症例正常であった。

## 2) MRI 撮像

撮像装置は、General Electric 社製 SIGNA (1.5T) を用いた。撮像は心電図同期スピニングエコー法を用い、エコー時間 (TE) は 15 ms、繰返し時間 (TR) は各症例の心拍数に依存し、約 700 ms から 1200 ms であった。スライス幅は 8 mm でギャップは 4 mm、マトリックス 256 × 192、加算回数 2 回に設定し、左室短軸面を multislice にて撮像した。撮像は Gd-DTPA 投与前と、Gd-DTPA 0.1 mmol/kg 静注直後を 5 分とし、後約 10 分間隔で最大 55 分後まで繰り返した。計測は、得られた各々の時間の短軸像について、HCM では左室中央部での画像で壁厚 20 mm 以上を示す部に 8 ポイントの関心領域 (ROI) を置き、信号強度 (Signal Intensity: SI) を計測し平均し、HHD では左室中央部の短軸像で心室中隔、前壁、側壁、後壁の 4 区画それぞれに 3 ポイントの ROI を設け SI を測定し、全ての 12 ポイントの値を平均して求めた。SI の対照として、同一画面の骨格筋 (上腕筋) を選び、3 ポイントの ROI を置き平均の SI を計測した。各部分で得られた SI の解析は、各時点の画像での対照に対する信号強度比 (Signal Intensity Ratio: IR) を心筋各部の SI を上腕筋の SI で除して算出した。また経時的な造影効果の追跡には造影前の画像における IR を基準として、次式で標準化 (Standardized Intensity Ratio: SIR) して信号強度比の経時変化を比較検討した。

$$SIR = IR (\text{造影後}) / IR (\text{造影前})$$

また上腕筋の対照としての有用性について、正常者 5 例において心筋の MRI 撮像時に  $T_1 = 272 \text{ ms}$ ,  $T_2 = 92.4 \text{ ms}$  のポリビニールアル

コールゲル (PVA) を前胸部に設置し、上腕筋の信号強度を Gd-DTPA 投与前、Gd-DTPA 0.1 mmol/kg 静注直後および後約 10 分間隔で 60 分後まで繰り返し撮像測定し PVA との比較検討を行った。

## 3) 統計解析

SIR の統計処理は、群間の比較を分散分析と多重比較で行い有意差検定をした。計測値は mean ± SD で表示し、p 値 0.05 未満を有意とした。

## 結 果

1) 左室心筋中央部短軸像における Gd-DTPA 注入前後での造影効果の経時変化

a) 症例呈示 HCM, HHD および Control それぞれでの Gd-DTPA 注入後の MR 画像の経時変化の代表例を Fig. 1 に示す。Gd-DTPA 注入前の MRI では肥大の有無、分布および肥大の程度に関する 3 群での違いを捉えることができるが、画像での濃度変化の程度、分布に関しては、HCM 群で肥大部に一致して高信号を示している以外、3 群間に明らかな差をとらえることはできなかった。Gd-DTPA 注入直後の画像では、HCM では肥大部に一致して強い造影効果を示し、投与前にみられた濃度の不均一性が強調されたのに対し、HHD 例では強い造影効果を認めるものの、濃度分布は均等であった。造影効果の時間経過をみると、HCM 例では 55 分後の画像においても、なお造影効果が明らかであったのに対し、HHD, Control 例では造影効果は速やかに消退し、25 分後では造影前のコントラストに近づいた。

b) Gd-DTPA 注入前後での造影効果の経時変化 Gd-DTPA 投与前に対する IR の比 (SIR) の経時変化を Fig. 2 に示した。HCM 例においては造影効果の減少が緩やかであったが、HHD 群と Control 群では速やかに造影効果は

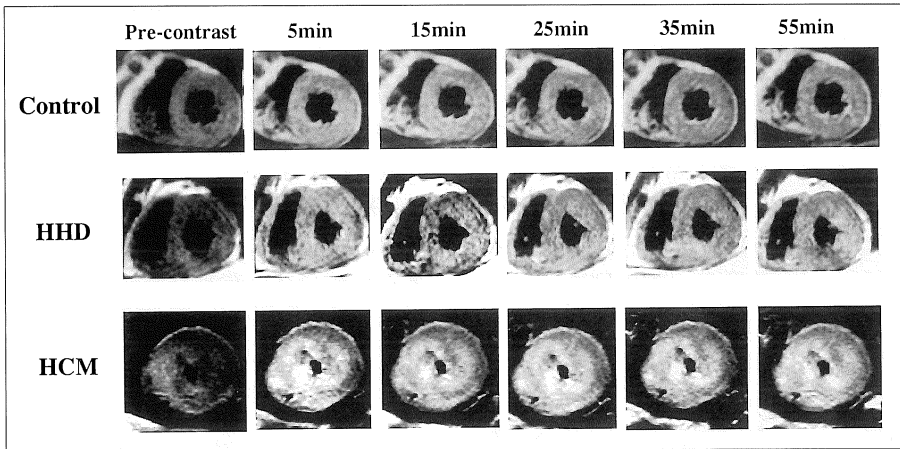


Fig. 1. Representative consecutive time-course images in hypertrophic cardiomyopathy (HCM), hypertensive heart disease with hypertrophy (HHD) and normal subject (control) are shown. The enhancement effect of myocardium by Gd-DTPA lasted longer in HCM than in HHD and control.

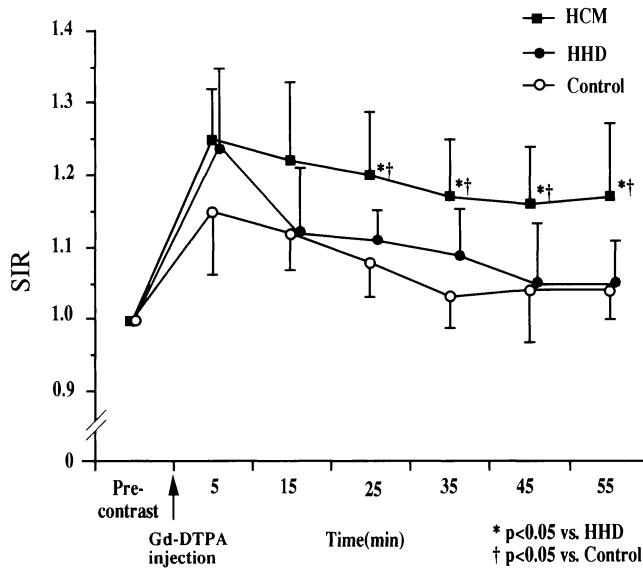


Fig. 2. The time courses of SIR in hypertrophic cardiomyopathy (HCM), hypertensive heart disease with hypertrophy (HHD) and control are shown. The SIR in HCM decayed more slowly than in HHD and control.

Table 1. Repetition Time in Three Groups

time(min)	Pre-contrast	5	15	25	35	45	55
HCM	905±93	923±134	928±115	938±123	951±137	944±124	941±112
HHD	975±188	989±208	994±216	1006±208	1020±100	1001±242	981±245
Control	1052±99	1052±94	1075±105	1060±105	1099±105	1125±144	1034±123

Values are expressed as mean±SD(ms). HCM: hypertrophic cardiomyopathy, HHD: hypertensive heart disease.

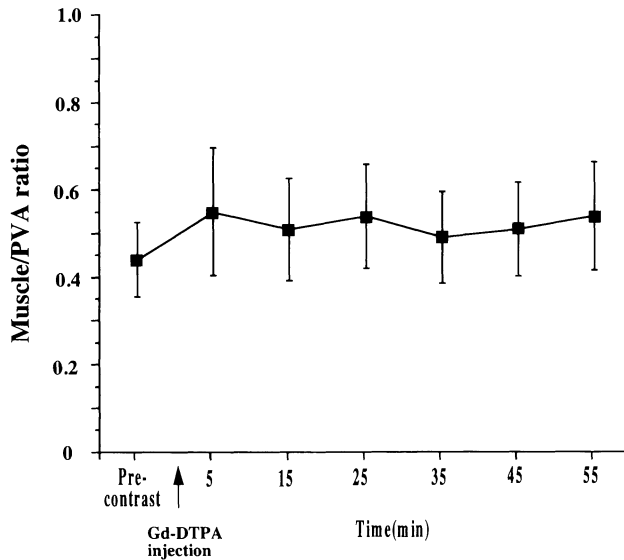


Fig. 3. The ratio of signal intensity of skeletal muscle to polyvinyl alcohol gel (PVA) is shown in time course. The ratio was kept constant before and after the injection of Gd-DTPA.

消退していた。造影後25分以降は、HCM群とHHD群またはcontrol群との間に、有意な差をもって造影効果に違いが見出された。しかしHHD群とcontrol群の間には、いずれの時間にも有意な差は認められなかった。

造影効果はTRに依存することから、各撮影時のTRを比較検討したが、Table 1に示すように、いずれの群も各撮影時のTRには有意な変化を認めなかった、すなわち、Fig. 2に認めたSIRの3群での相異は、撮影条件によるものではないことが明らかとなった。

2) 上腕筋のGd-DTPA注入前後でのSIの経

時的変動 (Fig. 3)

正常者5例において、前胸部にPVAを置き、Gd-DTPA注入後の骨格筋(上腕筋)との信号強度比を経時的に追跡した。骨格筋はGd-DTPA注入により造影され、信号強度比が軽度上昇するが、造影前後および造影後の各時間の間でPVAに対する信号強度比は有意な変化を示さなかった。

## 考 察

HHDまたはHCMに起因する心肥大の基礎

疾患の鑑別が、MRI で可能か否かについて検討した、造影剤を使わない通常のMRI および単一撮影のGd-MRI では両者の鑑別は難しいが、造影剤注入後の信号強度を経時的に追跡することにより、両者の鑑別が可能になることが明らかとなった。本研究の臨床的意義およびGd-MRI での両者の違いの出現機序について考察する。

#### 1) 肥大心におけるHHDとHCMの鑑別

両者の鑑別は、一般臨床において、その生命予後を考える上に極めて重要な意味を持つ。HCM例では不整脈を主因とした突然死が多く、治療は抗不整脈薬や左室内圧較差軽減目的に心収縮力を抑える薬剤を主体とするが、肥大の軽減、退縮は期待できないのが常である。一方HHDでは末梢血管拡張による降圧を主体とし、種々の合併症を予防するとともに肥大の軽減、退縮が期待できる。しかし、心臓超音波検査法<sup>2)~4)</sup>、核医学検査法<sup>5)</sup>等による両者の鑑別の試みが数多くなされているが、未だ確立したものはない。HCMにおいて高血圧の合併する症例があること<sup>6)</sup>や、非対称性の心肥大を示す高血圧性肥大例が存在することも<sup>7)</sup>、両者の鑑別を困難なものにしている。

MRIは心筋の肥大の程度、分布を視覚的に描出するとともに、画像構築の基本信号である心筋組織固有の $T_1$ 、 $T_2$ 値を反映した画像を提供することから、成因および組織性状の異なるHHDとHCMの鑑別に有用となりうる。しかし、西村らは $T_1$ を強調するGd-MRIにおいて、両者とも心筋内に高信号を示す例があり、左室壁厚が増大した症例に高信号の出現頻度が高い傾向を認めたが、MRIのみでは両者を明確に鑑別することは困難であったと報告している<sup>8)</sup>。今回の研究においても、Fig.1に示すような高信号と低信号の混在する不均一な造影タイプを示す例がHCM群で多く見られたが、均一に造影される例もあることから、Gd-DTPA投与直後の1回の造影所見だけでは両者を鑑別することは困難と思われた。月橋らは<sup>9)</sup>、HCM

20例におけるGd-MRIでの造影濃度の不均一性について肥大の程度との関連について検討を行っているが、有意な関連は見出しえなかったと報告している。しかし、この濃染の不均一性は何らかの心筋組織変化に起因すると予想され、その定量評価は両者の鑑別診断、HCMの病態解明に有用な情報をもたらすと考えられる。今回の我々の研究では、不均一性の定量評価を行っていないため有用な指標とはなり得なかったが、今後検討すべき課題と思われる。また心筋の $T_2$ 値を用いた方法で、肥大部と非肥大部の $T_2$ 値を比較することにより、両者の鑑別を試みた土用下らも明確な鑑別は困難であったとしている<sup>10)</sup>。今回の研究では、これらの報告と同様、造影剤投与前のMRI、および投与後5ないし15分後の単一撮影のGd-MRIでは両者の鑑別は不可能であった。しかし、投与後の時間経過を観察することにより明確な相異がみられたことは、特記すべきことと思われる。確定診断は心筋生検に委ねられるが、本研究において、造影効果の有意な差が20~30分後から認められたことは、今後両者の鑑別に、Gd-DTPA注入5~15分後の撮像に加えて、30~60分後の撮像が有用となることを示唆している。

#### 2) Gd-DTPAによる心筋造影効果の機序

急性心筋梗塞において、 $T_1$ 強調剤としてのGd-DTPAが正常心筋とのコントラストを明らかにし、梗塞心筋を選択的に描出可能にすることが提唱されて以来<sup>11)~13)</sup>、種々の心臓疾患でGd-MRIは使用されている。しかし、その $T_1$ 強調の機序は未だ定まっていない。Schaeferらは、冠動脈再灌流モデルの梗塞部位でのGd-DTPAによる造影効果は、局所の反応性充血による血流増加にともなったGd-DTPA濃度の増加と、局所の浮腫により間質に強く拡散したGd-DTPAのwashoutが、正常部より遅れるためとした<sup>14)</sup>。またWesbeyらは、Gd-DTPA投与90秒後と5分後に取り出した心筋のMRIを撮像し、90秒後では梗塞部位と正常部位とも $T_1$ 短縮を認めるが、投与5分後の心筋のMRI

では正常部位では  $T_1$  短縮は弱く、梗塞部位により強い  $T_1$  短縮を認めたと報告し、投与 90 秒後と 5 分後の造影効果の差は、正常部位と梗塞部位での Gd-DTPA の washin, washout の経時的な差を反映していると報告している<sup>13)</sup>。肥大型心筋での造影効果の出現機序を急性心筋梗塞と同一に考えることは多少の問題点もあるが、肥大型心筋においても、Gd-DTPA の washout の障害が造影効果出現に密接に関与していると思われる。

### 3) HCM における心筋造影効果遷延の機序

注入された Gd-DTPA は、注入直後より血管内から組織に分布し、半減期約 20 分で腎から排出される<sup>11), 15)</sup>。このことは、本研究における 25 分後以降の造影効果の 3 群での差は、血管内への取り込みの差を反映していると考えられる。血管内への再取り込みの差には各病態における心筋組織性状の違いが関与していると推定される。

HCM および HHD の組織学的な検討において、心筋に対する線維組織の占める割合が、HCM では HHD に比較して有意に高く、HCM の方が線維化の発生が強いことが報告されている<sup>16)</sup>。また HCM では線維化の程度と心筋重量の間に有意な相関関係はみられないが、HHD においては線維化の程度と心筋重量に有意な相関関係が見られるとしている。この線維化の程度の相異が、Gd-DTPA 再取り込みの違いに反映されていると考えられる。月橋らは HCM と正常者に Gd-MRI を施行し、正常者では投与 20 分後には造影効果が消失したのに対して、HCM においては、造影効果の遷延が見られたと報告するとともに<sup>9)</sup>、心筋生検所見と Gd-MRI の造影効果の遷延の程度との関係を検討した<sup>17)</sup>。その結果、心筋横経、錯綜配列、心筋変性、間質の浮腫、線維化の程度の組織所見のうち、線維化の強い例において造影効果のより強い遷延がみられたと報告している。この報告は、心筋の線維化が造影効果遷延の重要な因子であることを示唆しており、我々の結果を支持

するものである。

線維化の増大は、心筋細胞間の隔たりを拡大し、間質への Gd-DTPA の分布を容易にし、Gd-DTPA 絶対量の増加をきたすとともに、再循環においても Gd-DTPA の取り込みを妨げていると考えられる。また一方で、HCM では心筋内微小血管構築の異常が指摘されており、Gd-DTPA の排出の遅れとの関連が示唆される<sup>18)</sup>。

本研究における HHD は心室中隔壁厚が 12 mm から 15 mm (平均  $13 \pm 0.8$  mm) と、HCM (20 mm 以上) に比べて肥大の程度が軽かったことが、両者の差となって現われた可能性がある。すなわち、HHD においては肥大の程度と心筋線維化の程度が比例することから、本研究での HHD 例では、線維化の程度が軽かったために両者の差が出現したとも考えられる。しかし興味あることに、月橋らの報告では HCM においては壁厚 10 ~ 12 mm の非肥大部においても、正常者に比して造影効果の遷延が認められたとしている<sup>9)</sup>。このことは、HCM においては、一見正常と見られる部位にも、肥大の程度に依存しない組織変化をきたしていることを示唆しており、本法が HCM, HHD の鑑別に有用であることを支持するものであろう。一方で、高度の肥大を呈する HHD では、肥大の程度の増大にともなって線維化も増大しており、両者の鑑別が難しくなることが予想される。今後さらに検討すべき課題である。

### 4) 本研究の問題点

本研究では、各時間における MRI 撮像条件および信号強度比を求める際の対照の選択において問題点を残している。MRI の信号は、組織固有の  $T_1$ ,  $T_2$  値に加えて撮像条件としての TR, TE, flip angle に依存して変化することから、それぞれが一定の条件で撮像されることが必要になってくる。特に心電図同期下に反復撮像を行った本研究では、心拍数に依存して変化する各撮像時の TR 値は、重要な問題点となる。しかし、各時間における TR に有意な変動が見られなかったこと (Table 1)、各撮像

時には各症例で TE 値, flip angle を固定したこと, また本研究が各症例毎の経時的変化に注目していることから, この問題点は回避できたと考えられる。

また, 我々は信号強度比の算出に骨格筋を対照としたが, Gd-DTPA の造影効果を比較するとき, 対照としては Gd-DTPA の影響を受けない一定の  $T_1$ ,  $T_2$  値を持つものが理想的であり,  $T_1$ ,  $T_2$  値が既知の物質を体外に置いて撮像する方法が今では広く行われている。本研究では, 一部の症例でしか PVA を使用できなかったことから, Gd-DTPA の影響が比較的少ないとされる骨格筋を対照とした。この是非を問う目的で, 我々は既知の  $T_1$ ,  $T_2$  値をもつ PVA と骨格筋の信号強度の比較を, Gd-DTPA 注入前後で行った。その結果, Fig. 3 に示すように, 骨格筋は Gd-DTPA により造影されるが, その造影効果は非常に弱く, 経時的変化も少なかったことから, 骨格筋は対照として使用可能と考えられた。

## 結 語

HHD および HCM に Gd-DTPA 造影 MRI を施行し造影効果の経時的変化を検討した。HCM では HHD, 正常者と比較し有意に造影効果の遷延がみられ, HHD では正常者と同様に速やかに造影効果の消失がみられた。Gd-DTPA 注入後の MRI の経時的撮像は形態的に鑑別困難な HHD, HCM の鑑別に有用な情報を提供すると考えられた。

## 文 献

- 1) Brasch RC, Weinmann HJ, Wesbey GE : Contrast - enhanced NMR imaging : Animal studies using Gadolinium-DTPA complex. *AJR*, 142 : 625-630, 1984.
- 2) Keller H, Wanger KC, Goepfrich M, et al. : Morphological quantification and differentiation of left ventricular hypertrophy in hypertensive

phic cardiomyopathy and hypertensive heart disease. A two dimensional echocardiographic study. *Eur Heart J*, 11 : 65-74, 1990.

- 3) Hishida H, Sakabe Y, Kawamura K, et al. : Evaluation of cardiac tissue from two-dimensional echocardiogram : Analysis of gray level and its distribution. *Jpn Circ J*, 54 : 316-321, 1990.
- 4) Naito J, Masuyama T, Tanouchi J, et al. : Analysis of transmural trend of myocardial integrated ultrasound backscatter for differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and ventricular hypertrophy due to hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 24 : 517-524, 1994.
- 5) 小林 史, 中田智明, 韓 希瑞, 他 : 肥大心における心筋脂肪代謝と T1 冠灌流の解離現象と局所心筋壁厚の解析 : 201 Tl・BMIPP dual SPECT による検討. *J Cardiol*, 24 : 35-43, 1994.
- 6) Karam R, Lever HM, Healy BP : Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy or hypertrophic cardiomyopathy with hypertension? : A study of 78 patients. *J Am Coll Cardiol*, 13 : 580-584, 1989.
- 7) Verdecchia P, Porcellati C, Zampi I, et al. : Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses. *Am J Cardiol*, 73 : 247-252, 1994.
- 8) 西村恒彦, 山田直明, 永田正毅 : 磁気共鳴画像 (MRI) を用いた肥大心筋における高信号領域の出現と Gadolinium-DTPA による造影効果. *心臓*, 21 : 1281-1286, 1988.
- 9) 月橋恒彦, 石橋 豊, 島田俊夫, 他 : 肥大型心筋症における心筋組織性状の推定 : Gd 造影 MRI の信号強度とその経時的変化による検討. *J Cardiol*, 24 : 185-191, 1994.
- 10) 土用下裕子, 村上暎二, 竹越 囊, 他 : 核磁気共鳴映像法からみた肥大型心筋症の肥大形態と心筋性状 : 高血圧性心肥大との対比. *J Cardiol*, 18 : 113-119, 1988.
- 11) McNamara MT, Higgins CB, Ehman RL, et al. : Acute myocardial ischemia: Magnetic resonance contrast enhancement with gadolinium-DTPA. *Radiology*, 153 : 157-163, 1984.
- 12) Peshock RM, Malloy CR, Buja LM, et al. : Magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction: Gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid as a marker of reperfusion.

- Circulation, 74 : 1434-1440, 1986.
- 13) Wesbey GE, Higgins CB, McNamara MT, et al.: Effect of gadolinium-DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium. Radiology, 153 : 165-169, 1984.
- 14) Schaefer S, Malloy CR, Katz J, et al.: Gadolinium-DTPA-enhanced nuclear magnetic resonance imaging of reperfused myocardium : Identification of the myocardial bed at risk. J Am Coll Cardiol, 12 : 1064-1072, 1988.
- 15) Weinmann HJ, Brash RC, Press WR, Wesbey GE : Characteristics of gadolinium-DTPA complex : A potential NMR contrast agent. AJR, 142 : 619-624, 1984.
- 16) Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, et al. : Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. Br Heart J, 55 : 575-581, 1986.
- 17) 月橋啓典, 島田俊夫, 石橋 豊, 他 : 肥大型心筋症の心筋組織性状-Gd 造影 MRI での信号強度の経時的変化と心筋生検との対比. 日磁医誌, 15 : 221-228, 1995.
- 18) Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, et al.: Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation, 75 : 1130-1139, 1987.

## Differentiation of Hypertensive Heart Disease with Hypertrophy and Hypertrophic Cardiomyopathy Using Consecutive Time-course Images of Gd-DTPA Enhanced MRI

Kouichi OCHIAI<sup>1</sup>, Yutaka ISIBASHI<sup>1</sup>, Toshio SHIMADA<sup>1</sup>,  
 Hironori TSUKIHASHI<sup>1</sup>, Hidetoshi SATO<sup>1</sup>, Jun KITAMURA<sup>1</sup>,  
 Shigefumi MORIOKA<sup>1</sup>, Hideaki KAWAMITSU<sup>2</sup>, Kazuro SUGIMURA<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> The 4th Department of Internal Medicine, Shimane Medical University  
 89-1 Enya-cho, Izumo, Shimane 693

<sup>2</sup> Department of Radiology, Shimane Medical University

We used consecutive time-course Gd-DTPA contrast magnetic resonance images to differentiate hypertrophic cardiomyopathy (HCM) from hypertensive heart disease with hypertrophy (HHD). Seventeen patients with HCM, 6 patients with HHD and 5 normal subjects (control) were studied. ECG-gated MRI with 1.5T system was performed before and after intravenous injection of Gd-DTPA (0.1mmol/Kg) using spin echo sequence. Gd-DTPA enhanced MRI was repeated every 10 to 55 minutes. We measured signal intensity (SI) of mid-left ventricular myocardium and skeletal muscle, and then calculated the ratio between myocardial SI and skeletal muscle SI. Myocardium was enhanced by Gd-DTPA in all patients. However, there was difference in the decay of enhancement effect by Gd-DTPA between HCM and HHD. The decay in HCM was more slowly than in both HHD and control. There was no difference in the decay between HHD and control. The difference in the decay between HCM and HHD became significant 25 minutes after Gd-DTPA injection and lasted until 55 minutes. We conclude that the time-course of the decay of enhancement effect by Gd-DTPA is helpful to differentiate HCM from HHD and the difference of the decay might reflect structural changes of myocardium.