

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

**Vergleich visueller und semiquantitativer  
Auswertungsmethoden der MR-Perfusionsbildgebung  
des Myokards**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Melody Verena Sarah Rose Schöllkopf**

**aus**

**Backnang**

**2009**

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtstatter:

Professor Dr. S. Miller

2. Berichtstatter:

Professor Dr. S. Schröder

Meinen Eltern gewidmet

**Inhaltsverzeichnis**

<b>I Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1. Die Koronare Herzkrankheit .....	1
2. Diagnostik der KHK .....	2
2.1 Invasive Diagnostik und Therapie der KHK .....	2
2.2 Nichtinvasive Diagnostik der KHK .....	3
3. Die MRT des Herzens .....	4
4. Die Stress-MRT .....	6
4.1 Möglichkeiten zur Auswertung der Stress-MRT .....	7
5. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit .....	8
<b>II Material und Methoden</b> .....	<b>9</b>
1. Patienten .....	9
1.1 Patientenkollektiv .....	9
1.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	9
1.3 Vorbereitungen .....	10
2. Untersuchungsablauf.....	10
2.1 Patientenvorbereitung .....	10
2.2 EKG-Triggerung, Monitoring, Patientensicherheit .....	10
2.3 Untersuchungsprotokoll.....	11
3. MR-Bildanalyse.....	13
3.1 Bildqualität.....	15
3.2 Visuelle Auswertung der Myokardperfusion und des LE .....	15
3.3 Semiquantitative Auswertung der Myokardperfusion .....	16
4. Koronarangiographie .....	22
5. Auswertung der gewonnenen Daten.....	24

## Inhaltsverzeichnis

5.1 Berechnung semiquantitativer Parameter .....	24
5.2 Auswertung und Interpretation der Ergebnisse .....	25
6. Statistische Methoden .....	27
<b>III Ergebnisse.....</b>	<b>29</b>
1. Patienten .....	29
1.1 Ausgeschlossene Patienten .....	29
1.2 Auswirkungen der pharmakologischen Belastung .....	29
1.3 Bildqualität.....	30
1.4 Klinische Daten der Patienten .....	30
2. Diagnostische Aussagekraft der Stress-MRT im Vergleich mit der Koronarangiographie .....	32
3. Patientenbezogene Auswertung der Stress-MRT.....	32
3.1 Visuelle Auswertung .....	33
3.2 Semiquantitative Auswertung .....	34
3.3 MPRI mit Korrektur an der AIF .....	35
3.4 MPRI ohne Korrektur an der AIF .....	36
3.5 Stress-only-Auswertung .....	36
4. Vergleich der einzelnen Auswertungsmethoden für die patientenbezogene Auswertung.....	38
4.1 Vergleich der visuellen Auswertung mit dem $MPRI_{AIF}$ .....	38
4.2 Vergleich der visuellen Auswertung mit dem $MPRI_{ohneAIF}$ .....	38
4.3 Vergleich der visuellen Auswertung und der Stress-only-Auswertung	39
4.4 Vergleich der semiquantitativen Auswertungen miteinander .....	40
5. Stromgebietbezogene Auswertung.....	41
5.1 Visuelle Auswertung .....	42
5.2 MPRI mit Korrektur an der AIF .....	43

## Inhaltsverzeichnis

5.3 Vergleich der Auswertungsmethoden für die einzelnen Stromgebiete	44
6. Subgruppenanalyse	45
<b>IV Diskussion</b>	<b>46</b>
<b>V Zusammenfassung</b>	<b>82</b>
<b>VI Anhang</b>	<b>84</b>
1. Literaturverzeichnis	84
2. Abkürzungsverzeichnis	97
2.1 Allgemeine Abkürzungen	97
2.2 Parameter der semiquantitativen Auswertung	98
3. Tabellen und Abbildungen	99
4. Danksagung	103
5. Lebenslauf	104

## I Einleitung

### **1. Die Koronare Herzkrankheit**

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) stellt die häufigste Todesursache in Deutschland dar. Im Jahr 2006 starben über 60.000 Menschen am Myokardinfarkt, welcher als eine Form der akuten Exazerbation der KHK anzusehen ist (100). Die Prävalenz der KHK steigt mit zunehmendem Alter, die Lebenszeitprävalenz liegt bei 30% für Männer und 15% für Frauen (17,44). Aufgrund der sich in den meisten Ländern der industrialisierten Welt ändernden demographischen Struktur und verbesserten diagnostischen Maßnahmen und Therapiemöglichkeiten, die zu einer Senkung der Mortalität beitragen, ist mit einem Anstieg der Zahl der Erkrankten zu rechnen (92).

Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und Diabetes führen zur Koronarsklerose (5). Durch chronische Endothelschädigung kommt es zu endothelialer Dysfunktion. Subendotheliale Lipidablagerungen resultieren in Bildung und Wachstum arteriosklerotischer Plaques in den Koronargefäßen. Durch zunehmende Einengung des Gefäßlumens kommt es zu einer Koronarinsuffizienz, einem Missverhältnis zwischen Versorgung und Bedarf des Herzmuskels, welche zunächst nur bei unter Belastung erhöhtem Sauerstoffbedarf des Herzmuskels in einer Myokardischämie resultiert. Klinische Äußerung ist die belastungsabhängige Angina pectoris (32). Im Falle einer Plaqueruptur mit gefäßverschließender Thrombenbildung kommt es zum Myokardinfarkt. Als Folge oder Komplikation können Arrhythmien, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Thrombenbildung, Herzwandaneurysmen und plötzlicher Herztod auftreten (70).

Dies trägt zu einer Einschränkung der Lebensqualität und Verkürzung der Lebenserwartung bei (28). Durch medikamentöse, interventionelle und operative Therapie, die zu einer verbesserten Blutversorgung des Myokards führt, kann die linksventrikuläre Funktion verbessert, die Lebensqualität erhöht und die Lebenserwartung verlängert werden (11,28,45,89,99).

Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Eine Kontrolle der Risikofaktoren sollte durch Veränderung der Lebensgewohnheiten und Medikamente erfolgen, außerdem wird eine Thrombozytenaggregations-

hemmung durch Acetylsalicylsäure angestrebt. Zur Verbesserung des Verhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und -Bedarf des Herzens steht die medikamentöse Therapie mit Nitraten, Kalziumkanalblockern und Betablockern zur Verfügung. Sprechen die Patienten auf diese medikamentösen Maßnahmen nur unzureichend an oder ist ein erheblicher Anteil des Myokards gefährdet, sollte eine Revaskularisation durchgeführt werden. Dies kann entweder interventionell durch perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) und Stentimplantation oder durch eine koronararterielle Bypassoperation geschehen (33). Vor der Therapieentscheidung sollte also durch Diagnostik der Schweregrad der Erkrankung festgestellt werden: Ist die KHK noch durch alleinige medikamentöse Therapie zu behandeln oder sollte eine invasive Behandlung erfolgen?

Die KHK belastet das Gesundheitssystem mit beträchtlichen Ausgaben. Im Jahr 1996 betragen die durch KHK-Patienten verursachten direkten Kosten 12,17 Mrd. DM, was 6,19 Mrd. Euro, und 3,17% der Gesundheitskosten entsprach (39,61). Die durchschnittlichen Kosten je KHK-Patient über die verbleibende Lebenszeit wurden auf rund 125 000 DM geschätzt, entsprechend knapp 64000 Euro (61). Durch verbesserte Therapie und Diagnostik dürften diese Kosten sogar noch gestiegen sein.

Eine effektive Diagnostik unter Vermeidung unnötiger Prozeduren mit einer raschen Zuführung zur Therapie ist deshalb sowohl für den Patienten als auch zur Reduktion der Kosten wünschenswert.

## **2. Diagnostik der KHK**

### 2.1 Invasive Diagnostik und Therapie der KHK

Die Koronarangiographie ist der Goldstandard in der Diagnostik der KHK (10). Sie ist in ihrer anatomischen Genauigkeit der Darstellung von Koronarstenosen bisher unübertroffen und bietet gleichzeitig die Möglichkeit zur interventionellen Revaskularisation (35). Über den pathophysiologischen Einfluss der Stenosen auf die Myokardperfusion und -funktion kann sie jedoch keine genaue Aussage treffen (116). So ist die hämodynamische Relevanz „intermediärer“ Stenosen zwischen 50 und 75% Lumeneinengung variabel. Es besteht eine starke Variabilität zwischen Morphologie und Auswirkung auf den Blutfluss im Sinne



der Induktion einer Myokardischämie (109). Oft ist deshalb noch ein funktionelles Bildgebungsverfahren zur Abklärung der hämodynamischen Relevanz einer Stenose nötig (116). Als invasives Untersuchungsverfahren ist die Koronarangiographie zudem in 0,1 - 0,2 % mit dem Risiko von schweren Komplikationen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod behaftet (33). Die Zahl der in Deutschland durchgeführten Koronarangiographien hat sich in den letzten zehn Jahren verdreifacht, jedoch benötigt weniger als die Hälfte der Patienten eine invasive Behandlung mittels Revaskularisation (54). Es wäre deshalb sinnvoll, routinemäßig ein zuverlässiges nichtinvasives Verfahren anzuwenden, um das Vorhandensein hämodynamisch relevanter Stenosen abzuklären. Daraus könnte dann die Entscheidung zwischen konservativer und invasiver kausaler Therapie abgeleitet werden. Bestehen behandlungsbedürftige Stenosen, so können durch PTCA und Stentimplantation gute Erfolge erzielt werden. Ansonsten kann eine medikamentöse Therapie eingeleitet und vorerst auf invasive Maßnahmen verzichtet werden.

### 2.2 Nichtinvasive Diagnostik der KHK

Um nichtinvasiv Schweregrad und Behandlungsbedürftigkeit einer KHK zu ermitteln, können verschiedene Untersuchungsmethoden gewählt werden, bei denen durch physiologische oder pharmakologische Belastung eine Belastungsischämie hervorgerufen wird. Nach Anamnese zur Erhebung von Symptomatik und Risikofaktoren sowie klinischer Untersuchung wird meist ein Belastungs- Elektrokardiogramm (EKG) durchgeführt. Es bietet sich aufgrund des geringen personellen, technischen und zeitlichen Aufwands an. Häufig ist eine Belastung des Patienten jedoch nicht durchführbar. Die Untersuchung liefert außerdem viele falschpositive und falschnegative Ergebnisse (8,15).

Bildgebend kann entweder direkt die Durchblutung oder der Stoffwechsel des Myokards dargestellt werden oder die Bewegung der Herzwand untersucht werden, die sich bei Myokardischämie verschlechtert (77,81).

Die Belastungsechokardiographie stellt bei guter Sensitivität und Spezifität Hypokinesien der Herzwand dar. Sie ist preiswert, beliebig oft wiederholbar und schnell verfügbar. Allerdings ist nur eine qualitative Auswertung möglich, die

stark untersucherabhängig und nicht gut reproduzierbar ist. Außerdem ist bei 10-15 % der Patienten die Bildqualität nicht ausreichend oder die Untersuchung aufgrund von Adipositas nur unvollständig durchführbar (8,75,95,119). Single photon emission computed tomography (SPECT) stellt die Myokardperfusion mit hoher Sensitivität dar und wird häufig im klinischen Alltag angewendet (48,94). Die Bildqualität leidet aber unter Schwächungsartefakten und begrenzter räumlicher Auflösung (43).

Positronenemissionstomographie (PET) setzt den Patienten zwar ebenso wie SPECT ionisierender Strahlung aus, bietet aber die Möglichkeit zur quantitativen Auswertung und zum Ausgleich von Schwächungsartefakten (93). Nachteile sind in hohen Kosten und einem bisher geringen Verbreitungsgrad zu sehen.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens bietet die Möglichkeit Morphologie, Funktion und Perfusion darzustellen und vermeidet dabei den Einsatz ionisierender Strahlung. Sie stellt somit eine hervorragende Alternative zu den bisher genannten Untersuchungsmethoden dar.

### **3. Die MRT des Herzens**

Seit der ersten Anwendung der MRT des Herzens Ende der 1980er Jahre hat sich die Technik in bemerkenswerter Geschwindigkeit entwickelt. Damals dauerte die Akquisition einer Schicht zur morphologischen Diagnostik mehrere Minuten (10). Mit der Entwicklung schnellerer Sequenzen und höherer zeitlicher und räumlicher Auflösung wurde die Indikation von der Darstellung kardialer Fehlbildungen auf die Detektion von Komplikationen der KHK ausgeweitet. So sind linksventrikuläre Thromben mit der MRT des Herzens sensitiver als mit transthorakaler Echokardiographie nachzuweisen und linksventrikuläre Aneurysmen können mit Gradientenecho oder steady state free procession (SSFP) Sequenzen in gutem Kontrast zum umgebenden Gewebe dargestellt werden (9,72,77).

Durch seine ständige Bewegung und atemabhängige Verlagerung im Thorax ist das Herz ein schwer darstellbares Organ. Erst durch die weitere Verkürzung der Akquisitionszeit durch EKG-getriggerte, k-raumsegmentierte cine (SSFP

bzw. Fast Low Angle Shot (FLASH)) Sequenzen wurde eine detailgetreue Abbildung einzelner Herzphasen und der Bewegung des Herzens möglich und erlaubte die funktionelle Bildgebung (7,14). Links- und rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion sowie Wanddickenzunahme bei der Kontraktion können präzise, reproduzierbar und hoch aufgelöst dargestellt werden (96,119). Auch die Darstellung von Hypokinesien der Herzwand in Ruhe und unter pharmakologischer Belastung, die auf eine Minderperfusion des Myokards hindeuten, ist zuverlässig möglich (8). Die MRT des Herzens erreichte für die Detektion von Wandbewegungsstörungen eine bessere Sensitivität und Spezifität als die Stressechokardiographie und bietet sich somit als Alternative an (8,75).

Mittels der MRT des Herzens ist auch eine Darstellung von Infarktfolgen möglich. Nach abgelaufenem Herzinfarkt wird das irreversibel geschädigte Myokard bindegewebig umgebaut. Aus diesem Areal wird das extrazelluläre Kontrastmittel (KM) Gadolinium-Diethyltriaminpentaessigsäure (Gd-DTPA) langsamer ausgewaschen als aus vitalem Gewebe. Somit stellt sich das Infarktareal 15 Minuten nach Infusion des KMs durch stärkere Kontrastmittelanreicherung dar. Mit Hilfe dieses „late enhancement“ (LE) lässt sich die Vitalität des Myokards abklären und zwischen reversibler und irreversibler Myokardschädigung differenzieren (65,69). So kann abgeschätzt werden, ob ein Patient von einer Revaskularisierung profitieren wird. Die Transmuralität des Infarkts ist hierbei ein wichtiger prognostischer Faktor (38,56). Im Gegensatz zur SPECT ist die MRT des Herzens in der Lage auch nichttransmurale und auf das subendokardiale Myokard beschränkte Infarkte zu erkennen (59,110).

Die bisher beschriebenen Methoden werden bereits im klinischen Alltag zur Patientenversorgung eingesetzt. Um aber eine Therapieentscheidung bei KHK-Patienten sicher treffen zu können, sollte eine Perfusionseinschränkung des Myokards direkt nachgewiesen werden können, da sie in der ischämischen Kaskade, also den pathophysiologischen Prozessen die der Angina pectoris vorausgehen, sehr früh zu beobachten ist. Eine Verschlechterung der Myokardfunktion unter Belastung in Form von Hypokinesien, die auch mit der MRT des Herzens dargestellt werden können, tritt dagegen erst später als Folge höher-

gradiger Perfusionsminderung auf (81). Die Untersuchung der Perfusion ermöglicht daher eine frühere Erkennung der KHK als die Funktionsbildgebung. Es war offensichtlich, dass die MRT des Herzens mit ihrer hohen räumlichen Auflösung ebenfalls ein hervorragend geeignetes Verfahren zur Perfusionsdarstellung sein könnte. Aufgrund der begrenzten zeitlichen Auflösung und der eingeschränkten Akquisitionsbreite konnte sie zunächst aber nur in vorklinischen Studien verwendet werden (29,51,65,67). Durch die Entwicklung ultraschneller T1 gewichteter Gradientenechosequenzen, die einen niedrigen Flipwinkel verwenden, Multislicetechniken, k-raum Segmentierung und verbesserter Software konnten diese Probleme gelöst werden (14,16,94). Gegenwärtig wird die Perfusionsdarstellung des Herzens mittels Perfusions-Stress-MRT (im weiteren Stress-MRT genannt) in klinischen Studien und auch zunehmend in der klinischen Routine eingesetzt.

#### **4. Die Stress-MRT**

In der Stress-MRT wird unter pharmakologischer Belastung der first-pass eines Kontrastmittelbolus durch das Myokard dargestellt. Eine Beurteilung der Kontrastmittelanflutung gibt dabei Aufschluss über die Myokardperfusion.

Selbst bei hochgradigen Stenosen sind der Blutfluss in den Koronararterien und die Perfusion des Myokards unter Ruhebedingungen ausreichend (106). Um Koronarstenosen über eine Änderung in der Myokardperfusion darzustellen, muss der Patient deshalb belastet werden. Im Fall der Stress-MRT geschieht dies pharmakologisch mit Adenosin, einem Vasodilatator, der gut verträglich ist (117). Adenosin führt durch Dilatation der Koronararterien zu einem „coronary steal“ Phänomen. Es kommt zu einer Umverteilung des Blutflusses von Bereichen, die von einer stenosierten Arterie versorgt werden, hin zu Arealen, die von nichtstenosierten Gefäßen versorgt werden.

Die Einschränkung der Kontrastmittelanflutung in der Stress-MRT korreliert signifikant mit dem Stenosegrad der Koronararterie und dem Grad der Minderperfusion des Myokards (21,62). Damit ist die Stress-MRT geeignet, die hämodynamischen Auswirkungen von Stenosen zu beurteilen. Sie kann die Koronarangiographie ergänzen oder ihr gar vorgeschaltet werden, um invasive

Diagnostik zu vermeiden, wo keine Revaskularisierung nötig ist. Neuere Studien erzielten mit der Stress-MRT eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik der KHK (1,63,78,94). Der direkte Vergleich zur SPECT erbrachte eine gute Übereinstimmung der beiden Methoden bei einer Sensitivität und Spezifität von 91% bzw. 94% (94). Weitere Studien mit großer Patientenzahl wären wünschenswert, um eine vollständige Integration in die klinische Diagnostik zu ermöglichen.

### 4.1 Möglichkeiten zur Auswertung der Stress-MRT

Zur Auswertung der Stress-MRT stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Bei der qualitativen (visuellen) Analyse werden die Bilder visuell auf verspätete und / oder reduzierte Kontrastmittelanflutung hin untersucht. Bei Auswertung durch erfahrene Untersucher können lokale Minderperfusionsen zuverlässig diagnostiziert werden. Allerdings ist diese Methode von der Erfahrung des Untersuchers abhängig (10) und die Erkennung einer globalen Perfusionsminderung bei balancierter Dreifäßkrankheit ist aufgrund des fehlenden Vergleichs zu normal perfundiertem Myokard erschwert.

Objektiver ist die semiquantitative Auswertung, die computergestützt durch Auswertung der First Pass Kinetik des Kontrastmittels erfolgt. Ein verzögerter Anstieg (Slope) der Signalintensitäts(SI)-Zeit-Kurve des Myokards oder ein niedriges Maximum der Signalintensität unter Adenosinbelastung sind Kennzeichen der verminderten regionalen Perfusion und werden als Hinweis auf eine hochgradige Koronarstenose gewertet (62,64,71). Da bis heute noch keine Standardisierung für die semiquantitative Auswertung etabliert wurde, werden derzeit noch verschiedene Ansätze zur Festlegung ischämischer Segmente verfolgt. Einerseits besteht die Möglichkeit, nur unter Verwendung der Belastungsaufnahmen eine Aussage über die Ischämie zu gewinnen (94). Diese Auswertung ist zwar schnell, erlaubt aber keine Differenzierung zwischen vitalem und infarziertem Gewebe. Andererseits kann ein myokardialer Perfusionsreserveindex (MPRI) ermittelt werden, der den relativen Unterschied der Perfusion vor und nach Vasodilatation anzeigt. Um den Einfluss der unterschiedlichen Herzfrequenzen zu minimieren, wird teilweise eine Korrektur

an der arteriellen Inputfunktion (AIF) durchgeführt, die durch den Signalanstieg im linken Ventrikel repräsentiert wird. In mehreren Studien haben sich so für die Auswertung mittels MPRI gute Ergebnisse gezeigt (1,78). Der Zeitaufwand von 30 bis 45 Minuten pro Patient verhindert jedoch meist noch den breiten Einsatz in der klinischen Routine.

### **5. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

Die MRT des Herzens hat heutzutage einen festen Platz in der Diagnostik der KHK. Auch die Stress-MRT wird dank sehr guter Studienergebnisse immer häufiger auch im klinischen Alltag eingesetzt. Es ist aber noch nicht hinreichend abgeklärt, welche der zur Verfügung stehenden Auswertungsmethoden verwendet werden sollte, um die Auswirkungen hämodynamisch relevanter Stenosen nachzuweisen. Meist erfolgt die Auswertung aus Gründen der Zeitersparnis visuell, jedoch haben mehrere Studien auch mit semiquantitativen Auswertungsmethoden vielversprechende Ergebnisse geliefert (1,78,94). Nur wenige Studien vergleichen visuelle und semiquantitative Auswertung oder verschiedene semiquantitative Auswertungsmethoden untereinander. Da es noch keinen Standard über zu verwendende semiquantitative Parameter, Berechnungsweisen und Schwellenwerte gibt, variiert deren Benutzung von Studie zu Studie. Es ist deshalb schwer, auf der Basis der bisherigen Studien die beste Auswertungsmethode der Stress-MRT zu finden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war:

1. Die diagnostische Aussagekraft der Stress-MRT im Vergleich mit dem Goldstandard der Koronarangiographie für die visuelle Auswertung und zwei semiquantitative Auswertungsmethoden an einem weitgehend dem klinischen Spektrum entsprechenden Patientengut zu bestimmen.
2. Den optimalen Schwellenwert für jede semiquantitative Auswertungsmethode unter Verwendung des gängigsten Parameters, nämlich des Anstiegs der SI-Zeit-Kurve zu finden.
3. Die verwendeten Auswertungsmethoden sowohl hinsichtlich der patientenbezogenen als auch der stromgebietbezogenen Auswertung zu vergleichen.

## **II Material und Methoden**

### **1. Patienten**

#### **1.1 Patientenkollektiv**

In einer retrospektiven Analyse wurden die anonymisierten Daten von 60 Patienten ausgewertet. Die Patienten hatten während eines Zeitraums von 12 Monaten (März 2005 bis März 2006) aus klinischer Indikation eine Stress-MRT und eine Koronarangiographie erhalten. Die beiden Untersuchungen waren in zeitlicher Nähe zueinander durchgeführt worden. Die Patienten waren wegen Belastungsdyspnoe bzw. belastungsabhängigem Thoraxschmerz unter Verdacht auf KHK in die Kardiologie des Universitätsklinikums Tübingen aufgenommen worden. Bei 43 Patienten war bei bereits vorbekannter KHK erneut eine Symptomatik aufgetreten. Das Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren und die kardiologische Krankengeschichte wurden bei allen Patienten erfasst.

#### **1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien waren bekannte KHK oder Verdacht auf KHK, eine linksventrikuläre Auswurffraktion von mehr als 20% und das Einverständnis des Patienten zur Untersuchung.

Die Ausschlusskriterien für die MRT- Belastungsuntersuchung umfassten instabile Angina pectoris sowie bekannte hochgradige Hauptstammstenose, weniger als 4 Wochen zurückliegender Myokardinfarkt, hochgradige Aortenstenose und hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, Asthma bronchiale sowie hypertensive Entgleisung mit einem systolischen Blutdruck von mehr als 180 mm Hg. Des Weiteren galten die generellen Kontraindikationen zur MRT wie MR-inkompatible Implantate, Herzschrittmacher, Kontrastmittel-unverträglichkeiten und Klaustrophobie.

Außerdem wurden Patienten bei unzureichender Bildqualität oder nicht erfüllten Belastungskriterien (s.u.) von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

### 1.3 Vorbereitungen

Die Patienten wurden angewiesen, zwölf Stunden vor der Untersuchung keine methylxanthinhaltigen Lebensmittel wie Kaffee, Tee oder Schokolade zu konsumieren, da diese die Wirkung des zur Belastung verwendeten Adenosins einschränken. Außerdem wurde überprüft, ob die bisherige Medikation fortgesetzt werden konnte oder - im Falle einer Interaktion mit Adenosin - ausgelassen werden musste.

## **2. Untersuchungsablauf**

### 2.1 Patientenvorbereitung

Beim Aufklärungsgespräch durch einen Arzt wurden die Patienten über mögliche Nebenwirkungen von Kontrastmittel und Adenosin aufgeklärt. Außerdem wurden die Gegebenheiten des Geräts sowie Untersuchungsablauf und Notwendigkeit zur Mitarbeit (längeres Verweilen in Expiration) erläutert. Alle Patienten erteilten ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchung. Es wurde an beiden Armen je ein peripherer Venenzugang (Braunüle, 18 Gauge) gelegt, je einen für die Injektion von Adenosin bzw. des Kontrastmittels. Die Patienten wurden in Rückenlage auf der Untersuchungsfläche des Magnetresonanztomographen gelagert. Sie erhielten Kopfhörer zur Übermittlung der Atemkommandos, des Weiteren wurden Infusionspumpen mit Kontrastmittel und Adenosin angeschlossen.

### 2.2 EKG-Triggerung, Monitoring, Patientensicherheit

Zur Triggerung der Aufnahmesequenzen und zur Überwachung der Herzaktion unter Adenosingabe wurden drei EKG-Elektroden entsprechend der Brustwandableitung nach Wilson bei V1, V3 und V6 positioniert; in diesen Ableitungen konnten möglichst großen R-Zacken erwartet werden, weshalb günstige Voraussetzungen für eine optimale Triggerung bestanden. Die Qualität der Ableitung wurde direkt auf dem Monitor des Scanners überprüft.

Eine 6-Kanal-Oberflächenspule wurde zur Signalaufzeichnung über der Brust des Patienten platziert. Beim Befestigen der Spule wurde darauf geachtet, die Atemexkursionen des Patienten nicht zu beeinträchtigen, andererseits aber die



korrekte Lage der Spule zu gewährleisten. Abschließend wurde die korrekte EKG-Ableitung am Gerät nochmals sichergestellt. Das EKG wurde während der gesamten Untersuchung an den Messstationen verfolgt, auftretende Arrhythmien vermerkt.

Zum Blutdruck- und Pulsmonitoring wurde ein Blutdruckmessgerät an den Arm angelegt, über den das Kontrastmittel injiziert wurde, um die Infusion des Adenosins nicht durch den Druckaufbau in der Manschette zu stören. Blutdruck und Puls wurden vor Beginn der Adenosininfusion (in Ruhe), nach einer Minute, nach drei Minuten direkt vor Beginn der Perfusionssequenz und nach vier Minuten unmittelbar nach Beendigung der pharmakologischen Belastung gemessen.

Die Belastung mittels Adenosinkurzinfusion erfolgte unter Anwesenheit zweier Ärzte im Untersuchungsraum sowie unter ständiger Kontrolle von Herzrhythmus, Blutdruck und subjektiver Symptomatik. Für eventuelle Zwischenfälle bei der medikamentösen Belastung stand eine komplette Notfallausrüstung inklusive Defibrillator und Aminophyllin als Antidot des Adenosins zur Verfügung. Zur Objektivierung der Adenosinwirkung wurde die Ruheherzfrequenz mit der Herzfrequenz nach dreiminütiger Adenosinbelastung verglichen. Als positives Belastungskriterium wurde ein Anstieg um mehr als 10% der Ruhefrequenz oder ein thorakales Engegefühl gewertet. Dieses zeigt eine Belastung zuverlässig an, insbesondere bei Patienten, die Betablocker einnehmen und bei denen ein starker Herzfrequenzanstieg deshalb nicht möglich ist.

### 2.3 Untersuchungsprotokoll

Die Untersuchung erfolgte an einem 1,5 Tesla Magnetom Sonata (Siemens Medical Solutions, Erlangen) der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen.

Die Sequenzen wurden in folgender Reihenfolge durchgeführt:

1. Localizer, 2. Perfusion unter Belastung, 3. Funktionsbildgebung (cine) 4. Perfusion in Ruhe.

Nach Akquisition von Haste-Sequenzen (Localizern) in koronarer und axialer Schichtführung, die zur Positionierung der nachfolgenden Aufnahmen dienen,

## Material und Methoden

erfolgte die pharmakologische Belastung mittels Adenosinkurzinfusion über vier Minuten mit einer Dosis von 140 µg / kg Körpergewicht (KG) pro Minute. Die Myokardperfusion unter Belastung wurde unter Verwendung von 0,1 mmol / kg KG Gd-DTPA (Magnevist, Schering, Berlin) bei einem Fluss von 4 ml / s mit einer 2D Saturation Recovery (turboFLASH) Gradientenechosequenz in Kurzachsenorientierung (TR 2,4 ms, TE 1,1 ms, Flipwinkel 15°, Matrix 192 x 75, Voxelgröße 2,1 x 1,6 x 8,0 mm) untersucht. Die Datenakquisition wurde nach vierminütiger Adenosinbelastung und wenige Sekunden nach Start der Kontrastmittelapplikation gestartet. Sie erfolgte enddiastolisch unter prospektiver EKG-Triggerung über vierzig Herzzyklen während eines expiratorischen Atemstopps der Patienten. Je nach Herzfrequenz wurden drei bis vier repräsentative Kurzachsenschnitte aufgezeichnet, einer in der basalen Region des linken Ventrikels nahe des Ausflusstraktes, einer bis zwei mittventrikulär und einer in der apikalen Region des linken Ventrikels, wobei zu beachten war, dass der Blutpool auf den Bildern dieser Schicht noch abgebildet war.

Im Anschluss erfolgte die Untersuchung auf linksventrikuläre Funktion und Wandbewegungsstörungen. Hierfür wurden retrospektiv getriggerte Cine (SSFP, Cine true Fast Imaging with Steady state Precession(FISP)) Sequenzen in Vierkammerblick, Zweikammerblick und Kurzachsenschichtführung verwendet (TR 2,8 ms, TE 1,2 ms, Flipwinkel 69°, Bandbreite 930 Hz/Px; Matrix 192 x 100, Voxelgröße 1,8 x 1,8 x 6 mm). Da diese Bilder jedoch für die vorliegende Arbeit nicht relevant sind, wird die weitere Auswertung hier nicht beschrieben, auch wenn eine visuelle Auswertung für die Routinediagnostik erfolgte.

Zehn Minuten nach der Belastung erfolgte die Akquisition der Ruheperfusionsaufnahmen mit identischen Sequenzparametern und gleicher Kontrastmittelmenge.

Nach weiteren zehn Minuten erfolgte die Beurteilung der Myokardvitalität mittels Delayed Enhancement. Hierfür fand eine Inversion Recovery (turboFLASH) Gradientenechosequenz (TR 9,8 ms, TE 4,4 ms, Flipwinkel 25°, Matrix 256 x 80, Voxelgröße 1,6 x 1,3 x 6 mm, FoV 320 x 81,3) in Vier- und Zweikammerblick

## Material und Methoden

sowie Kurzachsenschichtführung Verwendung. Die optimale Inversionszeit (TI) wurde mittels TI-Scout ermittelt, um das Signal normalen Myokards zu minimieren (TI 280-340 ms).

Die gesamte Untersuchungszeit betrug ca. 45 Minuten.

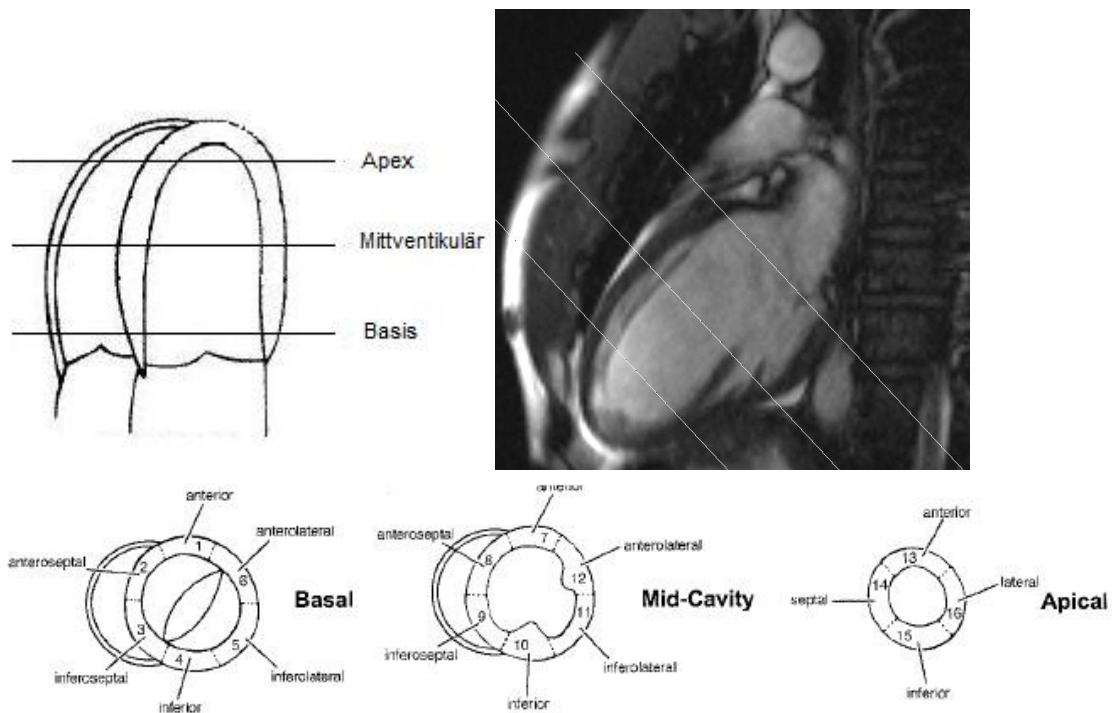


Abbildung 1: a) Lokalisierung der drei Schnittebenen. b) Localizer zur Planung der Kurzachsenschnitte. c) Schema der Kurzachsenschnitte basal, mittventrikulär (Mid-Cavity) und apikal mit Bezeichnung der einzelnen Segmente. a) und c) modifiziert aus (20).

### 3. MR-Bildanalyse

Die Bilddaten wurden auf eine Workstation überspielt, die mit der kommerziell erhältlichen Analysesoftware Leonardo (Siemens Medical Solutions, Erlangen) ausgerüstet war. Dort wurde die visuelle Bildanalyse durch qualitatives consensus reading zweier erfahrener Auswerter (S.M., A.S.) durchgeführt. Die semiquantitative Bildanalyse erfolgte durch eine in dieser Technik geschulte Auswerterin (M.S.) mit dem Auswertungsprogramm Argus (Siemens Medical Solutions, Erlangen). Alle Auswerter waren gegenüber den klinischen Daten verblindet.

Alle Auswertungen basierten auf dem 17 Segment-Modell, das von der American Heart Association (AHA) zur kardialen Bildgebung empfohlen wird (20). Das linksventrikuläre Myokard wurde in je 6 Segmente in basaler und mittlerer Schicht und 4 Segmente in der apikalen Kurzachsenrichtung eingeteilt. Die Herzspitze (Segment 17) war auf den von Stress- und Ruheuntersuchung vorliegenden Aufnahmen nicht abgebildet.

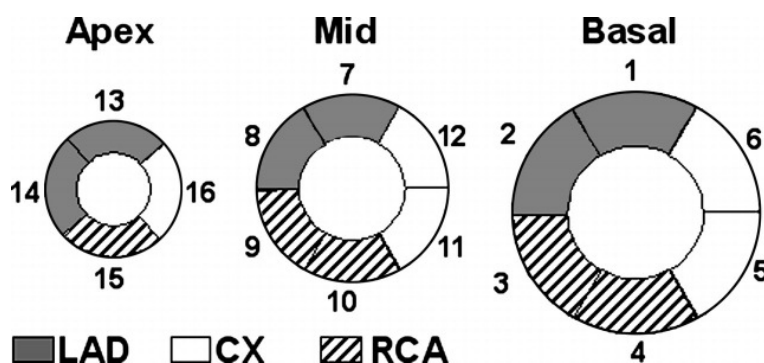


Abbildung 2: Nummerierung der Myokardsegmente in der basalen (basal), mittventrikulären (mid) und apikalen (Apex) Schnittebene und Zuordnung zu den Stromgebieten der Koronararterien. LAD: Ramus interventricularis anterior, CX: Ramus circumflexus, RCA: rechte Koronararterie. Abbildung modifiziert nach (20)

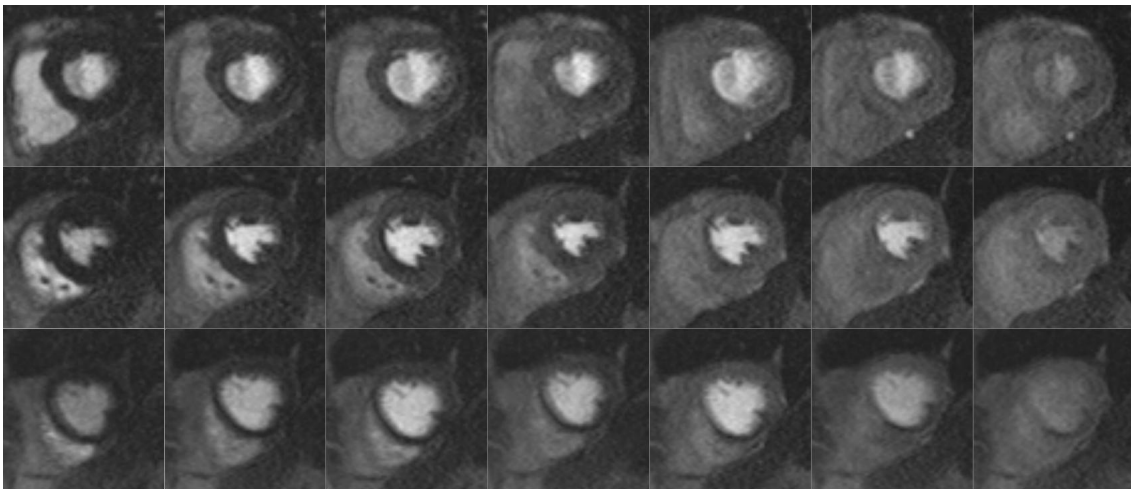
Um die diagnostische Aussagekraft der verschiedenen Auswertungsmethoden für die einzelnen Gefäßgebiete zu bestimmen, wurde eine stromgebietbezogene Auswertung durchgeführt. Dazu wurden die einzelnen Segmente unabhängig vom Versorgungstyp des jeweiligen Patienten den drei Stromgebieten zugeordnet. Entsprechend dem AHA-Schema wurden die Segmente 1, 2, 7, 8, 13, 14 als dem Versorgungsgebiet des Ramus interventricularis anterior (LAD) der linken Koronararterie zugehörig betrachtet, die Segmente 3, 4, 9, 10 und 15 dem der rechten Koronararterie (RCA). Von den Segmenten 5, 6, 11, 12 und 16 wurde angenommen, dass sie vom Ramus circumflexus (LCX) versorgt wurden.

### 3.1 Bildqualität

Der Einfluss der Bildqualität auf die Ergebnisse der Auswertung sollte beurteilt werden. Die Aufnahmen wurden deshalb von den Auswertern auf respiratorische und andere die diagnostische Verwertbarkeit einschränkende Artefakte hin beurteilt und im Konsens in exzellente (3 Punkte), gute (2 Punkte), ausreichende (1 Punkt) und erheblich eingeschränkte (0 Punkte) Bildqualität eingeteilt. Aufnahmen mit schlechter Bildqualität (0 Punkte) wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

### 3.2 Visuelle Auswertung der Myokardperfusion und des LE

Die Bilder aus Stress- und Ruheperfusionsaufnahmen wurden parallel betrachtet. Eine zeitlich verspätete oder ausbleibende KM-Anflutung eines Segments, die in diesem Ausmaß ausschließlich auf den Belastungsaufnahmen zu sehen war, wurde als belastungsinduzierte Minderperfusion beziehungsweise Ischämie im entsprechenden Segment gewertet.

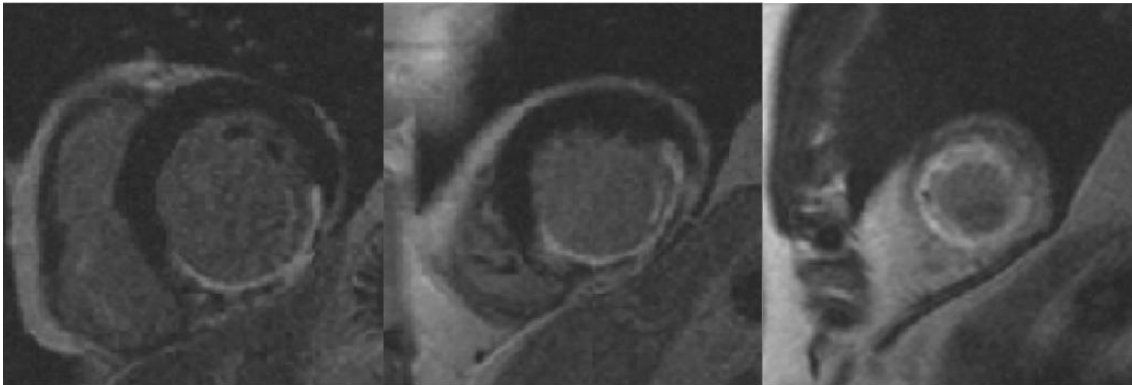


*Abbildung 3: Ischämie im RCA-Stromgebiet. In den Segmenten 4,8,9,10,14 und 15 ist eine verlangsamte und verminderte Anflutung des Kontrastmittels zu beobachten.*

Zeigte sich auch in den Ruheaufnahmen eine verzögerte oder ausbleibende KM-Anflutung, wurde dies entweder einem zurückliegenden Infarkt mit nicht wieder perfundiertem Infarktareal oder einem Artefakt zugeschrieben. Um zwischen diesen Möglichkeiten zu unterscheiden, wurde die

## Material und Methoden

Vitalitätsbeurteilung anhand der LE- Aufnahmen hinzugezogen. Wurde hier im selben Areal eine Hyperkontrastierung beobachtet, konnte von einem zurückliegenden Infarkt ausgegangen werden, die betroffenen Segmente wurden als „Infarktareale“ bezeichnet. War kein LE vorhanden, wurde eine sowohl in Ruhe als auch unter Belastung auftretende verminderte Kontrastmittelanflutung als Artefakt eingestuft und keine Ischämie verzeichnet. Die Ergebnisse wurden zur statistischen Auswertung in eine Tabelle (Microsoft Excel ®) übernommen.



*Abbildung 4: Zustand nach Hinterwandinfarkt mit Beteiligung des Apex: Das Late Enhancement (LE) zeigt deutlich die Ausdehnung des Infarkts (hyperintens) im Stromgebiet der rechten Koronararterie (Rechtsversorgertyp) über alle Schichten (von links nach rechts: basal, mittventrikulär, apikal).*

### 3.3 Semiquantitative Auswertung der Myokardperfusion

Ziel der Auswertung war eine Analyse des SI-Zeit-Verhaltens während der ersten KM-Passage durch das linksventrikuläre Myokard, also unter First-Pass-Bedingungen.

#### 3.3.1 Erfassung der SI

Die semiquantitative Bestimmung des Perfusionsverhaltens erfolgte an drei Schnitten in Kurzachsenorientierung von Ventrikelbasis, -Mitte und -Apex. Die Bildsequenzen mit je 40 diastolischen Einzelbildern, deren Akquisition unmittelbar nach der KM-Bolus-Applikation gestartet worden war, wurden mit dem Auswertungsprogramm Argus geöffnet. Falls 4 Kurzachsenschnitte

## Material und Methoden

aufgenommen worden waren, wurden die basale und die beiden apikalen Schichten verwendet, um dem Auswertungsmodell der AHA zu entsprechen.

Innen- und Außenkonturen des den linken Ventrikel umgebenden Myokards wurden auf je einem repräsentativen Bild pro Schicht als Begrenzung der auszuwertenden Fläche eingezeichnet. Zu beachten war, dass die eingezeichneten Konturen nicht über die Myokardgrenzen hinausreichten und somit weder perikardiales Fettgewebe noch eventuell kontrastiertes Blut aus dem linken Ventrikel die Messung beeinträchtigte. Die Papillarmuskeln wurden ausgespart, da sie vom Cavum aus versorgt werden und deshalb ein anderes Kontrastverhalten zeigen, das keine Rückschlüsse auf Koronararterienstenosen zulässt. Die eingezeichneten Myokardgrenzen wurden anschließend automatisch auf die übrigen Aufnahmen der jeweiligen Schicht übernommen und bei Lageveränderungen des Herzens, z.B. durch Atembewegungen, durch manuelles Verschieben wieder an die Herzkonturen angepasst. Falls einzelne fehlgetriggerte Bilder vorhanden waren, wurden die Konturen aus den jeweiligen Bildern gelöscht und diese somit vom Programm nicht für die Erstellung der Kurven verwendet. Vor Beginn der Myokardkontrastierung wurden auf mindestens fünf Bildern Konturen eingezeichnet. Es war darauf zu achten, das Einzeichnen der Konturen über die Aufnahme mit maximalem Myokardkontrast hinaus fortzusetzen.

Um die Segmente zu definieren wurde ein Referenzpunkt auf den anterioren Ansatz des rechtsventrikulären Myokards am Septum gelegt. Die Segmente wurden daraufhin vom Programm entsprechend ergänzt, die Anzahl der Segmente konnte zwischen zwei und 24 frei gewählt werden. Wir benutzten 6 Segmente pro Schicht in den basalen Schichten und 4 Segmente in der apikalen Schicht.

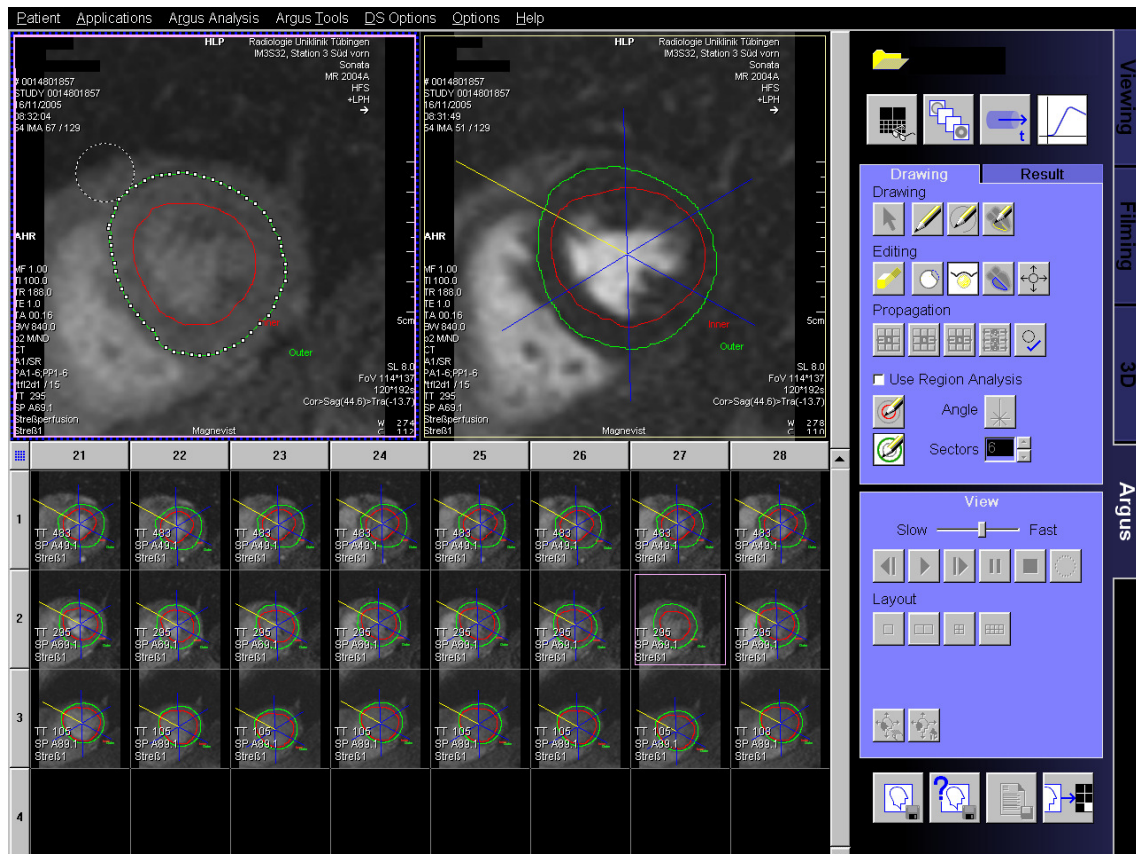


Abbildung 5: Bearbeitungsoberfläche des Argusprogramms, links Modifizierung der äußeren Herzkontur.

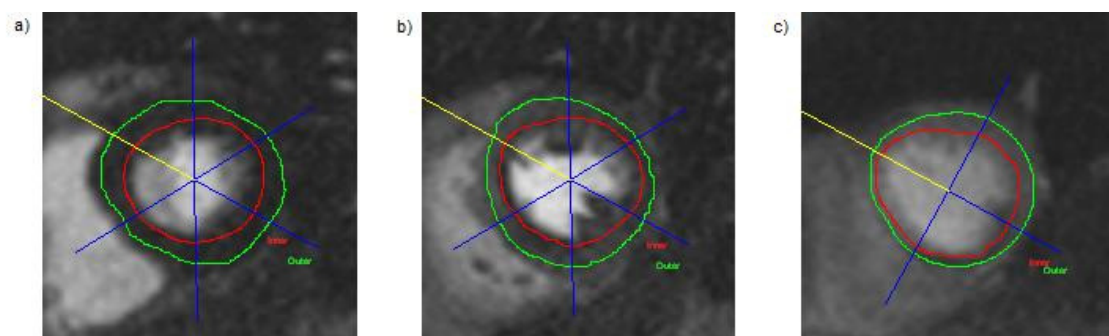
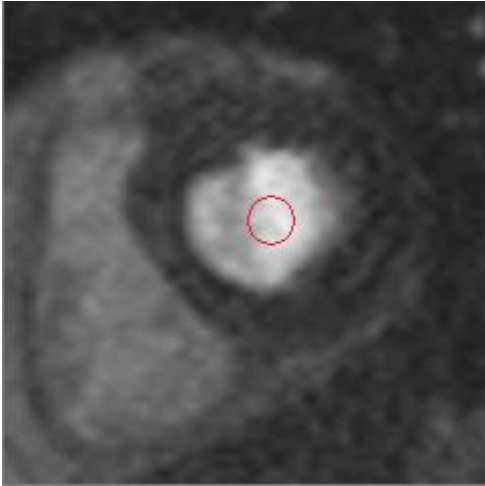


Abbildung 6: Innere (rot) und äußere (grün) Konturen des Myokards, auf die Abgrenzung zum Blutpool und zum epikardialen Fettgewebe war zu achten. Die gelbe Linie wurde zwischen den Segmenten 1 und 2 auf den anterioren Ansatz des rechten Ventrikels platziert, die übrigen Segmente automatisch erstellt. Basal(a) und mittventrikulär (b) je sechs Segmente, apikal (c) vier Segmente.



## Material und Methoden

In der basalen Schicht wurde zur Erfassung der für die Berechnung des korrigierten MPRI benötigten arteriellen Inputfunktion (AIF) eine Region of Interest (ROI) von ca. 10 mm Durchmesser im linksventrikulären Blutpool eingezeichnet und auf die übrigen Aufnahmen der Schicht übernommen.



*Abbildung 7: ROI im linken Ventrikel zur Erfassung der AIF.*

Die Auswertung erfolgte zuerst für die Belastungs-, dann für die Ruheaufnahmen. Dabei war darauf zu achten, dass der Referenzpunkt zur Segmentbestimmung identisch gelegt wurde, um die Vergleichbarkeit von Belastungs- und Ruheergebnissen zu gewährleisten.

### 3.3.2 SI-Zeit-Analyse

Die mittlere SI eines Segments wurde für jedes Bild durch die Software berechnet und zu einer SI-Zeit-Kurve für jedes einzelne der insgesamt 16 Segmente zusammengesetzt.

Mindestens fünf Bilder vor Beginn der Kontrastierung des Myokards wurden vom Programm für die Berechnung einer Baseline verwendet. Anhand der Baseline wurden die Werte der unterschiedlichen Segmente auf das gleiche Anfangsniveau angehoben, so erfolgte der Ausgleich des SI-Gefälles zwischen anterioren und posterioren Segmenten.

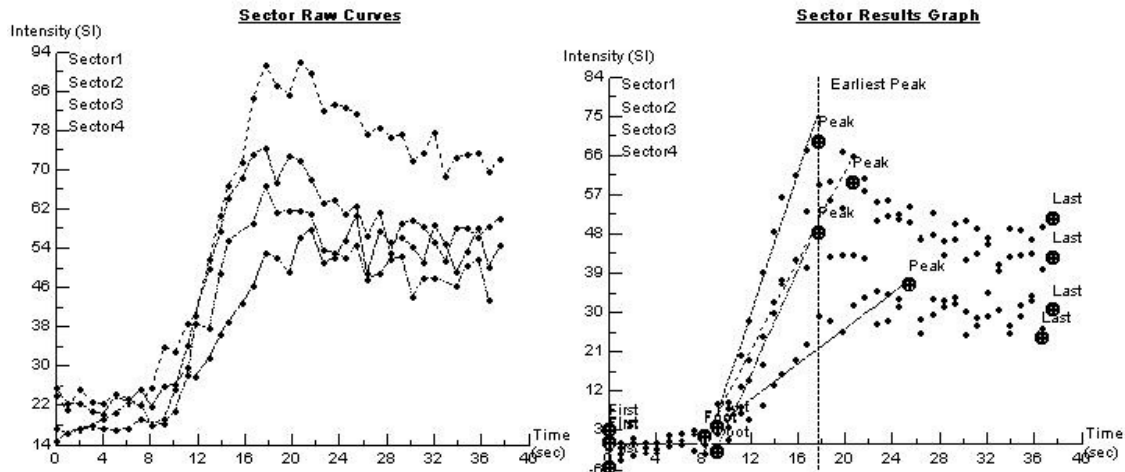


Abbildung 8: Korrektur an der Baseline. Links: bei den Rohdaten sind deutliche Unterschiede in der Höhe der Signalintensität (SI) zwischen den einzelnen Sektoren zu erkennen. Rechts: nach Baselinekorrektur sind die Sektoren zu Beginn auf einheitlichem SI-Niveau. Dadurch ist zu erkennen, dass Sektor 3 einen wesentlich geringeren Signalanstieg zeigt, was einer Ischämie entspricht.

Dadurch, dass die Konturen über die Aufnahme mit maximalem Myokardkontrast hinaus fortgesetzt wurden, wurde ein zuverlässiges Erkennen der maximalen Signalintensität durch die Software meist möglich. Fußpunkt, also Beginn des Signalanstiegs, und maximale Signalintensität wurden manuell kontrolliert und bei Fehlerfassungen auf die an der SI-Zeit-Kurve erkennbaren Fuß- und Scheitelpunkte korrigiert. Dabei wurde, falls nach Abflachen und erneutem Ansteigen der SI-Kurve ein zweites, späteres Maximum der SI entstand, immer das erste genutzt.

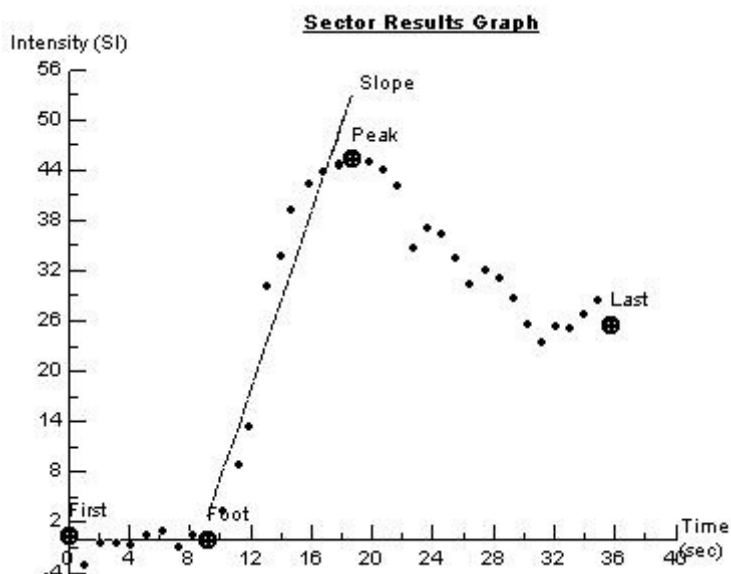


Abbildung 9: Signalintensitäts-Zeit-Kurve nach Korrektur an der Baseline: jeder Punkt stellt die Signalintensität (SI) in einer Herzmuskelregion zu einem bestimmten Zeitpunkt während der ersten Passage des Kontrastmittels durch das Herz dar. Der mittlere Signalanstieg (Slope) zwischen Fußpunkt (Foot) und Scheitelpunkt bzw. maximaler SI (Peak) ist durch die Abflachung der Kurve nahe des Scheitelpunkts beeinflusst. First: SI der ersten Aufnahme, Last: SI der letzten Aufnahme.

Das Programm bot die Möglichkeit zum „linear fit“, also zur Anpassung einer Ausgleichsgeraden an die Werte der SI-Zeit-Kurve. Der mittlere Signalanstieg oder „Slope“ dieser Ausgleichsgeraden zwischen Fußpunkt und maximaler SI wurde von uns als Parameter zu weiteren Auswertung verwendet. Die anderen vom Programm errechneten Parameter „TTP“ (Zeit vom Beginn der Kontrastierung bis zur maximalen Signalintensität), maximale SI, und Fläche unter der Signalintensitäts-Zeit-Kurve, kurz „AUC“, fanden bei uns keine Anwendung.

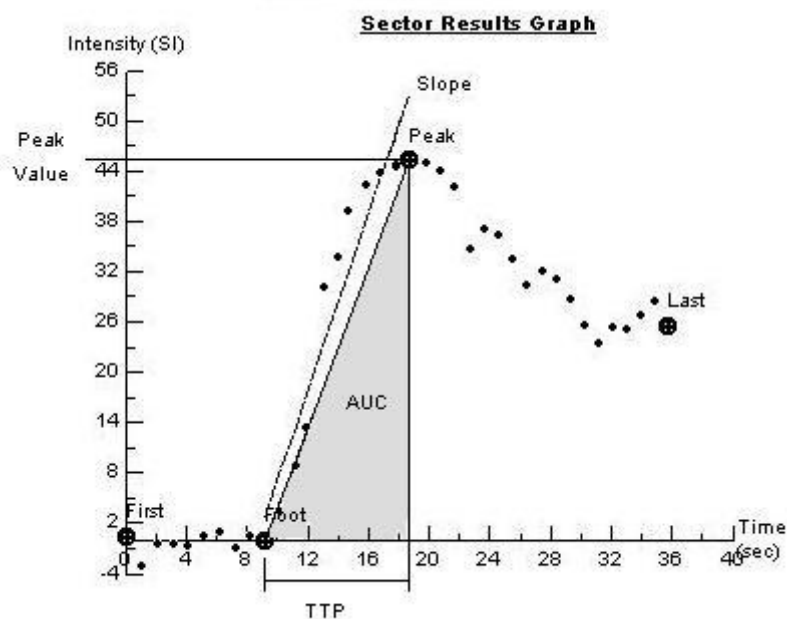


Abbildung 10: Parameter der Perfusion in der Signalintensitäts (SI)-Zeit-Kurve: mittlerer Signalintensitätsanstieg (Slope), maximale Signalintensität (peak value), Zeit in Sekunden (sec) bis zum SI-Maximum (TTP), Fläche unter der Kurve vom Fußpunkt bis zur maximalen SI (AUC).

Die AIF wurde aus dem Signalanstieg („SlopeLV“) der im linken Ventrikel eingezeichneten ROI bestimmt. Hierfür wurden die ersten 3-4 Werte nach dem Fußpunkt der SI-Zeit-Kurve verwendet.

Die errechneten Slopes wurden auf einen Personal Computer übertragen und in einer Exceltabelle unter Zuordnung zu den Segmenten gespeichert.

Die gesamte Bearbeitungsdauer betrug circa eineinhalb Stunden pro Patient.

#### 4. Koronarangiographie

Bei allen Patienten wurde aus klinischer Indikation eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Invasive Koronarangiographie stellt den Goldstandard für die Diagnostik der KHK dar und wurde deshalb als Referenz für das Vorliegen einer hämodynamisch relevanten Stenose verwendet. Die Koronararterien wurden entsprechend des oben ausgeführten AHA- Schemas zu den Segmenten ihres jeweiligen Versorgungsgebiets zugeordnet. Die Definition einer hämodynamisch relevanten, Ischämie

## Material und Methoden

verursachenden Stenose (kurz „relevante Stenose“) erfolgte bei luminaler Verengung größer gleich 75%. Die höchstgradige Stenose einer Koronararterie wurde zur Beurteilung der Durchblutungsstörung des gesamten Gefäßes herangezogen. War eine Koronararterie aufgrund vorheriger Intervention wieder durchgängig, wurde sie als nicht stenosiert gewertet. Die Stenosen wurden in die zur Auswertung verwendete Tabelle übernommen und bei allen zum Versorgungsgebiet gehörigen Segmenten verzeichnet. Der Koronarversorgungstyp der Patienten wurde ebenfalls erfasst.

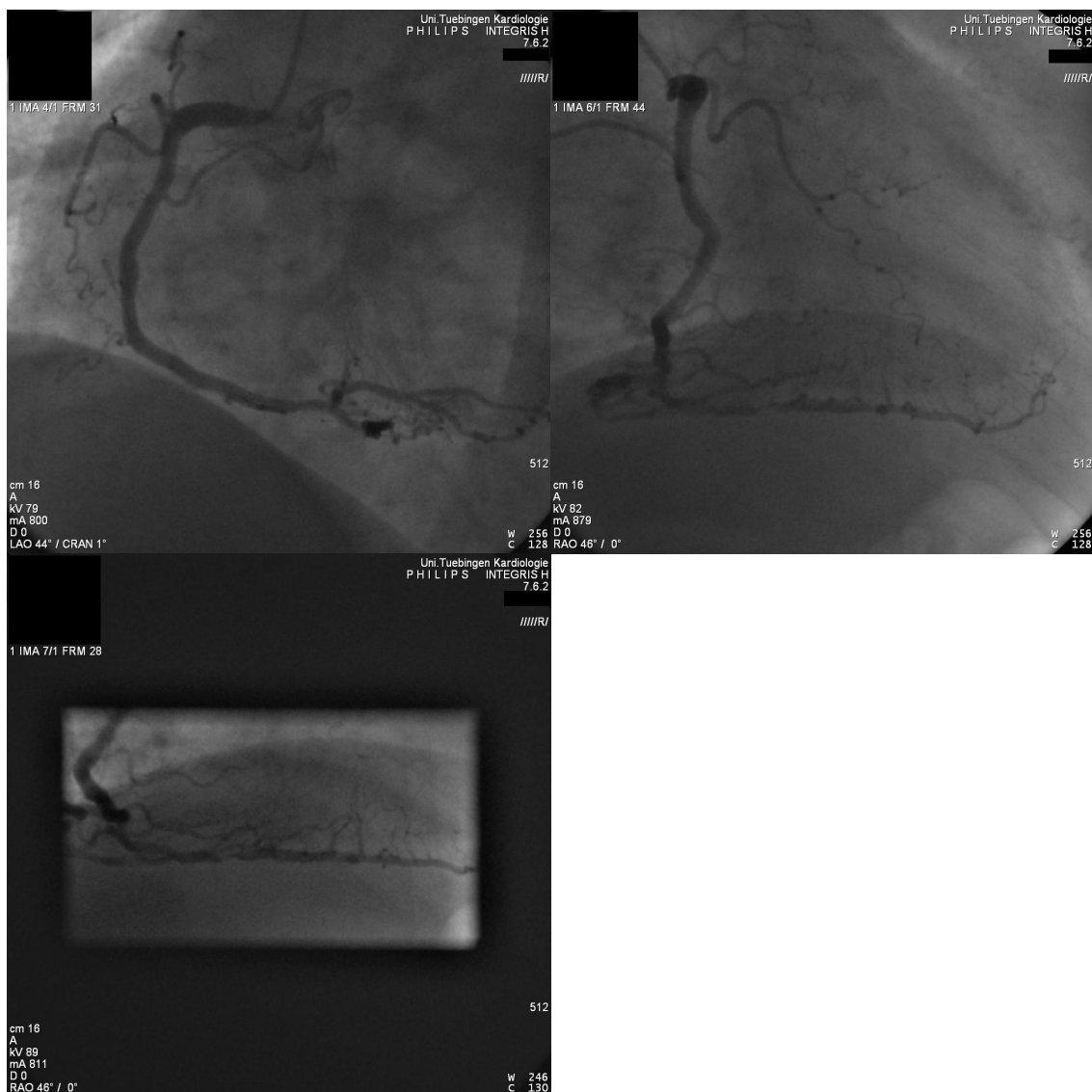


Abbildung 11: Hämodynamisch relevante 75% Stenose in der rechten Koronararterie.

## 5. Auswertung der gewonnenen Daten

Für die Beurteilung der Aussagekraft der visuellen Auswertung wurden einmalig sämtliche Segmente jedes Patienten ohne Ausschlüsse verwendet. Für alle weiteren Auswertungen wurden „Infarktareale“ von der Auswertung ausgeschlossen, um ausschließlich die Ursache für neu aufgetretene Beschwerden, nicht aber abgelaufene Infarkte zu detektieren. Diejenigen Segmente, die -wie in der visuellen Bildanalyse festgestellt- kontrastiert dargestellte Areale im LE enthielten, wurden also mit den zugehörigen Datensätzen nicht in weitere Berechnungen einbezogen. Die den LE-Segmenten zugeordneten Koronarstenosen wurden für diese Segmente ebenfalls nicht gewertet. War also bei einem Patienten in allen Segmenten eines Stromgebiets ein Late Enhancement zu beobachten, so wurde die Koronararterie komplett von der Auswertung ausgeschlossen. Waren jedoch Segmente ohne LE vorhanden, wurde bei diesen konsequent die Stenosierung der versorgenden Arterie in die Auswertung einbezogen.

### 5.1 Berechnung semiquantitativer Parameter

Mit den semiquantitativ erfassten Slopes in Ruhe ( $Slope_{Ruhe}$ ) und unter Belastung ( $Slope_{Stress}$ ) wurden nun zwei verschiedene Berechnungsverfahren verfolgt, um Aussagen über das Vorliegen einer Belastungsischämie zu treffen.

#### 5.1.1 Berechnung des MPRI

Der myokardiale Perfusionsreserveindex ohne Korrektur an der arteriellen Inputfunktion ( $MPRI_{ohneAIF}$ ) wurde entsprechend der folgenden Formel berechnet, indem der Quotient der Slopes in Ruhe und unter Belastung ermittelt wurde:

$$MPRI_{ohneAIF} = \frac{Slope_{Stress}}{Slope_{Ruhe}}$$

Außerdem wurde der Perfusionsreserveindex mit Korrektur an der arteriellen Inputfunktion ( $MPRI_{AIF}$ ) berechnet. Die Korrektur an der AIF wurde

## Material und Methoden

durchgeführt, um Unterschiede in Geschwindigkeit und Kompaktheit des Kontrastmittelbolus in verschiedenen Untersuchungen auszugleichen:

$$\text{MPRI}_{\text{AIF}} = \frac{\text{Slope}_{\text{Stress}} / \text{SlopeLV}_{\text{Stress}}}{\text{Slope}_{\text{Ruhe}} / \text{SlopeLV}_{\text{Ruhe}}}$$

Diese Berechnungen ergaben für jedes Segment einen eigenen  $\text{MPRI}_{\text{ohneAIF}}$  und einen  $\text{MPRI}_{\text{AIF}}$ .

### 5.1.2 Stress-only-Auswertung

Die zweite Möglichkeit der semiquantitativen Auswertung beruhte ausschließlich auf der Belastungsuntersuchung, im weiteren Stress-only genannt. Hierzu wurde aus allen myokardialen Slopes eines Patienten der Median errechnet ( $\text{medianSlope}_{\text{Stress}}$ ). Durch diesen wurde der jeweils niedrigste Slope eines Patienten ( $\text{minSlope}_{\text{Stress}}$ ) geteilt und somit der Quotient  $\text{Slope}_{\text{rel}}$  eingeführt, der für die weiteren Berechnungen verwendet wurde.

$$\text{Slope}_{\text{rel}} = \frac{\text{minSlope}_{\text{Stress}}}{\text{medianSlope}_{\text{Stress}}}$$

### 5.2 Auswertung und Interpretation der Ergebnisse

Es wurden zwei Auswertungsmöglichkeiten verfolgt. Die Auswertung für den ganzen Patienten sollte eine Aussage über eine Ischämie des Patienten ohne nähere Zuweisung der Lokalisation treffen. Aufgabe der an das AHA- Modell angelehnten stromgebietbezogenen Auswertung war die Detektion einer eventuellen Ischämie im Versorgungsgebiet einer bestimmten Koronararterie.

Für die visuelle Auswertung galt: Ein ischämisches Segment im gesamten Myokard beziehungsweise im untersuchten Stromgebiet reichte aus, um für den Patienten oder das Stromgebiet eine Ischämie zu verzeichnen. Bei der semiquantitativen Auswertung mittels MPRI wurde der niedrigste MPRI

## Material und Methoden

(minMPRI) eines Patienten oder eines Stromgebiets mit einem Schwellenwert verglichen. Unterschritt er diesen, wurde bei dem Patient oder dem Stromgebiet eine Ischämie festgestellt. Lag bei der Stress-only-Auswertung der  $Slope_{rel}$  unterhalb des gewählten Schwellenwerts, so wurde eine Ischämie bei dem jeweiligen Patienten verzeichnet.

Die Ergebnisse der Auswertungen der Stress-MRT wurden mit denen der Koronarangiographie, die als Referenzstandard diente, verglichen. Als richtig diagnostiziert galt eine Ischämie, wenn beim selben Patienten bzw. im selben Versorgungsgebiet eine relevante Stenose vorhanden war. Bei der patientenbezogenen Auswertung genügte eine relevante Stenose unabhängig von ihrer Lokalisation um den Patienten als „relevant stenosiert“ zu diagnostizieren. In der stromgebietbezogenen Auswertung war eine Koronararterie, die  $\geq 75\%$  stenosiert war, als „relevant stenosiert“ zu werten.

Um Schwellenwerte für die semiquantitativen Auswertungsmethoden zu ermitteln, wurde je eine Receiver Operating Characteristic (ROC) -Kurve für  $minMPRI_{ohneAIF}$ ,  $minMPRI_{AIF}$  und  $Slope_{rel}$  über die angiographisch gestellte Diagnose „relevante Stenose“ erstellt. Als optimaler Schwellenwert wurde derjenige Wert ausgewählt, bei dem die Summe von Sensitivität und Spezifität am höchsten war. Zum Vergleich der semiquantitativen Auswertungsmethoden mit der visuellen Auswertung wurden den ROC-Kurven außerdem Schwellenwerte entnommen, bei denen die Sensitivität bzw. die Spezifität der jeweiligen semiquantitativen Untersuchung gleich derjenigen der visuellen Auswertung war und der jeweils andere Parameter verglichen. Insgesamt wurden also drei verschiedene Schwellenwerte für jede semiquantitative Methode bestimmt.

Schwellenwert 1) oder optimaler Schwellenwert entspricht dem Schwellenwert, bei dem die Summe von Sensitivität und Spezifität am höchsten ist.

Schwellenwert 2) entspricht dem Schwellenwert, bei dem die Spezifität gleich der der visuellen Auswertung ist.



## Material und Methoden

Schwellenwert 3) entspricht dem Schwellenwert, bei dem die Sensitivität gleich der der visuellen Auswertung ist.

Für jeden dieser Schwellenwerte wurde wie auch für die visuelle Auswertung jeweils Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV) und Korrektklassifikationsrate (Genauigkeit) gegen den Goldstandard der Koronarangiographie errechnet.

Nach dem Vergleich der patientenbezogenen Auswertung für alle Methoden wurde die weitere Auswertung auf die erfolgversprechendsten Auswertungsmethoden beschränkt. So wurde die stromgebietbezogene Auswertung nur noch für visuelle Auswertung und MPRI<sub>AIF</sub> beim optimalen Schwellenwert jeweils im Bezug auf die Ergebnisse der Koronarangiographie durchgeführt und deren Ergebnisse miteinander verglichen.

Schließlich erfolgte eine Subgruppenanalyse der visuellen Auswertung nach Ausschluss von LE. Der Einfluss der Bildqualität (Bildqualität 1 und 2 vs. 3), kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonie und Diabetes, der Zahl der hämodynamisch relevant stenosierten Gefäße (Eingefäßkrankheit vs. Zwei- und Dreigefäßkrankheit), sowie vorhergegangener Interventionen und abgelaufener Myokardinfarkte (LE-Areale) auf die diagnostische Genauigkeit wurde auf signifikante Unterschiede überprüft.

### **6. Statistische Methoden**

Zur Datenanalyse wurde das Statistikprogramm JMP5.1 (SAS-Institute Inc., Cary, NC, USA) benutzt. Kontinuierliche Daten aller Patienten oder der jeweils untersuchten Subgruppe wurden als Mittelwert (MW) und Standardabweichung mit zwei Nachkommastellen angegeben. Der statistische Vergleich lognormalverteilter Daten wurde mittels eines gepaarten t-Tests auf den Logarithmen der Daten durchgeführt.

Für die semiquantitativen Auswertungsmethoden wurden ROC-Kurven erstellt, hieraus die Schwellenwerte bestimmt, die mit drei Nachkommastellen angegeben wurden, sowie die Area under the Curve (AUC) errechnet.

## Material und Methoden

Die Ergebnisse der verschiedenen MR-Auswertungen wurden als Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV) und Korrektklassifikationsrate (Genauigkeit) mit 95%- Konfidenzintervallen (KI) ausgedrückt, als Referenzstandard diente die Koronarangiographie. Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe einer Score-Methode errechnet. Semi-quantitative und visuelle Auswertungen wurden durch einen McNemar- Test auf statistische Unterschiede der Diskriminierungsfähigkeit untersucht, Diskriminierungsfähigkeit und Aussagekraft der verschiedenen semiquantitativen Auswertungsmethoden wurden mit Hilfe der AUC der ROC Kurve eingeschätzt und verglichen (24). Ausserdem wurden die Konfidenzintervalle bei gleicher Sensitivität beziehungsweise Spezifität verglichen.

Bei der stromgebietbezogenen Auswertung wurden die Ergebnisse als unterschiedlich eingeschätzt, wenn sich die Konfidenzintervalle von Sensitivität bzw. Spezifität nicht überlappten.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse wurden anhand eines exakten Vierfeldertest nach Fischer auf Signifikanzen untersucht.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Zeigte ein Test signifikante Ergebnisse an, wurde die Bonferroni-Korrektur als post-hoc Test für multiple Vergleichstests eingesetzt.

### **III Ergebnisse**

#### **1. Patienten**

##### **1.1 Ausgeschlossene Patienten**

Insgesamt wurden die Untersuchungen von 60 Patienten beurteilt.

Acht Patienten wurden wegen Einschränkung der Bildqualität von der semiquantitativen Bildanalyse ausgeschlossen: bei drei dieser Patienten konnten nur zwei Schnittebenen in der Belastungsuntersuchung akquiriert werden, bei fünf Patienten verhinderten Fehltrigger und Artefakte eine kontinuierliche Anpassung der Konturen an das Myokard. Bei einem Patienten war keine Koronarangiographie durchgeführt worden, zwei Patienten erfüllten die Belastungskriterien nicht. Diese 11 Patienten wurden in die weitere Auswertung nicht einbezogen, obwohl sie für die klinische Entscheidungsfindung visuell ausgewertet wurden.

##### **1.2 Auswirkungen der pharmakologischen Belastung**

Die verbliebenen 49 Patienten (38 Männer, 11 Frauen) erfüllten die Belastungskriterien. Der mittlere Pulsanstieg betrug  $18,51 \pm 7,42$  Schläge pro Minute ( $31,10\% \pm 13,51\%$ ), der Blutdruck sank im Mittel um  $0,90 \pm 12,64$  mm Hg systolisch und  $0,25 \pm 8,68$  mm Hg diastolisch. Während der Belastung wurden als übliche Nebenwirkungen des Adenosins häufig vorübergehende Enge auf der Brust, Flushing, Atemlosigkeit und Schwindel beobachtet. Schwere Nebenwirkungen wie zum Beispiel ein AV-Block traten nicht auf.

## Ergebnisse

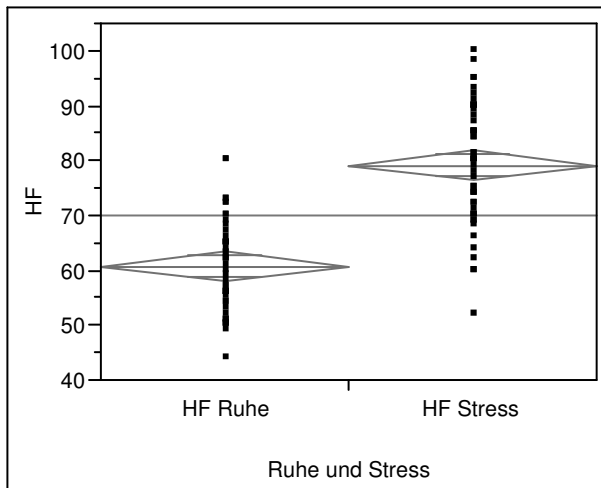


Abbildung 12: Hämodynamische Wirkung der Adenosinbelastung. Herzfrequenz (HF) in Ruhe und unter Belastung (Stress). HF in Schlägen pro Minute. Die Mittellinien der Rauten stehen für den Mittelwert der jeweiligen Gruppe; innerhalb der Rauten befinden sich  $\pm 2$  Standardabweichungen vom Mittelwert.

### 1.3 Bildqualität

26 Patienten (53%) wiesen eine ausgezeichnete Bildqualität, 16 Patienten (33%) eine mittlere und 7 Patienten (14%) eine ausreichende Bildqualität auf. Die häufigsten Faktoren, die eine Minderung der Bildqualität hervorriefen, waren ein angeschnittener Ausflusstrakt (5x), Fehltrigger, Faltungs- oder „dark-rim“ Artefakte (je 6x) und Atmungs- beziehungsweise Bewegungsartefakte (12x). Bei 6 Patienten war mehr als einer dieser Faktoren zu beobachten.

### 1.4 Klinische Daten der Patienten

Bei 46 von 49 Patienten war eine kardiologisch festgestellte koronare Herzkrankheit vorbekannt. 11 Patienten hatten eine Dreigefäßerkrankung, 24 eine Zweigefäßerkrankung und 11 eine Eingefäßerkrankung. Dabei war die LAD 34 mal wandverändert oder stenosiert, die LCX 30 mal und die RCA 28 mal.

20 Patienten hatten bereits einen ihnen bekannten Herzinfarkt in der Vorgeschichte, der sich mindestens 5 Wochen vor der Untersuchung ereignet hatte. 30 Patienten waren vor der MRT interventionell behandelt worden. Bei 12

## Ergebnisse

Patienten war eine PTCA und ein Stenting der LAD durchgeführt worden, 14 Patienten hatten eine PTCA der LCX, 11 einen Stent in diesem Gefäß erhalten. Hochgradige Stenosen der RCA waren bei 11 Patienten mit PTCA und Stentimplantation behandelt worden.

24 Patienten waren Rechtsversorgungstypen, 20 hatten einen ausgeglichenen koronaren Versorgungstyp, 5 waren Linksversorger.

Eine Übersicht über die Patientencharakterisierung und die Verteilung von Risikofaktoren der KHK ist aus der Tabelle ersichtlich.

BASISDATEN	
Alter [Jahre]	63,96 +/- 10,16
Männer	38
Frauen	11
KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN	
Nikotinabusus	8
Zustand nach Nikotinabusus	9
Diabetes mellitus	9
Hyperlipidämie	31
Familiäre Disposition	14
Body Mass Index (BMI)* [Körpergewicht(kg)/Größe(m) <sup>2</sup> ]	26,85 +/- 3,93
KARDIOLOGISCHE INFORMATIONEN	
Vorbekannte KHK	46
Eingefäßkrankheit	11
Zweigegefäßkrankheit	24
Dreigegefäßkrankheit	11
Vorhergegangener Infarkt	20
Vorherige Intervention	30
PTCA vor MRT gesamt	29
PTCA LAD	12
PTCA LCX	14
PTCA RCA	11

Stent vor MRT gesamt	27
Stent LAD	12
Stent LCX	11
Stent RCA	11
Ausgeglichener Versorgungstyp	20
Rechtsversorgungstyp	24
Linksversorgungstyp	5

*Tabelle 1: Klinische Daten der 49 ausgewerteten Patienten. Angegeben ist die Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Merkmal. Alter und BMI in Mittelwert +/- Standardabweichung; (\*): nur bei 24 Patienten erfasst.*

## **2. Diagnostische Aussagekraft der Stress-MRT im Vergleich mit der Koronarangiographie**

Für alle 49 Patienten lag für jedes der 16 Segmente ein kompletter Datensatz über die Auswertungsergebnisse „visuell“, „semiquantitativ“ und „Koronararterienstenose laut Herzkatheter“ vor. In 99 Segmenten von 26 Patienten waren mithilfe der LE-Aufnahmen Infarktareale festgestellt worden, bei 8 dieser Patienten war noch kein Infarkt bekannt gewesen, 2 Patienten mit Infarkt in der Vorgeschichte zeigten kein LE. Die Segmente mit Infarktarealen wurden von der Auswertung ausgeschlossen, am häufigsten die Segmente 11, 10 und 4 (je 13, 12 und 11 mal). Dabei trat bei 9 Patienten LE im LAD Stromgebiet auf, bei 15 Patienten im RCA-Stromgebiet und bei 17 Patienten im LCX Stromgebiet. In 13 Segmenten mit LE war außerdem eine Minderperfusion in Ruhe zu beobachten, in anderen Segmenten fiel sie nicht auf. Insgesamt wurden 685 Segmente ausgewertet, im Mittel pro Patient 13,98 +/- 2,66 Segmente.

## **3. Patientenbezogene Auswertung der Stress-MRT**

Bei der patientenbezogenen Auswertung wurde für die Gesamtheit aller Segmente eines Patienten untersucht, inwiefern mithilfe der verschiedenen MR-Auswertungsmethoden eine zuverlässige Unterscheidung zwischen relevanter und nicht relevanter Stenosierung möglich war.

## Ergebnisse

38 der 49 Patienten (75%) hatten zumindest eine Stenose  $\geq 75\%$  in einer oder mehreren Koronararterien, 11 Patienten zeigten keine relevanten Stenosen. Bei einem Patienten zeigten alle einer stenosierte Arterie zugeordneten Myokardsegmente LE, nach Ausschluss der infarzierten Gebiete und der ihnen zugeordneten Myokardsegmente verblieben deshalb 37 Patienten mit relevanten Stenosen, 12 Patienten zeigten keine relevanten Stenosen. Bei 28 Patienten war nur ein Gefäß relevant stenosiert, bei 5 Patienten waren zwei Gefäße betroffen, bei 4 Patienten drei Gefäße.

### 3.1 Visuelle Auswertung

Insgesamt waren 77 der 685 ausgewerteten Segmente als ischämisch klassifiziert worden. Bei 26 von 37 Patienten mit relevanter Stenose wurde mindestens ein ischämisches Segment gefunden, 10 von 12 Patienten ohne relevante Stenose wurden als nicht ischämisch klassifiziert. Damit lag die Sensitivität / Spezifität der visuellen Auswertung bei 70% / 83% (95%-Konfidenzintervall 54%-83% / 55%-95%).

Ohne Ausschluss von LE wurden insgesamt 784 Segmente ausgewertet, davon waren 135 ischämisch. Von 11 Patienten ohne relevante Stenose zeigten 8 keine Ischämie, bei 33 von 38 Patienten mit hämodynamisch relevanter Stenose wurden Ischämien festgestellt. Die visuelle Auswertung erzielte hier eine Sensitivität /Spezifität von 87% / 73% (95%-Konfidenzintervall 73%-94% / 43%-90%).

	Sensitivität [%] (95% KI)	Spezifität [%] (95% KI)	PPV [%] (95% KI)	NPV [%] (95% KI)	Genauigkeit [%] (95% KI)
visuell nach Ausschluss LE	70 (54-83)	83 (55-95)	93 (77-98)	48 (28-68)	73 (60-84)
visuell ohne Ausschluss LE	87 (73-94)	73 (43-90)	92 (78-97)	62 (36-82)	84 (71-91)

*Tabelle 2: Übersicht über die Ergebnisse der patientenbezogenen visuellen Auswertung.*

### 3.2 Semiquantitative Auswertung

Die Steigung der SI-Zeit-Kurve (Parameter Slope) wurde in relativen Einheiten gemessen. Die  $Slope_{Stress}$  aller Patienten hatten einen Mittelwert (MW) von 4,50 +/- 1,92, die  $Slope_{Ruhe}$  lagen im Mittel bei 2,36 +/- 1,06. Damit konnte ein signifikanter Anstieg des Parameters Slope zwischen Ruhe und Belastung beobachtet werden ( $p < 0,0001$ ).

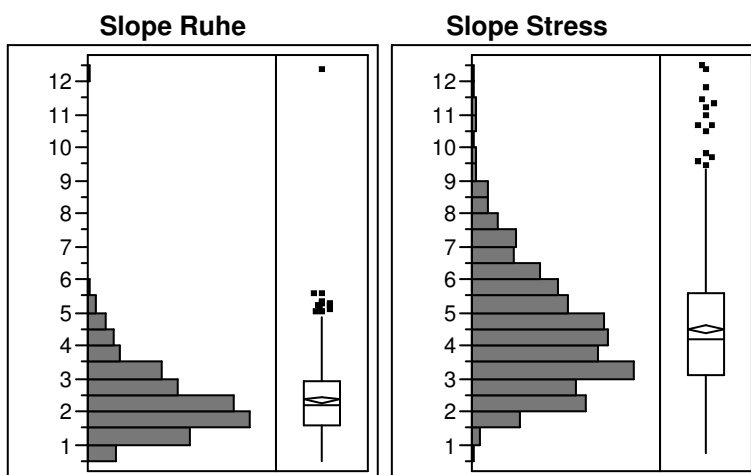


Abbildung 13: Verteilung der Slopes. Es fällt ein signifikanter Anstieg zwischen Ruhe- und Belastungs- (Stress-) Untersuchung auf ( $p < 0,0001$ ).

Dank der Korrektur an der Baseline fanden sich weder in Ruhe noch unter Belastung deutliche Unterschiede zwischen den Slopes der anterioren und der posterioren Segmente (Abbildung s. Anhang). Trotzdem zeigte sich eine sowohl intra- als auch interindividuelle Variabilität in der Höhe der Slopes, unter anderem erkennbar an der Höhe der Standardabweichung. Die Werte lagen zwischen 0,73 und 12,46 bei Belastung und 0,53 bis 5,41 (ein Wert betrug 12,30) in Ruhe. Der Slope des linksventrikulären Bloodpools, der die arterielle Inputfunktion (AIF) repräsentierte, zeigte signifikante Unterschiede ( $p < 0,0001$ ) zwischen Ruhe (17,37 +/- 6,63) und Belastung (34,63 +/- 15,19), bei ebenfalls deutlichen Unterschieden zwischen einzelnen Patienten.



## Ergebnisse

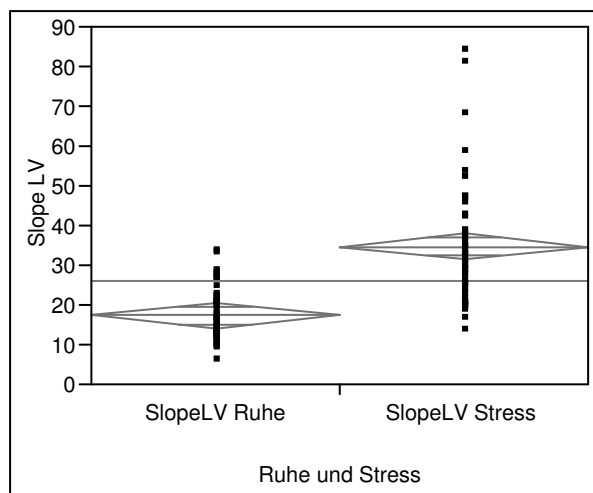


Abbildung 14: Signalintensität in Ruhe- und Belastungsuntersuchung in der ROI im linken Ventrikel (SlopeLV). Der Anstieg der Signalintensität ist signifikant ( $p < 0,0001$ ). Die Mittellinien der Rauten stehen für den Mittelwert der jeweiligen Gruppe; innerhalb der Rauten befinden sich  $\pm 2$  Standardabweichungen vom Mittelwert.

### 3.3 MPRI mit Korrektur an der AIF

Es wurde der jeweils geringste  $MPRI_{AIF}$  ( $\min MPRI_{AIF}$ ) aus den Segmenten eines Patienten ermittelt. Während der MW aller  $MPRI_{AIF}$  bei  $1,03 \pm 0,34$  lag, betrug der MW aller  $\min MPRI_{AIF}$  bei  $0,68 \pm 0,24$ . Der MW der  $\min MPRI_{AIF}$  bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Stenose lag bei  $0,68 \pm 0,23$ . Bei Patienten ohne hämodynamisch relevante Stenose betrug der MW  $0,71 \pm 0,26$ , damit überlappten sich diese beiden MW sehr stark.

Um den besten Schwellenwert des  $MPRI_{AIF}$  festzulegen, wurde eine ROC Kurve für den  $\min MPRI_{AIF}$  über die Diagnose einer relevanten Stenose erstellt. Es ergab sich eine AUC von 0,54.

Die besten Werte für Sensitivität und Spezifität erzielte man für einen  $MPRI_{AIF}$ -Schwellenwert von 0,743 ( $1 - \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} = 0,18$ ). Hier betrug Sensitivität/Spezifität 76%/42% (95%-Konfidenzintervall 60%-87% / 19%-68%), 28 Patienten mit Ischämie wurden als solche erkannt, 5 Patienten ohne Ischämie wurden richtig negativ gewertet.

### 3.4 MPRI ohne Korrektur an der AIF

Es wurde der jeweils geringste  $MPRI_{\text{ohneAIF}}$  aus allen Segmenten eines Patienten ermittelt. Der MW der  $MPRI_{\text{ohneAIF}}$  aller Patienten betrug  $2,02 \pm 0,74$ , der MW der  $\min MPRI_{\text{ohneAIF}}$  aller Patienten lag bei  $1,34 \pm 0,44$ . Bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Stenose lag er bei  $1,38 \pm 0,45$ , ohne hämodynamisch relevante Stenose betrug er  $1,18 \pm 0,35$ . Damit war der MW bei Vorhandensein einer Stenose sogar höher als ohne Stenose, allerdings überlappten sich auch hier die beiden MW deutlich. Die hohen Standardabweichungen verdeutlichen die weitere Streuung der Werte.

Auch für die Festlegung des besten Schwellenwerts für den  $MPRI_{\text{ohneAIF}}$  wurde eine ROC Kurve für den  $\min MPRI_{\text{ohneAIF}}$  über die Diagnose einer relevanten Stenose erstellt. Es ergab sich eine AUC von 0,34.

Die besten Werte für Sensitivität und Spezifität ergaben sich für einen  $MPRI_{\text{ohneAIF}}$ -Schwellenwert von 0,840 ( $1 - \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} = 0,03$ ). Hier betrug Sensitivität/Spezifität 11%/92% (95%-Konfidenzintervall 4%-25% / 65%-99%), 4 Patienten mit Ischämie wurden als solche erkannt, 11 Patienten ohne Ischämie wurden richtig negativ gewertet.

### 3.5 Stress-only-Auswertung

Der Durchschnitt der minimalen Slopes unter Belastung ergab  $3,12 \pm 1,52$  bei einer Streuung von 0,73 bis 7,54. Der MW aller  $Slope_{\text{rel}}$  hingegen betrug  $0,68 \pm 0,14$ . Somit konnte durch die Normierung am Median der Slopes eine deutliche Einschränkung der Streuung der Werte herbeigeführt werden. Bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Stenose lag der MW aller  $Slope_{\text{rel}}$  bei  $0,67 \pm 0,16$ . Bei Patienten ohne hämodynamisch relevante Stenose betrug er  $0,70 \pm 0,08$ , die beiden MW überlappten sich damit auch hier.

Es wurde eine ROC Kurve für den  $Slope_{\text{rel}}$  über die Diagnose einer relevanten Stenose erstellt, die eine AUC von 0,51 aufwies. Die besten Werte für Sensitivität und Spezifität fanden sich bei einem Schwellenwert für  $Slope_{\text{rel}}$  von 0,542 ( $1 - \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} = 0,19$ ). Hier betrug die Sensitivität/Spezifität 19%/100% (95%-Konfidenzintervall 9%-34% / 76%-100%). Es wurden 12

## Ergebnisse

Patienten richtig als gesund identifiziert, nur 7 von 37 Patienten mit Ischämie wurden entdeckt.

	Sensitivität [%] (95% KI)	Spezifität [%] (95% KI)	PPV [%] (95% KI)	NPV [%] (95% KI)	Genauigkeit [%] (95% KI)
<b>MPRI<sub>AIF</sub></b>					
SW:0,743 <sup>1)</sup>	76 (60-87)	42 (19-68)	80 (64-90)	36 (16-61)	67 (53-79)
SW:0,516 <sup>2)</sup>	27 (15-42)	83 (55-95)	83 (55-95)	27 (15-43)	41 (28-55)
SW:0,736 <sup>3)</sup>	70 (54-83)	42 (19-68)	79 (62-89)	31 (14-56)	63 (49-75)
<b>MPRI<sub>ohneAIF</sub></b>					
SW:0,840 <sup>1)</sup>	11 (4-25)	92 (65-99)	80 (38-96)	25 (15-39)	31 (20-45)
SW:0,854 <sup>2)</sup>	17 (4-25)	83 (55-95)	67 (30-90)	23 (13-38)	29 (18-42)
SW:1,550 <sup>3)</sup>	70 (54-83)	11 (5-45)	72 (56-84)	15 (4-42)	57 (43-70)
<b>Stress-only (Slope<sub>rel</sub>)</b>					
SW:0,542 <sup>1)</sup>	19 (9-34)	100 (76-100)	100 (65-100)	29 (17-44)	39 (26-53)
SW:0,618 <sup>2)</sup>	27 (15-42)	83 (55-95)	83 (55-95)	27 (15-42)	41 (28-55)
SW:0,739 <sup>3)</sup>	70 (54-83)	33 (14-61)	76 (60-88)	27 (11-52)	61 (47-74)

*Tabelle 3: Übersicht der Ergebnisse der semiquantitativen Auswertungsverfahren bei Auswertung für den gesamten Patienten.*

*<sup>1)</sup> Entspricht dem Schwellenwert, bei dem die Summe von Sensitivität und Spezifität am höchsten ist.*

*<sup>2)</sup> Entspricht dem Schwellenwert, bei dem die Spezifität gleich der der visuellen Auswertung ist.*

*<sup>3)</sup> Entspricht dem Schwellenwert, bei dem die Sensitivität gleich der der visuellen Auswertung ist.*

#### 4. Vergleich der einzelnen Auswertungsmethoden für die patientenbezogene Auswertung

##### 4.1 Vergleich der visuellen Auswertung mit dem $MPRI_{AIF}$

Beim Anwenden eines Schwellenwertes von 0,736 für den  $MPRI_{AIF}$  ergab die Auswertung bei Erreichen der gleichen Sensitivität wie bei der visuellen Auswertung (70%) nur 42% Spezifität (95%- Konfidenzintervall: 19%-68%), bei der visuellen dagegen 83% (95%- Konfidenzintervall: 55%-95%).

Bei Erreichen einer Spezifität von 83% durch Anlegen von 0,516 als Schwellenwert zur Ischämiediagnose ergab sich für die semiquantitative Methode eine schlechtere Sensitivität von 27% (95%- Konfidenzintervall: 15%-42%) gegenüber 70% bei der visuellen (95%- Konfidenzintervall: 54%-83%).

Der McNemar-Test für den  $MPRI_{AIF}$  bei Schwellenwert 0,743 gegenüber der visuellen Auswertung zeigte keinen signifikanten Unterschied der diagnostischen Aussagekraft der beiden Methoden ( $p=0.70$ ). Zugrunde lag dem Test die in der Tabelle abgebildete Vierfeldertafel.

	Visuell falsch	Visuell richtig
$MPRI_{AIF}$ falsch	1	15
$MPRI_{AIF}$ richtig	12	21

*Tabelle 4: McNemartafel für  $MPRI_{AIF}$  bei Schwellenwert 0,743. Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten.*

##### 4.2 Vergleich der visuellen Auswertung mit dem $MPRI_{ohneAIF}$

Beim Anwenden eines Schwellenwertes von 1,550 für den  $MPRI_{ohneAIF}$  ergab die Auswertung bei Erreichen der gleichen Sensitivität wie bei der visuellen Auswertung (70%) nur 17% Spezifität (95%- Konfidenzintervall: 5%-45%), bei der visuellen dagegen 83% (95%- Konfidenzintervall: 55%-95%).

Bei Erreichen einer Spezifität von 83% durch Anlegen von 0,850 als Schwellenwert zeigte sich diese semiquantitative Methode mit einer Sensitivität von 11% (95%- Konfidenzintervall: 15%-42%) der visuellen Auswertung mit 70% (95%- Konfidenzintervall: 54%-83%) unterlegen.

## Ergebnisse

Der McNemar-Test für  $MPRI_{ohneAIF}$  bei Schwellenwert 0,840 zeigte beim Vergleich mit der visuellen Auswertung einen signifikanten Unterschied in der diagnostischen Aussagekraft der beiden Methoden ( $p < 0.001$ ). Die Vierfeldertafel zeigt die Überlegenheit der visuellen Auswertung (Tabelle 7b).

	Visuell falsch	Visuell richtig
$MPRI_{ohneAIF}$ falsch	9	25
$MPRI_{ohneAIF}$ richtig	4	11

*Tabelle 5: McNemartafel für  $MPRI_{ohneAIF}$  bei Schwellenwert 0,840. Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten.*

### 4.3 Vergleich der visuellen Auswertung und der Stress-only-Auswertung

Beim Anwenden eines Schwellenwertes von 0,739 für den  $Slope_{rel}$  ergab die Auswertung bei Erreichen der gleichen Sensitivität wie bei der visuellen Auswertung (70%) nur 33% Spezifität (95%- Konfidenzintervall: 14%-61%), bei der visuellen dagegen 83% (95%- Konfidenzintervall: 55%-95%).

Bei Erreichen einer Spezifität von 83% durch Anlegen von 0,618 als Schwellenwert zur Diagnose einer relevanten Stenose ergab sich eine Sensitivität von 27% (95%- Konfidenzintervall: 15%-42%), bei der visuellen dagegen 70% (95%- Konfidenzintervall: 54%-83%).

Für den  $Slope_{rel}$  bei Schwellenwert 0,542 zeigte der McNemar-Test einen statistisch signifikanten Unterschied zur visuellen Analyse ( $p < 0,001$ ). Auch hier ergibt sich aus der Vierfeldertafel die Überlegenheit der visuellen Auswertung (Tabelle).

	Visuell falsch	Visuell richtig
Stress-only falsch	10	20
Stress-only richtig	3	16

*Tabelle 6: McNemartafel für  $Slope_{rel}$  bei Schwellenwert 0,542. Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten.*

## Ergebnisse

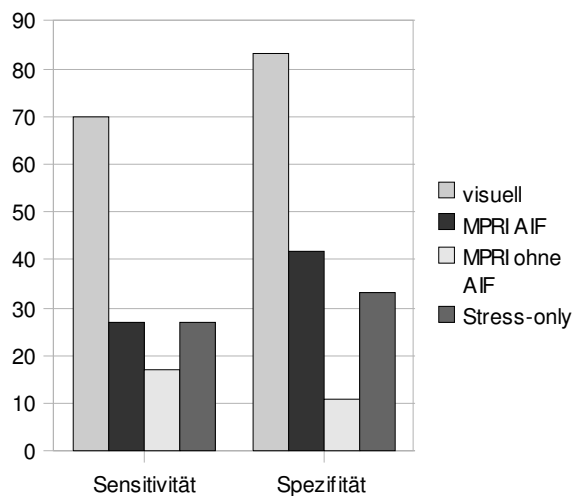


Abbildung 15: Vergleich der verschiedenen Auswertungsmethoden. Links: Sensitivität bei jeweils gleicher Spezifität (83%) unter Verwendung von Schwellenwert <sup>2)</sup> (Entspricht dem Schwellenwert, bei dem die Spezifität gleich der der visuellen Auswertung ist); Rechts: Spezifität bei jeweils gleicher Sensitivität (70%) unter Verwendung von Schwellenwert <sup>3)</sup> (Entspricht dem Schwellenwert, bei dem die Sensitivität gleich der der visuellen Auswertung ist).

### 4.4 Vergleich der semiquantitativen Auswertungen miteinander

Beim Vergleich von  $MPRI_{AIF}$ - Analyse,  $MPRI_{ohneAIF}$ - Analyse und Stress- only- Analyse zeigt sich bei den ROCs anhand der AUCs eine Überlegenheit des  $MPRI_{AIF}$ . Hier steht eine AUC von 0,54 gegenüber einer AUC von 0,34 und 0,51. Bei den zum direkten Vergleich mit der visuellen Auswertung gewählten Schwellenwerten scheint die  $MPRI_{AIF}$ -gestützte Auswertung sensibler als die anderen beiden semiquantitativen Auswertungsmethoden. So steht zum Beispiel bei gleich gewählter Sensitivität von je 70% eine Spezifität von 42% beim  $MPRI_{AIF}$  der Spezifität von 33% bei der Stress-only-Auswertung und der noch schlechteren von 11% bei der  $MPRI_{ohneAIF}$ - Analyse gegenüber.

## Ergebnisse

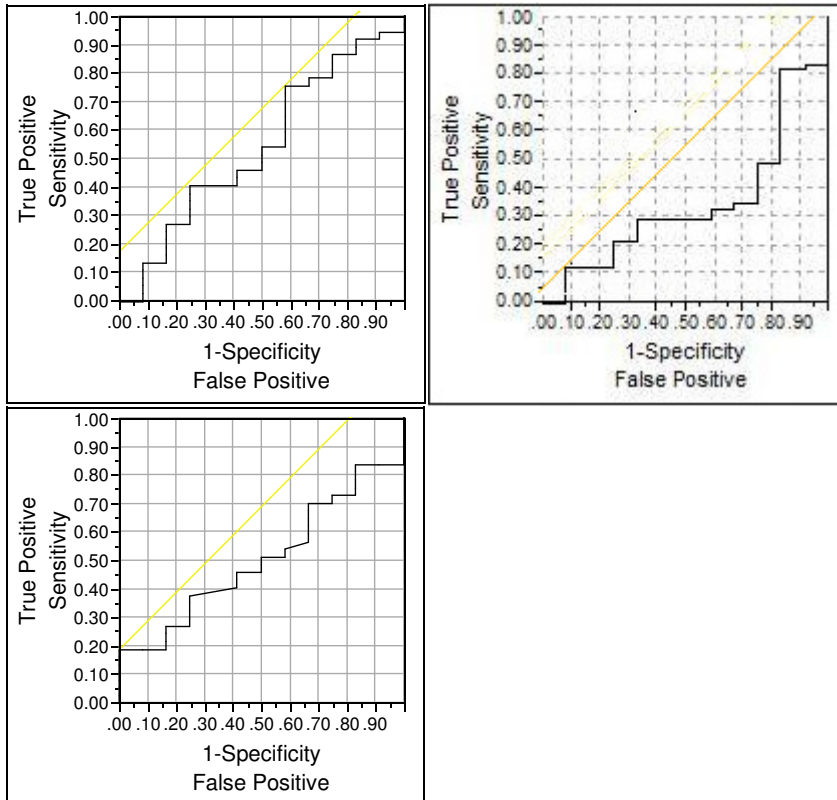


Abbildung 16: Receiver Operating Characteristic- Curve von  $\min\text{MPRI}_{\text{AIF}}$  (oben links),  $\min\text{MPRI}_{\text{ohneAIF}}$  (oben rechts) und  $\text{Slope}_{\text{rel}}$  (unten) über relevante Stenose, es ergab sich eine AUC von 0,54, 0,34 und 0,51.

### 5. Stromgebietbezogene Auswertung

Hier erfolgte die Auswertung gemäß der AHA Definition der Versorgungsregionen des Myokards. In der Koronarangiographie wurden 16 relevant stenosierte LAD-Arterien gefunden, 33 LAD-Arterien waren nicht relevant stenosiert. Für die RCA fand man 15 relevant stenosierte Gefäße, 32 waren frei von relevanten Stenosen. In 19 LCX- Arterien wurde eine hämodynamisch relevante Stenose gefunden, 28 wiesen keine hämodynamisch relevante Stenose auf.

## Ergebnisse

	Stenose	Keine Stenose	LE im Stromgebiet
LAD	16	33	10
RCA	15	32	15
LCX	19	28	15

*Tabelle 7: Übersicht über die Stromgebiete. Angegeben ist die Anzahl der Stromgebiete mit Stenose, ohne Stenose oder mit LE.*

Von den 99 Segmenten, die wegen LE ausgeschlossen wurden, befanden sich 19 Segmente bei 10 Patienten im LAD-Stromgebiet, jeweils 40 bei 15 Patienten im RCA- und LCX-Stromgebiet. In diesen beiden Stromgebieten wurden jeweils die Stromgebiete von zwei Patienten aufgrund kompletter Infarzierung von der Auswertung ausgeschlossen.

### 5.1 Visuelle Auswertung

Die visuelle Auswertung ergab eine Sensitivität/Spezifität von 50%/91% (95%-Konfidenzintervall 28%-72% / 76%-96%) für die LAD, in 8 von 16 Stromgebieten relevant stenosierter Arterien wurden mindestens ein Segment als ischämisch erkannt, bei 30 von 33 Stromgebieten wurde richtigerweise keine Ischämie festgestellt. Für die RCA betragen Sensitivität/Spezifität 47%/75% (95% Konfidenzintervall 25%-70% / 58%-87%). 7 von 15 Stromgebieten wurden korrekt als ischämisch identifiziert, 24 von 32 Stromgebieten wurden richtig als nicht ischämisch eingeschätzt. Eine Sensitivität/Spezifität von 37%/79% (95%- Konfidenzintervall 19%-59% / 60%-90%) ergab sich für die LCX durch ischämische Klassifikation von 7 von 19 Stromgebieten mit stenosierter Koronararterie. 22 von 28 Stromgebieten wurden korrekt als nicht ischämisch eingestuft.

In allen Stromgebieten fiel also eine hohe Spezifität bei eher niedriger Sensitivität auf, im LAD-Bereich schienen Ischämien am sichersten ausschliessbar zu sein. Allerdings ergaben sich keine eindeutigen Unterschiede in der Detektierbarkeit relevanter Stenosen zwischen den verschiedenen Stromgebieten. Auffällig war bei vergleichbarer Spezifität eine stark reduzierte



## Ergebnisse

Sensitivität von 37-50% gegenüber 70% bei der patientenbezogenen Auswertung.

### 5.2 MPRI mit Korrektur an der AIF

Der MW der  $\text{minMPRI}_{\text{AIF}}$  des LCX- Stromgebiets erschien mit  $0,74 \pm 0,25$  niedriger als der von LAD ( $0,83 \pm 0,26$ ) und RCA ( $0,85 \pm 0,27$ ), der direkte Vergleich der MW untereinander ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede (Vergleich LAD/RCA  $p=0,79$ , Vergleich LAD/LCX  $p=0,06$ , Vergleich RCA/LCX  $p=0,03$ , nach Bonferroni-Korrektur jedoch nicht mehr signifikant). Die beschriebenen MW liegen höher als der MW aller  $\text{minMPRI}_{\text{AIF}}$  bei der Auswertung des gesamten Patienten ( $0,68 \pm 0,24$ ).

Der Schwellenwert, der in der patientenbezogenen Auswertung die besten Ergebnisse geliefert hatte, also  $\text{minMPRI}_{\text{AIF}} < 0,743$ , wurde zur Identifizierung ischämischer Stromgebiete angewandt.

Der MW der  $\text{minMPRI}_{\text{AIF}}$  bei hämodynamisch relevant stenosierter LAD lag mit  $0,75 \pm 0,27$  deutlich unter dem MW nicht stenosierter LAD-Abschnitte ( $0,86 \pm 0,25$ ), jedoch noch über dem applizierten Schwellenwert. Dasselbe galt für die RCA-Stromgebiete:  $0,79 \pm 0,31$  bei relevanter Stenose gegenüber  $0,87 \pm 0,25$  ohne relevante Stenose. Allein bei der LCX-Auswertung lag der MW der  $\text{minMPRI}_{\text{AIF}}$  bei hämodynamisch relevanter Stenose mit  $0,73 \pm 0,18$  unterhalb des Schwellenwerts, der MW in Gebieten ohne relevante Stenose jedoch nur wenig oberhalb des Schwellenwerts ( $0,75 \pm 0,29$ ).

Für die LAD ergab sich hiermit eine Sensitivität / Spezifität von 50% / 61% (95%- Konfidenzintervall 28%-72% / 44%-75%), entsprechend 8 von 16 richtig erkannten ischämischen Stromgebieten und 20 von 33 richtig erkannten nicht ischämischen Stromgebieten. Das RCA-Stromgebiet wurde bei 8 von 15 Patienten richtig als ischämisch klassifiziert, 22 von 32 richtig als nicht ischämisch. Damit ergab sich eine Sensitivität / Spezifität von 53% / 69% (95%- Konfidenzintervall 30%-75% / 51%-82%). Für die LCX ergab sich eine Sensitivität / Spezifität von 68% / 43% (95%- Konfidenzintervall 46%-84% / 27%-61%)

## Ergebnisse

Damit ergaben sich auch für die semiquantitative Auswertung keine wesentlichen Unterschiede in der Detektierbarkeit relevanter Stenosen zwischen den verschiedenen Stromgebieten. Allerdings fiel im LCX-Stromgebiet gegenüber den anderen Stromgebieten eine bessere Sensitivität bei deutlich schlechterer Spezifität auf.

### 5.3 Vergleich der Auswertungsmethoden für die einzelnen Stromgebiete

Nur im LAD-Stromgebiet zeigte sich eine deutlich bessere Spezifität der visuellen gegenüber der semiquantitativen Auswertung: 91% (76%-97%) gegenüber 61% (44%-75%). Die visuelle Auswertung schien also besser in der Lage, Ischämien im LAD-Stromgebiet zuverlässig auszuschließen. Ansonsten überlappten sich die Konfidenzintervalle, sodass keine weiteren wesentlichen Unterschiede beschrieben werden konnten, auch wenn die diagnostische Genauigkeit der visuellen Auswertung in jedem einzelnen Stromgebiet besser war als die der semiquantitativen Auswertung. Die beste Genauigkeit ergab sich wiederum für das LAD-Stromgebiet.

	Sensitivität [%] (95% KI)	Spezifität [%] (95% KI)	PPV [%] (95% KI)	NPV [%] (95% KI)	Genauigkeit [%] (95% KI)
Visuell					
LAD	50 (28-72)	91 (76-97)	73 (43-90)	79 (64-89)	78 (64-87)
RCA	47 (25-70)	75 (58-87)	47 (25-70)	75 (58-87)	66 (52-78)
LCX	37 (19-59)	79 (60-90)	54 (29-77)	65 (48-79)	62 (47-74)
MPRI <sub>AIF</sub>					
LAD	50 (28-72)	61 (44-75)	38 (21-59)	71 (53-85)	57 (43-70)
RCA	53 (30-75)	69 (51-82)	44 (25-66)	76 (58-88)	64 (50-76)
LCX	68 (46-85)	43 (27-61)	45 (28-62)	67 (44-84)	53 (39-67)

*Tabelle 8: Übersicht der stromgebietbezogenen Auswertung für die visuelle Auswertung nach Ausschluss von LE und für MPRI<sub>AIF</sub> bei Schwellenwert<sup>1)</sup> 0,743.*

## **6. Subgruppenanalyse**

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Trotzdem zeigte sich bei guter Bildqualität (Klassifikation 3) mit 84% Genauigkeit ein deutlicher Vorteil gegenüber der mäßigen Bildqualität (Klassifikation 1 und 2) mit nur 61% Genauigkeit. Das Vorhandensein von Infarktarealen spielte für die verbleibenden Segmente nach Ausschluss der LE-Segmente im Bezug auf die Genauigkeit keine Rolle mehr. Die diagnostische Aussagekraft der visuellen Auswertung von Patienten mit Eingefäßkrankheit und Zwei- und Dreifäßkrankheit war gleich gut (71% vs. 67%,  $p=1,00$ ), von den vier Patienten mit drei relevant stenosierten Gefäßen waren jedoch nur zwei visuell als ischämisch erkannt worden.

Auch die Durchführung einer Intervention vor der Stress-MRT hatte ebenso wie Diabetes oder arterielle Hypertonie in der Anamnese keinen signifikanten Einfluss auf die Genauigkeit (s. Tabelle im Anhang).

## **IV Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wird ein Vergleich der momentan präklinisch und teilweise auch schon klinisch angewandten Auswertungsmethoden für die Stress-MRT durchgeführt. Diese an Bedeutung zunehmende nichtinvasive Untersuchungsmethode überzeugte in bisherigen Studien mit hoher diagnostischer Genauigkeit und einer geringen Rate von falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen.

### **Beurteilung der visuellen Auswertung**

#### **Vergleich mit anderen nichtinvasiven Untersuchungsmethoden**

Die visuelle Auswertung zeigte in unserer Studie eine Sensitivität von 70% bei einer Spezifität von 83%. Eine Metaanalyse aus 79 Studien zur Diagnose der KHK mithilfe von SPECT ergab eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 74% für diese Methode (105). PET erreichte in einer Metaanalyse im Vergleich mit der Koronarangiographie (Stenose  $\geq$  50%) noch bessere Ergebnisse mit einer Sensitivität von 92% und Spezifität von 85% (80). Mit beiden die Perfusion des Myokards darstellenden nuklearmedizinischen Methoden ist also eine zuverlässige Ischämiediagnostik möglich, ihre Ergebnisse lassen sich mit denen der Stress-MRT vergleichen. Allerdings setzen sowohl PET als auch SPECT den Patienten ionisierender Strahlung aus, die Qualität von SPECT Untersuchungen leidet unter Abschwächungsartefakten (93) und PET-Geräte sind noch nicht breit verfügbar. Dadurch wird der Einsatz der nuklearmedizinischen Untersuchungen eingeschränkt.

Ishida et al. führten einen direkten Vergleich der Stress-MRT mit SPECT durch. Die Detektion von Belastungsischämien mithilfe der Stress-MRT zeigte eine engere Korrelation mit der Koronarangiographie als die Verwendung von SPECT (48). Auch Sakuma et al. erhielten in einer Studie mit 40 Patienten eine überlegene Genauigkeit der MRT gegenüber SPECT (91). Schwitter et al. zeigten für die Stress-MRT im Vergleich mit durch PET hämodynamisch

## Diskussion

definierter und durch Koronarangiographie anatomisch definierter KHK eine bessere Übereinstimmung mit der PET (94).

Ein entscheidender Vorteil der Stress-MRT gegenüber SPECT und PET rührt von ihrem überlegenen räumlichen Auflösungsvermögen her. So zeigte eine Studie an Hunden mit Stress-MRT die Möglichkeit des visuellen Nachweises von Ischämien bei Koronarstenosen um 50%, während diese mit SPECT nicht erkennbar waren (64). Die Stress-MRT erlaubt also die Erkennung kleiner subendokardialer Perfusionsdefekte, welche erste Anzeichen einer Minderperfusion sind (6). Besonders mit der visuellen Auswertung lassen sich diese kleinen Perfusionsdefekte erkennen.

Andere nichtinvasive Methoden zur Diagnostik der KHK machen sich Veränderungen der Wandbeweglichkeit zunutze. In einer Meta-Analyse zu pharmakologischen Belastungsuntersuchungen zeigten Kim et al. für die Dobutamin- Stressechokardiographie (DSE) eine Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 84% (57). Auch mit der MRT des Herzens gibt es die Möglichkeit, Wandbewegungsstörungen zu untersuchen. Nagel et al. verglichen die DSE direkt mit der Dobutamin-Stress-MRT (DSMR). Die Detektion von Wandbewegungsstörungen mit DSMR zeigte hier eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit als die DSE (75).

Im Vergleich mit der Koronarangiographie zeigten Nandalur et al. in einer Metaanalyse eine Sensitivität und Spezifität von 91 und 81% für die Perfusionsdarstellung mittels Stress-MRT und 83 und 86% für die DSMR (79). Der Unterschied lässt sich damit erklären, dass mit zunehmendem Stenosegrad zuerst die Perfusion reduziert wird und dann erst Wandbewegungsstörungen auftreten (81). Weitere Vorteile der Stress-MRT sind die bessere Möglichkeit zur objektiven Auswertung durch semiquantitative und quantitative Methoden sowie die Unabhängigkeit vom Erreichen einer bestimmten Herzfrequenz.

Die Ergebnisse der Stress-MRT, die wir in dieser Studie fanden, bestehen den Vergleich mit anderen nichtinvasiven Bildgebungsmethoden. Eine in anderen Studien berichtete Überlegenheit der Stress-MRT kann an unseren Daten aber nicht nachvollzogen werden.

### Vergleich mit der Koronarangiographie

#### Pathophysiologie

Perfusionsdarstellenden Methoden und der Stress-MRT liegt dieselbe Pathophysiologie zugrunde. Der in unserer Studie durchgeführte Vergleich von Koronarangiographie und Stress-MRT ist dagegen dadurch erschwert, dass die Auswirkung einer Stenose auf den Blutfluss nicht genau vorhergesagt werden kann. Eine komplette Übereinstimmung beider Methoden ist deshalb nicht wahrscheinlich, was möglicherweise in einer Unterschätzung der Leistung der Perfusionsbildgebung resultiert.

So kann zum Beispiel bei Patienten mit Syndrom X eine Minderperfusion des subendokardialen Myokards trotz fehlender Koronarstenosen beobachtet werden (54). Im Fall einer Studie, die den Vergleich zur Koronarangiographie zieht, ginge diese Ischämie als falsch positives Ergebnis in die Statistik ein. Allerdings konnte erst Dank der überlegenen Ortsauflösung der Stress-MRT gezeigt werden, dass der Thoraxschmerz, den Patienten mit Syndrom X empfinden, eine ischämische Ursache hat (84).

Auch durch linksventrikuläre Hypertrophie, Beteiligung der Endstromgebiete bei Diabetes oder mikrovaskuläre Dysfunktion kann ohne relevante Stenosierung eine Reduktion des Blutflusses im Myokard entstehen (54). Diese Unterschiede zwischen Funktion und Morphologie machen den Vergleich von Stress-MRT und Koronarangiographie schwer.

#### Patientengut

Unser komplexes Patientengut erschwerte den Vergleich mit der Koronarangiographie zusätzlich. Bei 46 von 49 Patienten war eine KHK vorbekannt, 30 Patienten waren bereits interventionell behandelt worden, bei 20 Patienten waren Infarkte bekannt. War die Koronarangiographie vor der MRT durchgeführt worden, wurde von uns der Befund nach Intervention zur Einschätzung des Stenosegrads verwendet. Nach Wiedereröffnung eines verschlossenen Gefäßes durch Stentimplantation konnte in dessen Versorgungsgebiet ein nichtvitalen Infarktareal zurückbleiben. Falsch positive

## Diskussion

Ergebnisse, die sich hieraus ergeben könnten, wurden bei uns durch den Ausschluss von LE-Segmenten umgangen.

Zu falsch negativen Ergebnissen kann es kommen, wenn das Stromgebiet einer stenosierten Koronararterie durch Kollateralen versorgt wird. Diese treten bei Patienten mit KHK häufig auf und können die Auswirkungen von Stenosen bis zu einem gewissen Grad aufheben. Obwohl die Anflutung des Kontrastmittels in von Kollateralen versorgtem Myokard signifikant verspätet ist (50), ist die Perfusion oft weniger eingeschränkt als der Stenosegrad der zugeordneten Arterie erwarten ließe (73). Wandveränderungen und mikrovaskuläre Dysfunktion, die bei vielen KHK-Patienten anzutreffen sind, beeinflussen die Myokardperfusion auch in Gefäßen ohne relevante Stenose (18).

### Stenosegrad

Die Koronarangiographie ist aber der Goldstandard der Diagnostik der KHK, weswegen zahlreiche Studien sich des Vergleichs zu derselben bedienen. Bei Lumeneinengung einer Koronararterie von 70% ist damit zu rechnen, dass der Blutfluss unter Vasodilatation gegenüber der normalen Antwort um 50% oder mehr reduziert ist. Klocke et al. zeigten im Tierversuch, dass eine Flussreduktion dieser Größenordnung mithilfe der Stress-MRT zuverlässig detektiert werden kann (62). Schwellenwerte um 70 - 75% Lumeneinengung für die Definition einer hämodynamisch relevanten Stenose wurden in vielen Studien erfolgreich verwendet und ermöglichen eine hohe Sensitivität (1,47,91). Mit dem Schwellenwert von 75% werden nur solche Stenosen berücksichtigt, die große ischämische Areale verursachen. Oftmals sind im Stress-MRT aber kleinere oder weniger ausgeprägte ischämische Areale zu sehen, wie sie aus „intermediären“ Stenosen zwischen 50% und 75% resultieren können. Cullen et al. fanden bereits bei Myokard, das von Gefäßen mit 40-59% Stenosen versorgt wurde, eine signifikant niedrigere Perfusionsreserve als bei normalen Gefäßen (21). Zahlreiche Studien verwendeten deshalb die 50% Stenose als Schwellenwert (90,94,101). Gerade bei intermediär stenosierte Gefäßen besteht jedoch eine starke Variabilität zwischen anatomischen und funktionellen Messungen (47,106). Die hämodynamische Signifikanz solcher Stenosen

## Diskussion

variiert und kann mithilfe der Koronarangiographie nur unzureichend erkannt werden (109). Ihre Einschätzung ist in der klinischen Anwendung deshalb eine der wichtigsten Aufgaben der Stress-MRT. Wie der Vergleich zu anderen perfusionsdarstellenden Methoden zeigt, ist sie hierzu gut geeignet. Zur Evaluierung der verschiedenen Auswertungsmethoden muss aber ein Schwellenwert verwendet werden, bei dem zuverlässig Ischämien nachgewiesen werden. Deshalb definierten wir Stenosen von 75% oder mehr als relevante Stenosen.

Bedingt durch unsere Definition der „relevanten“ Stenose können „falsch positive“ Ergebnisse der Stress-MRT durch „falsch negative“ Stenosen, also Stenosen unter 75% bedingt sein. Interessanterweise wurden in der visuellen Analyse aber trotz des hoch gewählten Schwellenwerts nur 2 Patienten falsch positiv klassifiziert. Der Einfluss intermediärer Stenosen schien in unserem Patientenkollektiv also gering zu sein.

### Vergleich mit anderen Studien

Mit der Auswertung der Belastungsuntersuchung der Stress-MRT werden nicht nur induzierbare Ischämien in vitalem Myokard erfasst, sondern auch Perfusionsdefizite in nichtvitalem Myokard (Myokardinfarkte) (62). Durch LE-Untersuchungen werden Myokardinfarkte als verspätete Myokardkontrastierung (LE) erkennbar (56). Areale, die LE aufwiesen, wurden deshalb in unserer Studie ausgeschlossen, um Aussagen über die diagnostische Genauigkeit der Stress-MRT bei der Darstellung interventionsbedürftiger Stenosen zu erhalten.

Mit diesem Ansatz erreichte die visuelle Auswertung eine Sensitivität von 70% bei einer Spezifität von 83%. Sie war somit ein geeignetes Mittel um durch relevante Stenosen hervorgerufene Ischämien zu erkennen oder auszuschließen. Gegenüber anderen Studien fiel aber eine niedrige Sensitivität auf. 11 Patienten wurden trotz relevanter Stenose nicht als ischämisch erkannt. 6 von ihnen hatten Perfusionsdefekte, allerdings in Segmenten, die als Infarktgebiete ausgeschlossen wurden. Da die Infarkte nicht alle Segmente der entsprechenden Stromgebiete umfassten, wurden die zugrunde liegenden Stenosen trotzdem in die Auswertung einbezogen. Obwohl der Ausschluss



dieser Areale gerechtfertigt war, um nur induzierbare Ischämien zu detektieren, führte er im Rahmen der Studie also zu falsch negativen Ergebnissen.

Manche Studien schlossen Infarktpatienten aus, um diese Schwierigkeiten zu umgehen. Sakuma et al. fanden so Stenosen  $\geq 70\%$  mit einer Sensitivität von 81% und 68% Spezifität (91). Ishida et al. erreichten bei derselben Definition einer relevanten Stenose sogar eine Sensitivität und Spezifität von 90% / 85% (48). Diese Ergebnisse lassen sich aber nur eingeschränkt auf die klinische Situation übertragen, in der zahlreiche Patienten mit Infarkten zu finden sind.

Cury et al. untersuchten verschiedene Kombinationen von cMRT-Techniken, um reversible Perfusionsdefizite zu erkennen, ohne Infarktpatienten von der Studie auszuschließen (22). Durch eine Kombination von Belastungsuntersuchung und LE erreichten sie 87% Sensitivität und 89% Spezifität. Dabei wurden ähnlich wie bei uns Segmente mit Minderperfusion in Ruhe und unter Belastung, die LE zeigten als „nicht ischämisch“ eingestuft. Diese Auswertungsmethode erzielte auch bei Infarktpatienten sehr gute Ergebnisse (22). Aus der Ausdehnung des LE lassen sich außerdem Informationen für Therapie und klinisches Management der Patienten gewinnen. So beschreiben Kim et al., dass LE- Areale von mehr als 50% Transmuralität selten auf Revaskularisation ansprechen (56).

Auch ohne Einbeziehung von LE ist eine Suche nach belastungsinduzierter Ischämie durch Vergleich von Ruhe- und Belastungsaufnahmen möglich. Zur Infarkterkennung dient hierbei ein „fixierter“ Perfusionsdefekt in Ruhe und unter Belastung. Cury et al. erhielten für diese Untersuchung etwas schlechtere Ergebnisse als unter Einbeziehung der LE-Aufnahmen (22). Nagel et al. erreichten eine Sensitivität und Spezifität von 70% / 78% zur Detektion  $\geq 75\%$  Stenosen (78). Wir erhielten mit diesem Auswertungsmodus vergleichbare Ergebnisse mit 87% Sensitivität und 73% Spezifität. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass „dark-rim“ Artefakte, die in Ruhe und unter Belastung als subendokardiale schwarze Regionen imponieren, als fixierte Perfusionsdefizite interpretiert werden können (25). Durch Einbeziehen von LE in die Auswertung können fixierte Perfusionsdefizite, die kein LE aufweisen, als Artefakte erkannt

werden. Eine Studie mit 92 Patienten zeigte hierdurch eine Verbesserung der Spezifität von 58% auf 87%. (60).

Takese et al. erhielten in einem Kollektiv mit zahlreichen Infarktpatienten mit der ausschließlichen Auswertung von Ruhe- und Belastungsaufnahmen bessere Ergebnisse als unter Einbeziehung von LE (101). Allerdings verwendeten sie eine andere als die heute üblicherweise angewandte Sequenz für die LE Aufnahmen, die eine schlechte Korrelation von LE und Infarkten zur Folge hatte.

Die von Simonetti et al. vorgeschlagene LE-Sequenz, die von uns ebenfalls verwendet wurde, ist wesentlich sensitiver für Infarkte (98). So wurde bei acht unserer Patienten in den LE-Aufnahmen eine Hyperkontrastierung nachgewiesen, ohne dass aus der Anamnese ein Infarkt bekannt war. Dabei war nur selten eine Minderperfusion in Ruhe zu sehen. Eventuell ist dies durch eine Reperfusion nach dem Infarktereignis oder durch Kollateralisierung zu erklären. Außerdem ist durch die Reihenfolge der Bildakquisition (Belastung-Ruhe) die Erkennung einer Minderperfusion in den Ruheserien erschwert, da das noch in der Zirkulation vorhandene Kontrastmittel zu einem geringeren Signalanstieg führt. Anstatt als Infarktareale mit fixiertem Perfusionsdefizit erkannt zu werden, wären diese Segmente ohne LE-Bildgebung als belastungsischämisch klassifiziert worden. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass Infarkte in der Ruheperfusion schlechter zu detektieren sind als mit LE-Aufnahmen, was auf die niedrigere räumliche Auflösung der Ruheperfusionsaufnahmen zurückgeführt werden kann. Zur Auswertung auf belastungsinduzierte Ischämien hin scheint also die Kombination von Stress-MRT und LE geeigneter als die Auswertung von Belastungs- und Ruheaufnahmen.

### **Beurteilung der semiquantitativen Auswertung**

Seit einigen Jahren nimmt die semiquantitative Auswertung der Stress-MRT gegenüber der visuellen Auswertung vor allem im Rahmen von Studien zu. Al-Saadi et al. erreichten 2000 unter Verwendung des myokardialen

## Diskussion

Perfusionsindex MPRI eine Sensitivität und Spezifität von 90% und 83% für die Detektion relevanter KHK (1), Nagel et al. beschrieben 2003 ähnliche Werte mit einer Sensitivität und Spezifität von 88% und 90% (78). Die Möglichkeit zur Stress-only-Auswertung wurde 2001 von Schwitter et al. mit Erfolg genutzt, hier wurde unter Vergleich der Belastungslopes eine Sensitivität und Spezifität von 87% / 85% für die Detektion relevanter Stenosen gefunden (94).

Unsere Ergebnisse blieben hinter denen der beschriebenen Studien zurück, mit Sensitivität und Spezifität von 76% / 42%, 11% / 92% und 19% / 100% für  $MPRI_{AIF}$ ,  $MPRI_{ohneAIF}$  und Stress-only Auswertung erreichte die Auswertung des  $MPRI_{AIF}$  die besten Ergebnisse. Erklärungen für diese Ergebnisse der semiquantitativen Auswertungen können in verschiedenen Punkten des Studienprotokolls gefunden werden.

Im Folgenden soll der Einfluss des gewählten Parameters, der jeweiligen semiquantitativen Auswertungsart und verschiedener Störquellen auf unsere Ergebnisse diskutiert werden.

### Der Parameter Slope

Der größte Vorteil der semiquantitativen Methoden liegt in der Unabhängigkeit vom Auswerter. Die Anpassung von SI-Zeit-Kurven geschieht meist durch ein Auswertungsprogramm, in unserem Falle Argus. Von der Mehrzahl aktueller Studien wird wie auch von uns ein linear fit der SI-Zeit-Kurve durchgeführt, aus der dann Parameter mit Informationen zur Perfusion des jeweiligen Areals abgeleitet werden können (1,30,90,94). Der linear fit hat sich gegenüber dem gamma-variate fit durchgesetzt, der bei früheren Studien (51,114) von der Quantifizierung der Myokardperfusion bei PET- Untersuchungen (4,12) übernommen worden war. Beim gamma-variate fit trifft man bei der Anwendung am Patienten auf verschiedene Schwierigkeiten, unter anderem die Notwendigkeit eines kompakten Kontrastmittelbolus, der nur durch Anlage eines zentralen Venenkatheters in den rechten Vorhof des Herzens gut erreichbar wäre (52,114). Der linear fit hingegen kann einfach und unabhängig von der Anzahl der Werte in Baseline oder in der Wash-out-Phase ermittelt

## Diskussion

werden, hat eine geringe Intra- und Interobservervariabilität und ist gut reproduzierbar (1).

Verschiedene semiquantitative Parameter, die sich aus der SI-Zeit Kurve ableiten lassen, haben sich für die Beurteilung der myokardialen Perfusion als zuverlässig und robust erwiesen. Klocke et al. zeigten in einer tierexperimentellen Studie die lineare Korrelation von Mikrosphärenmessungen mit dem Parameter AUC des initialen Abschnitts der SI-Zeit-Kurve, maximaler SI und mittlerem SI-Slope (62). Eine weitere tierexperimentelle Studie bestätigte diese Korrelation für die AUC (64). Miller et al. zeigten eine gute Korrelation von AUC und maximalem Upslope zu Wanddickenveränderungen unter Belastung, die ihrerseits Ischämien anzeigen (71).

Nachdem für all diese Parameter die Korrelation mit Blutfluss und Ischämie erwiesen ist, sollte derjenige gewählt werden, der die günstigsten Eigenschaften für Erfassung und Auswertung aufweist.

Die Zeit von Beginn der Kontrastierung bis zur maximalen Signalintensität (TTP) ist durch die unterschiedliche Ankunftszeit des Kontrastmittels bei unterschiedlich großen Durchmessern der versorgenden Gefäße und Kollateralversorgung störanfällig, außerdem wird ihre Genauigkeit durch die zeitliche Auflösung eingeschränkt. Die genaue Erfassung einzelner Datenpunkte für die Bestimmung von TTP und maximaler SI ist außerdem erschwert durch das Hintergrundrauschen und das gelegentliche Miteinbeziehen eines Teils des Blutpools, das zu Streuwerten führen kann. Ein Vorteil bei der Nutzung des Slopes ist, dass er nicht über einen einzelnen Punkt, sondern durch einen linearen Fit von mehreren SI-Werten ermittelt wird. Somit ist der Slope wie auch die AUC des initialen Abschnitts der SI-Zeit-Kurve weniger anfällig für Signalrauschen.

Ungeachtet dieser theoretischen Unterschiede der verschiedenen Parameter zeigten sich im systematischen Vergleich der unterschiedlichen Parameter durch Al-Saadi et al. signifikante Unterschiede zwischen ischämischen und nichtischämischen Segmenten für die Parameter TTP, maximale SI und Slope.

## Diskussion

Beim Vergleich der aus diesen Parametern erstellten MPRI's zeigten nur Slope und maximale SI signifikante Unterschiede zwischen Versorgungsgebieten stenosierter und nicht stenosierter Koronararterien, wobei der aus Slopes errechnete MPRI eine geringere Überlappung der Werte zeigte als der aus der maximalen SI berechnete (3). Ibrahim et al. erklärten die bessere Ischämiedetektion mit Slope-MPRI's aus einem höheren Mittelwert (MW 2,1) und damit einem höheren Abstand der Werte untereinander im Vergleich zu den aus der maximalen SI berechneten MPRI's (MW 1,5) (47). Auch bei Fenchel et al. zeigte sich der Parameter Slope in Spezifität und Genauigkeit der Ischämiedetektion gegenüber maximaler SI und AUC überlegen (31).

Als einfacher und reproduzierbarer Parameter hat sich also der Parameter Slope der SI-Zeit- Kurve durchgesetzt, dessen Fähigkeit die regionale Perfusion zuverlässig anzuzeigen, von zahlreichen Autoren im Vergleich mit nuklearmedizinischen Methoden bestätigt wurde (1,31,47,63,94). Für den Vergleich mit angiographisch festgestellten Stenosen zeigten sich gute Sensitivitäten und Spezifitäten für aus dem Parameter Slope berechnete Indizes (1,2,3,50). Auch für die Stress-only Methode hat sich der Parameter Slope bewährt (40,94). Diese Grundlage erschien uns ausreichend, um auf die Auswertung der anderen möglichen Parameter zu verzichten und allein den Parameter Slope zu erfassen.

Unter den unterschiedlichen Ansätzen zur Ermittlung des Slopes der SI-Zeit-Kurve wurde von vielen Studien ein Fünf- oder sogar Drei-Punkt-Fit am steilsten Abschnitt der SI-Zeit-Kurve gewählt (1,3,78). So wird sichergestellt, dass nur der erste, steile Teil der SI-Zeit-Kurve erfasst wird, der die Perfusion widerspiegelt. Bei dieser Methode besteht aber die Gefahr eines starken Einflusses von Streuwerten, die z.B. aufgrund eines Einflusses des Blutpools oder des epikardialen Fettgewebes auf einer Aufnahme zustande kommen können. Manche Studien griffen auf einen anderen Ansatz zurück, um gegenüber solchen Streuwerten unempfindlicher zu sein (62,90). Wie auch bei uns wurde der Slope aus einer Geraden zwischen basaler Signalintensität und

dem frühesten Maximum der SI-Zeit-Kurve über die Zeit gewählt. Dadurch wird versucht, den Einfluss von Streuwerten einzuschränken und trotzdem möglichst nur die frühe Anflutung des KM zu erfassen. Allerdings war bei uns oftmals schon vor dem ersten Maximum eine deutliche Abflachung der SI-Zeit-Kurve erkennbar, so dass die ermittelten Slopes nun hierdurch beeinflusst waren.

Unterschiede der Signalintensität zwischen anteriorem und posteriorem Teil des linken Ventrikels von bis zu vierzig Prozent können durch Unterschiede im Signalempfang der Oberflächenspule zustande kommen (31). Plein et al. verwendeten SENSE encoding. Mit dieser Sequenz lassen sich Signalintensitätsunterschiede minimieren, die Signal-to-noise ratio ist aber reduziert. Trotz dieser Einschränkung erreichten sie eine Sensitivität und Spezifität von 88% und 82% (88). Dieser Ansatz konnte sich jedoch bislang gegenüber der von uns verwendeten Sequenz nicht durchsetzen.

Um die Variabilität der Signalintensität einzuschränken, wurde für alle Signalpunkte schon durch das Argusprogramm eine Korrektur an der Baseline der Aufnahmen vor Kontrastmittelankunft durchgeführt. Obwohl diese Korrektur bei uns aufnahmebedingte Unterschiede zwischen anterioren und posterioren Segmenten ausglich, zeigten die Slopes eine starke Streuung, sowie intra- als auch interindividuell. So fanden sich bei uns für die Slopes der SI-Zeit-Kurve in Ruhe Werte zwischen 0,53 und 5,41 relativen Einheiten (Streuwert 12,30), unter Belastung zwischen 0,73 und 12,46.

Durch die weite Streuung wird die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Patienten ebenso erschwert wie die Einführung eines für alle Patienten gültigen Schwellenwerts. Ein Vergleich mit anderen Studien lässt sich mit den Rohwerten ebenfalls nicht gut durchführen, da die relativen Einheiten der SI willkürlich gewählt sind. Die Höhe des Slopes hängt zudem außer vom Blutfluss auch von KM-Dosis und Kompaktheit des Kontrastmittelbolus ab, die sich zwischen verschiedenen Studien unterscheiden. Um eine Vergleichbarkeit sowohl unter den Patienten als auch zwischen Studien herzustellen gibt es verschiedene Möglichkeiten.

### MPRI

Ein häufig gewählter Ansatz zur Detektion ischämischer Segmente ist die Berechnung des myokardialen Perfusionsindex MPRI. Der MPRI gewinnt aus den willkürlich gewählten Signalintensitätseinheiten eine Aussage über den Blutfluss im Myokard beziehungsweise über die Reserve zwischen Ruhe und Belastungsdurchblutung des Herzens.

Die Pathophysiologie legt für normal durchblutetes, vitales Gewebe eine vier bis achtfache Erhöhung des Ruheblutflusses unter pharmakologischer Vasodilatation nahe. Diese Werte, sowie die graduelle Einschränkung des Flusses durch zunehmende Stenosierung sind mit invasiver Koronarflussreserve-messung und intrakoronaren Doppleruntersuchungen bestätigt worden (42,115,116). Wilke et al. zeigten eine Korrelation des MPRI aus MR-Daten mit Mikrosphärenflussmessungen an Schweinen und Dopplerflussmessungen bei Patienten (114).

### Einfluss des Patientenkollektivs auf den MPRI

Bei gesunden Freiwilligen wurden mit der Stress-MRT myokardiale Perfusionsreserven im Bereich von 2,5 bis 4 gemessen (74,85). Es besteht jedoch ein Unterschied zwischen den MPRI gesunder Probanden und nichtischämischen Segmenten von Patienten mit KHK. So zeigten Uren et al. bei gesunden Probanden in PET-Untersuchungen einen hyperämischen Fluss von 3,37ml/min/gr Gewebe, während bei Patienten der Fluss auf 2,10 ml/min/gr Gewebe verringert war (106). Auch in anatomisch normalen Koronararterien ist der hyperämische Blutfluss bei Patienten mit koronaren Risikofaktoren reduziert (111). Patienten mit KHK zeigen also im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verminderte vasodilatatorische Antwort. Diese ist durch einen diffusen arteriosklerotischen Prozess bedingt, der die endothelial vermittelte Vasodilatation einschränkt und so zu einem niedrigeren Perfusionsreserveindex führt (121). Nur wenige der von uns untersuchten Patienten zeigten keine Anzeichen einer KHK, zudem wurden einige Patienten mit Diabetes untersucht. Eine Studie an Diabetikern zeigte gegenüber anderen Patienten eine Verminderung der durch quantitative Auswertung der Stress-MRT gemessenen myokardialen Fluss-

## Diskussion

reserve von 2,1 auf 1,5 (102). Entsprechend dem üblichen Patientengut lag das Alter unserer Patienten im Mittel bei 64 +/- 10 Jahren. Im Alter findet sich häufig ein höherer Ruheblutfluss, während die hyperämische Antwort auf pharmakologische Vasodilatation ungefähr gleich bleibt (23). Dies führt zu einer niedrigeren Flussreserve bei älteren Patienten. Durch die genannten Faktoren waren die MPRI in unserer Studie niedriger als die Vergleichswerte gesunder Probanden aus anderen Studien, der Mittelwert der MPRI ohne Korrektur an der AIF betrug 2,02 +/- 0,74.

### Unterschätzung der Flussreserve durch die MRT

Bei vollständiger Quantifizierung des Perfusions-MRT werden ähnlich hohe myokardiale Perfusionsreserven gefunden wie mit anderen bildgebenden Verfahren, die die Perfusion des Myokards darstellen (46). Obwohl eine gute Korrelation der semiquantitativen MPRI mit Perfusionsreserven im PET bewiesen wurde, ist für die Verwendung semiquantitativer Parameter eine Unterschätzung der Flussreserve bekannt (46,47). Diese spiegelte sich auch in einer Studie an 18 gesunden Probanden in signifikant niedrigeren myokardialen Perfusionsreserven im Vergleich mit der PET wider (2,5 vs. 4,3) (85).

Die meisten MRT-Studien an Patienten benutzten Schwellenwerte zwischen 1,1 und 1,5 zur Differenzierung zwischen ischämischen und normalen Regionen (1,2,37,78). Vor der Korrektur an der AIF lag bei uns der Mittelwert der jeweils kleinsten MPRI aller Patienten bei 1,36, was sich gut in die anderen Studien einordnen lässt. Nach Korrektur an der AIF war der Mittelwert mit 0,68 deutlich kleiner, der Schwellenwert lag mit 0,74 niedriger als bei anderen Studien. Die von uns vermuteten methodischen Gründe hierfür werden später diskutiert.

### Auswirkungen der niedrigen MPRI

Sowohl die niedrigeren MPRI bei hoher Prävalenz von KHK, Diabetes und hohem Alter als auch die Unterschätzung der Flussreserve durch semiquantitative Auswertung der Stress-MRT drängen die Effekte der Vasodilatation in einen engeren Wertebereich. Dies führt zu einer stärkeren Überschneidung der MPRI aus ischämischen und nichtischämischen



## Diskussion

Regionen, die sich auch in unserer Studie zeigte. So überlappten sich die kleinsten MPRI von Patienten mit und ohne hämodynamisch relevanten Stenosen sowohl vor als auch nach der Korrektur an der AIF deutlich (MW der  $\text{minMPRI}_{\text{AIF}}$ : 0,68 +/- 0,23 vs. 0,71 +/- 0,26, MW der  $\text{minMPRI}_{\text{ohneAIF}}$ : 1,38 +/- 0,45 vs. 1,18 +/- 0,35).

### Intra- und interindividuelle Variabilität des MPRI

Als Ursachen dieser Überlappung sind neben den bisher genannten Gründen noch weitere, physiologische Ursachen beschrieben worden.

So beschrieb eine Stress-MRT Studie an 17 Versuchspersonen eine erhebliche regionale Variabilität der Myokardperfusion, die besonders als erniedrigte Perfusionsreserve im Septum gegenüber dem übrigen Myokard auffiel (74). Andere Studien zeigten eine deutliche räumliche Heterogenität des Blutflusses im Myokard (34,58), die auch ohne Vorliegen einer Stenose zu unterschiedlich hohen MPRI zwischen den einzelnen Segmenten eines Patienten führen kann. Neben diesen Schwierigkeiten mit der intraindividuellen Variabilität fällt aber auch eine deutliche interindividuelle Variabilität des MPRI auf. Diese ist hauptsächlich in der unterschiedlichen Ruhedurchblutung begründet. Die Ruheperfusion wird unter anderem durch hämodynamische Parameter, Alter des Patienten, Widerstand der kleinen Gefäße, den Perfusionsdruck und den Druck im Myokard sowie Kollateralisierung beeinflusst (23,41,42,106). Während wie auch in anderen Studien bei uns kein Einfluss des Stenosegrads auf den Ruheblutfluss zu beobachten war (106), variierte der Slope in Ruhe trotzdem zwischen 0,53 und 12,30 relativen Einheiten, was einem über zwanzigfachen Unterschied des Ruheslopes zwischen einzelnen Patienten entspricht.

### Hämodynamik - Anstieg der Herzfrequenz

Um den Einfluss der unterschiedlichen Ruhe- und Belastungsherzfrequenzen einzuschränken, setzten wir ein Minimum von 10% HF-Anstieg unter Belastung voraus. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass eine vollständige Vasodilatation erfolgt war. Die Eignung des Vasodilatators Adenosin zur Induktion

## Diskussion

der Hyperämie bei der Stress- MRT ist belegt (117). In normalen Koronararterien findet sich eine maximale Flusssteigerung unter Adenosin, in stenosierten Arterien setzt ein Coronary steal Effekt ein (54).

Die Überlegenheit von Dobutamin und Dipyridamol in der Induktion von Wandbewegungsstörungen führte zur häufigen Verwendung auch für Perfusionsuntersuchungen (22,27,48). Hiermit wird allerdings häufig nur eine unzuverlässige und submaximale Vasodilatation erreicht, was zu einer Unterschätzung von Stenosen führt (49). Der Einsatz von Adenosin ermöglicht neben zuverlässiger Induktion von Ischämien durch seine sehr kurze Halbwertszeit eine exzellente Steuerbarkeit der Belastung sowie einen einfachen und sicheren Untersuchungsablauf (13). Adenosin hat sich deshalb bei der Untersuchung der Perfusion mittels Stress-MRT gegenüber Dipyridamol und Dobutamin durchgesetzt.

Unter der von uns durchgeführten Adenosinbelastung kam es nur zu leichten Nebenwirkungen, das Auftreten eines AV-Blocks wurde in keinem der Fälle beobachtet. Sowohl im linken Ventrikel als auch im Myokard war ein signifikanter Anstieg des Parameters Slope unter Adenosinbelastung zu beobachten. Ein Nichtansprechen auf die Belastung im Sinne eines Anstiegs der Herzfrequenz um weniger als 10% wurde nur bei zwei Patienten beobachtet, obwohl Patienten, die unter Medikation mit Betablockern standen, diese auch am Morgen der Untersuchung einnahmen. Andere Studien unterbrachen die Einnahme von Betablockern, um eine adäquate hämodynamische Reaktion auf die pharmakologische Belastung zu erhalten (94). Unsere Ergebnisse legen nahe, dass ein solches Vorgehen nicht erforderlich ist und eine Belastung mit Adenosin zuverlässig und sicher durchführbar ist.

### Hämodynamik - Korrektur an der arteriellen Inputfunktion

Um einen einheitlichen Schwellenwert zu finden, musste eine weitere Korrektur an hämodynamischen Parametern vorgenommen werden, wie es in diesem Fall durch die Korrektur sämtlicher Daten an der Inputfunktion des linken Ventrikels geschehen ist. Aus einer höheren Herzfrequenz oder einer besseren Ejektions-

## Diskussion

fraktion ergibt sich eine höhere arterielle Inputfunktion (AIF) bzw. eine kompaktere Kontrastmittelanflutung, die in steileren Slopes resultiert. Auf diese Weise führt zum Beispiel ein höherer Herzfrequenzanstieg unter Belastung zu einem höheren MPRI, der die Auswirkungen einer geringgradigen Stenose maskieren kann. Da die Korrektur an der linksventrikulären Inputfunktion die Anpassung der Herzfrequenz an Belastung ebenso wie unterschiedliche Ruhepulse ausgleicht, erlaubt diese Maßnahme, die Datenmenge zu vereinheitlichen und den Einfluss der Hämodynamik weiter zu verkleinern. Jerosch-Herold zeigte in einer Studie, dass die Korrektur am linksventrikulären Input die Übereinstimmung des MPRI mit der tatsächlichen Flussreserve verbessert (50).

Wie in anderen Studien wurde die AIF durch den Slope einer ROI im linken Ventrikel repräsentiert (1,30,78,90). Die Patienten zeigten als Auswirkung der Adenosinbelastung einen unterschiedlich hohen Anstieg der Herzfrequenz, der an einer hohen Streuung des Belastungs-Slopes im linken Ventrikel (Standardabweichung 15,19) nachzuvollziehen war. Diese starke Varianz der AIFs zwischen den Patienten resultierte auch in Unterschieden in der myokardialen Perfusion. Die paradoxe Situation, dass wir ohne Korrektur an der AIF bei Patienten ohne Stenosen niedrigere MPRI als für Patienten mit Stenosen erhielten, lässt sich also auf das unterschiedliche Ansprechen der Herzfrequenz verschiedener Patienten auf die Belastung zurückführen. In unserer Studie erwies sich die Korrektur an der AIF als unverzichtbar, da sie zumindest teilweise den Einfluss der Hämodynamik herausfilterte und so dazu führte, dass die Streuung der MPRI reduziert wurde. So wurde auch die AUC der ROC-Kurve der Auswertung mittels MPRI durch sie von 0,34 auf 0,54 verbessert, es resultierte eine bessere Sensitivität und Spezifität der Auswertung nach Korrektur an der AIF.

### Korrektur an der AIF - Auswirkungen der Signalabschwächung

Wie vormals erwähnt, waren unsere Werte nach Korrektur an der AIF niedriger als in anderen Studien. Wir vermuten, dass dies mit der Bestimmung der AIF aus Werten des linken Ventrikels zusammenhängt.

## Diskussion

Sowohl der Slope der SI im Myokard als auch im linken Ventrikel sind relative Werte. Sie geben nur dann den Blutfluss bzw. die Perfusion korrekt wieder, wenn ein lineares Verhältnis zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration vorliegt. Während diese Linearität im Myokard bei heute benutzten KM-Dosen meist gegeben ist (85), tritt im linken Ventrikel, wo die KM-Konzentration 2 mmol/l überschreiten kann, ein Sättigungseffekt ein, der zur Abschwächung des Signalverhaltens führt (55,107,113). In der Berechnung der AIF aus dem Slope im linken Ventrikel wird nur der lineare Teil der SI-Zeit Kurve, in der Regel die ersten drei Punkte des Signalanstiegs, verwendet. So ist eine Beeinflussung durch die Nichtlinearität, die dann zu einem Plateau der SI-Zeit-Kurve führt, weniger zu erwarten. Dennoch liegt hier eine mögliche Fehlerquelle vor, da durch den sehr steilen Anstieg und das frühe Plateau eine Fehlerfassung des Slopes möglich ist. Bei uns wurde zur Berechnung des myokardialen Slopes die SI-Kurve bis zum Maximum verwendet, wobei hier teilweise die Kurve zuvor abflachte. Für die Berechnung der AIF wurde dagegen nur der steilste Teil der SI-Kurve, weil hier das Plateau der maximalen SI viel besser zu erkennen war. Unsere Vorgehensweise war damit anders als in anderen Studien, die für beide Berechnungen einen Fünf- bzw. Drei-Punkt-Fit durchgeführt haben. Dieser Unterschied in der Auswertung könnte zur Verkleinerung unserer MPRI's unter die üblichen Werte beigetragen haben.

### Alternative Lösungsansätze

Eine ganz andere Möglichkeit zur Korrektur der SI an der Anflutungsgeschwindigkeit des KMs liegt in der Relativierung am normalen Myokard, das ja mit derselben AIF versorgt wird. In einer Studie wurde bei Patienten mit Eingefäßkrankheit eine relative Flussreserve bestimmt, indem Werte von ischämischem Myokard durch Werte von gegenüberliegenden nicht-ischämischen Arealen geteilt wurden. Somit wurden interindividuelle Schwankungen herausgefiltert (26). Da jedoch bei unseren Patienten nicht bekannt war, ob nichtischämisches Myokard vorhanden war, war dieses Vorgehen für uns nicht durchführbar.

## Diskussion

Um für die Korrektur an der AIF den Plateau-effekt der SI im linken Ventrikel zu vermeiden, wurde die Double bolus Technik vorgeschlagen. Hier wird zur Ermittlung der AIF zunächst eine kleinere KM-Dosis injiziert, die selbst im linken Ventrikel ein lineares Signalverhalten zeigt, und dann mit einer höheren KM-Dosis das Myokard beurteilt. Diese Methode stand zum Zeitpunkt unserer Untersuchung noch nicht zur Verfügung, die Verbesserung der MPRIs durch ihre Anwendung blieb zudem relativ gering (108).

### Auswirkungen der Korrektur an der AIF

Aus der Korrektur an der AIF resultierten Werte, die im Vergleich mit der Pathophysiologie und anderen Studien zu niedrig waren. Sie konnte die Erwartungen an die bessere Unterscheidbarkeit zwischen „stenotischen“ und „nichtstenotischen“ Segmenten nur zum Teil erfüllen. Obwohl die Streuung abnahm, konnte die Überlappung von „stenotischen“ und „nichtstenotischen“ Werten nicht komplett eingeschränkt werden. Plein et al. beobachteten einen ähnlichen Effekt der Korrektur an der AIF (88). Der Abstand der Mittelwerte der minMPRIs aus „stenotischen“ und „nichtstenotischen“ Stromgebieten war bei unserer Auswertung nach Stromgebieten zumindest für LAD und RCA größer als bei der patientenbezogenen Auswertung, jedoch war immer noch ein Überlappen der Werte zu beobachten. Diese scheinbare Verbesserung bei der stromgebietbezogenen Auswertung kann daraus erklärt werden, dass es mehr „nichtstenotische“ Stromgebiete als Patienten ohne hämodynamisch relevante Stenose gab, wodurch die Berechnung des Mittelwerts der „nichtstenotischen“ MPRIs hier weniger anfällig gegenüber Streuwerten war.

### Vergleich mit anderen Studien

Obwohl nach den dargelegten Ursachen Überschneidungen zwischen den Werten auch bei anderen MR-Studien zu erwarten gewesen wären, fanden nur Futamatsu et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen MPRIs von Patienten mit und ohne hämodynamisch relevanter KHK (37). Al Saadi et al. und Nagel et al. fanden hingegen eine klare Trennung zwischen MPRIs von „stenotischen“ und „nichtstenotischen“ Segmenten (1,78). Die Überlegenheit

## Diskussion

der anderen Studien uns gegenüber liegt also größtenteils an einer weniger starken Überlappung der Werte.

Worin kann aber dieser Unterschied begründet liegen? Die niedrigeren Werte für den MPRI bei Patienten statt Probanden sowie die Unterschätzung der Flussreserve durch das MRT sind Ursachen für die Varianz, die ebenso wie die hämodynamischen Ursachen für die Überlappung der Werte alle Studien betreffen. Weshalb ergibt sich bei manchen ein klarer Unterschied zwischen „stenotischen“ und „nichtstenotischen“ Segmenten und bei anderen nicht? Eventuell liegt die geringere Überlappung in der Erfassung des Slope durch einen Fünf-Punkt-Fit an der SI-Zeit-Kurve oder einer besseren Korrektur an der AIF, einem besseren Ausgleich der Hämodynamik begründet. Es gibt aber auch andere Gründe dafür im Studiendesign und im Patientenkollektiv.

Nagel et al. schlossen Diabetiker und Hypertoniker aus, bei denen Änderungen im Flussverhalten auch ohne stenotische Gefäße zu erwarten waren (78). Um eine kompakte Anflutung des Kontrastmittels zur besseren Erfassung semiquantitativer Parameter zu gewährleisten, schlossen sie weiterhin Patienten mit einer niedrigen linksventrikulären Ejektionsfraktion aus, und erreichten so eine Sensitivität und Spezifität von 88% und 90%. Andere Studien schlossen Infarktpatienten aus, um nicht zwischen Infarkt und Ischämie unterscheiden zu müssen und das veränderte, schlechter kalkulierbare Verhalten des Kontrastmittels im Infarktareal zu umgehen (48,94). Obwohl alle zuvor genannten Maßnahmen das Patientengut vereinheitlichen und das Flussverhalten in den Koronararterien vorhersagbarer machen, ist eine solche Konzentration auf „einfache“ Patienten nicht sinnvoll, da die ausgeschlossenen Erkrankungen Folge oder Ursache der KHK und somit bei vielen KHK-Patienten anzutreffen sind. Zudem zeigte unsere Subgruppenanalyse der visuellen Auswertung keine besseren Ergebnisse für Patienten ohne die erwähnten Erkrankungen, wobei allerdings die Patientenzahl nicht hoch genug für signifikante Aussagen war. Unsere Ergebnisse werden hier von Plein et al. gestützt (88).

Eine einfachere Ermittlung eines Schwellenwerts wird durch Hinzufügen von Freiwilligen zur Studienpopulation ermöglicht, hierdurch wird eine breitere Basis

von MPRI aus nichtischämischen Segmenten erzeugt (88). Die klinische Einsetzbarkeit eines solchen Schwellenwerts ist jedoch ungewiss, da er nicht direkt auf KHK-Patienten übertragen werden kann.

Unsere Definition der Ischämie über die Lage des niedrigsten Wertes unter dem Schwellenwert, macht unsere Auswertung anfällig für Streuwerte und senkt die Spezifität. Um der intraindividuellen Varianz der Werte ebenso wie eventuellen Streuwerten Rechnung zu tragen, verglichen Nagel et al. erst das zweitniedrigste Segment mit dem Schwellenwert (78). Trotz der Tatsache, dass die Methode damit robuster wird und in dieser Studie gute Erfolge erzielt wurden, nimmt diese Einschränkung auch die Möglichkeit, geringer ausgeprägte, nur ein Segment umfassende Ischämien zu detektieren. Sie schränkt somit den Vorteil der MRT ein, eine überlegene räumliche Auflösung zu haben.

Die Erkennung eben solcher geringer ausgeprägter Ischämien ist wichtig für eine hohe Sensitivität. Bei kleinen Ischämien wird bei den von uns verwendeten sechs Segmenten der MPRI nur minimal gesenkt, da von dem beobachteten Myokard nur ein kleiner Teil eine niedrigere SI aufweist. Es gibt verschiedene Ansätze, kleine Ischämien besser sichtbar zu machen.

Soll das gesamte Myokard betrachtet werden, besteht eine Möglichkeit in der Aufteilung des Myokards in kleinere Segmente. Ibrahim et al. erhielten mit 18 Segmenten pro Schicht eine Sensitivität von 69% und 89% Spezifität für die Detektion von 75%-igen Stenosen (47). Fenchel et al. beschrieben eine nicht signifikante Tendenz zu besserer Sensitivität und Spezifität bei 12 gegenüber 6 Segmenten pro Schicht (31). Diese Tendenz ist nachvollziehbar, da hierdurch kleinere Areale mit niedrigen SIs stärker ins Gewicht fallen.

Frühe Studien wählten die Platzierung mehrpixelgroßer Regions of Interest (ROI), entweder im vermuteten Stromgebiet der drei Koronararterien oder in visuell als ischämisch identifizierte Gebiete (63,68). Obwohl mit diesem Vorgehen gute Ergebnisse erzielt wurden, besteht das potentielle Risiko, die subendokardiale Perfusion oder Ischämien außerhalb der ROI zu ignorieren. Vorteilhaft ist dagegen, dass Artefakte und Blutpool besser gemieden werden können.

## Diskussion

Fenchel et al. zeigten, dass eine pixelweise Auswertung der Daten anwendbar, allerdings aufgrund der enormen Datenmenge aufwendig ist (31). Schwierigkeiten bestehen in der Zuordnung der Pixel zwischen Belastungs- und Ruheuntersuchung, da sich das Gitter aufgrund von Patientenbewegung oder anderer Inspirationstiefe verschieben kann. Um falsche Paarungen zu vermeiden, sollten die SIs größerer Myokardareale gemittelt werden. Die meisten Studien wählen deshalb die Bestimmung der mittleren Signalintensitäten in 6-8 Segmenten (40,78,88).

Als vielversprechende Verbesserungsmöglichkeit gilt die Unterteilung des Myokards nicht in mehr radiale, sondern in subendokardiale und subepikardiale Regionen. Subendokardiale Ischämien sind der erste Hinweis auf Koronarstenosen. Unter Belastung tritt eine transmurale Umverteilung des Blutflusses auf, ein verminderter subendokardialer Fluss tritt dabei weit vor einer transmuralen Flussreduktion auf (53,64). Die Einschränkung des subendokardialen Flusses ist damit der sensitivste Parameter für eine Reduktion des Blutflusses (6). Schwitter et al. zeigten eine Verbesserung von Sensitivität und Spezifität unter selektiver Analyse der subendokardialen Region (94). Auch Fenchel et al. erhielten eine Verbesserung der Sensitivität gegenüber der transmuralen Auswertung bei Konzentration auf das Subendokard (31). Unsere Software unterstützte die Unterteilung des Myokards leider nicht.

Einige Studien erhielten ohne Unterteilung des Myokards und unter Verwendung mehrerer Segmente ähnliche Ergebnisse, wie wir nach Korrektur an der AIF erreichten (Sensitivität 76% / Spezifität 42%). Futamatsu et al. beschrieben mit transmuraler Auswertung eine AUC von nur 0,69 und nur 79 und 52% Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von Stenosen >50% (37). Doyle et al. erhielten nur 57% Sensitivität bei 85% Spezifität für die Detektion von mehr als 70% Stenosen (27). Sie verwendeten allerdings eine aufwändige Formel zur Bestimmung einer Ischämie aus dem MPRI, die die Berechnungen möglicherweise fehleranfälliger machte.

Andere Studien zeigten hingegen gute Ergebnisse auch ohne Unterteilung des Myokards und unter Verwendung der von der AHA vorgeschlagenen sechs



## Diskussion

Segmente pro Schicht. Nagel et al. ließen bei ihrer Auswertung die inneren 10 und äußeren 30% des Myokards aus, um das Subendokard zu betonen und trotzdem den Einfluss des linken Ventrikels über Partialvolumeneffekte gering zu halten (78). Al-Saadi et al. erhielten mit einer sehr geringen KM-Dosis von 0,025 mmol Gd-DTPA/kg KG eine Sensitivität und Spezifität von 87 und 82%, indem sie darauf achteten, Epikard und Blutpool genauestens auszusparen (3). Rieber et al. kamen mit einer ebenfalls transmuralen Analyse zu einer noch besseren Sensitivität und Spezifität (90). Bei den meisten dieser Studien wurde eine 50% Stenose der Koronararterien als hämodynamisch signifikante KHK definiert, wodurch kleinere ischämische Areale zu erwarten waren als bei der von uns geforderten  $\geq 75\%$ -igen Koronarstenose. Bei 75% ist wie bereits beschrieben eher eine transmurale Perfusionseinschränkung zu erwarten, weshalb auch durch unsere transmurale Analyse eine Herabsetzung der SI auffindbar sein sollte. Die auffälligsten Unterschiede dieser Studien uns gegenüber waren eine niedrigere Kontrastmitteldosis, deren Einfluss auf die Auswertung später diskutiert wird und die Anwendung eines Fünf-Punkt-Fit des Upslopes. Dieser scheint somit im Zusammenspiel mit den übrigen diskutierten Unterschieden deutlich bessere Ergebnisse für die Auswertung mittels MPRI zu liefern.

### Stress-only

Auch die Stress-only-Auswertung, die aus dem Slope errechnet wurde, blieb hinter den Ergebnissen anderer Studien zurück. Obwohl sie deutlich weniger aufwändig ist als die Bestimmung eines Perfusionsindex, wird sie seltener genutzt. Dafür dürfte mit verantwortlich sein, dass eine einheitliche Auswertungsmethode der gewonnenen Daten noch nicht gefunden wurde. Der Vergleich verschiedener Studien wird dadurch erschwert.

Auch bei der Stress-only-Auswertung bereitet die weite Streuung der Slopes, die schon bei der Diskussion des MPRI beschrieben wurde, Probleme bei der Bestimmung eines für alle Patienten gültigen Schwellenwerts. Es muss deshalb eine Normalisierung oder Relativierung durchgeführt werden, die alle Slopes auf dasselbe Niveau bringt. Wir wählten hierzu den Ansatz, den Median der

## Diskussion

Slopes aller Segmente eines Patienten zu bilden und jeden einzelnen Slope daran zu normalisieren. Dadurch sollte der resultierende Wert die Abweichung vom "Normalen" anzeigen. Es wurde der Median und nicht der Mittelwert verwendet, um nichtischämische Werte zu betonen, die bei der Mehrzahl unserer Patienten in über der Hälfte der Segmente zu erwarten waren, da nur neun Patienten eine hämodynamisch relevante Mehrgefäßerkrankung hatten. Die Vereinheitlichung der Werte gelang sehr gut. Streuten die minimalen Slopes unter Belastung zuerst zwischen 0,73 und 7,54 relativen Einheiten mit einem Mittelwert von  $3,12 \pm 1,52$ , betrug der Mittelwert nach der Normierung 0,68, die Standardabweichung nur noch 0,14. Leider fielen auch die Unterschiede zwischen ischämischen und nichtischämischen Segmenten kaum mehr ins Gewicht ( $0,67 \pm 0,16$  vs  $0,70 \pm 0,08$ ). Wir erhielten für die Stress-only-Auswertung eine niedrige AUC von 0,51, die sich beim „optimalen Schwellenwert“ in 19% Sensitivität bei 100% Spezifität äußerte, bei Erreichen einer Sensitivität von 70% resultierte eine Spezifität von 33%. Diese Art der Normierung kann also trotz der in der Theorie vielversprechenden Eigenschaften nicht empfohlen werden. Gänzlich ohne Normierung an der Baseline versuchten Nagel et al. aus einem über einen Vier-Punkt-Fit an der SI-Zeit-Kurve errechneten Slope zu einer Aussage über Ischämien zu gelangen. Sie erhielten mit dieser Auswertungsart jedoch durch weite Streuung der Werte wesentlich schlechtere Ergebnisse als beim MPRI (78). Auch Al-Saadi et al. argumentieren aufgrund deutlicher Überlappung zwischen den Slopes ischämischer und nichtischämischer Segmente selbst nach Korrektur an der AIF, dass einzig aus den Belastungsparametern keine sichere Erkennung von Ischämien möglich ist (3).

Giang et al. fanden dagegen mit Korrektur an der Baseline eine Sensitivität und Spezifität von 91% / 78% (40). Schwitter et al. erreichten im Vergleich mit der Koronarangiographie eine Sensitivität und Spezifität von 91% und 94% (94). Sie errechneten den maximalen Slope mithilfe eines Drei-Punkt-Fits unter Korrektur an Baseline und AIF und analysierten das Myokard im subendokardialen Bereich. Die Korrektur an der AIF wurde von uns in der Stress-only-Auswertung nicht durchgeführt, da auch ohne diese Maßnahme die Werte ausreichend

## Diskussion

vereinheitlicht schienen. Offensichtlich hilft sie aber bei einer guten Differenzierung. Auch die Konzentration der Auswertung auf das subendokardiale Myokard dürfte zu den sehr guten Ergebnissen beigetragen haben, jedoch wurden selbst bei transmuraler Analyse von Schwitter et al. noch 88% Sensitivität und 78% Spezifität erreicht (94).

### Unterschiede gegenüber der Auswertung mittels MPRI

Zumindest in der Theorie gibt es einige Vorteile der Stress-only-Auswertung. Zum Einen genügt eine einmalige KM-Injektion. Bei der für die Ermittlung des MPRI benötigten zweiten KM-Gabe ist der Wash-out des ersten Bolus meist noch inkomplett, um die Untersuchungszeit für den Patienten möglichst kurz zu halten. Durch das noch im Myokard vorhandene KM ist die resultierende Signalantwort jedoch bei der zweiten Untersuchung schwächer, wodurch die Perfusionsreserve verfälscht wird. Im klinischen Einsatz ist die kürzere Auswertungszeit ein wichtiger Vorteil. Man erspart sich weiterhin die Notwendigkeit, die Ruhe- und Belastungsuntersuchung örtlich abzugleichen, um die korrekte Perfusionsreserve zu errechnen. Hierdurch wird eine mögliche Fehlerquelle vermieden, die insbesondere bei der Auswertung des Subendokards ins Gewicht fällt. Ein weiterer Vorteil ist die Unabhängigkeit von der Ruhedurchblutung, die wie zuvor gezeigt von zahlreichen Faktoren abhängt. Somit wird der flusslimitierende Einfluss der Koronarstenosen unverfälschter dargestellt.

Das größte Problem bei der Stress-only-Auswertung ist die Untersuchung von Infarktpatienten, denn anders als beim MPRI können Infarktareale und Ischämien nicht differenziert werden. Schwitter et al. umgingen dieses Problem, indem sie Infarktpatienten aus ihrer Studie ausschlossen (94). Bei uns wurde dieser Nachteil durch den Ausschluss von Gebieten mit LE ausgeglichen, was allerdings eine weitere Aufnahmesequenz und deren visuelle Analyse erforderte. Unter Verwendung des MPRI gleicht sich dagegen eine sowohl in Ruhe als auch unter Belastung bestehende Perfusionseinschränkung aus, so dass nur induzierbare Ischämien erfasst werden. Auch Artefakte, die in Ruhe und unter Belastung bestehen (z.B. „dark-rim“-Artefakte) werden mit dem MPRI

herausgefiltert, während sie bei der Stress-only Untersuchung als Ischämien verzeichnet würden.

Unterschiede der Signalintensität über verschiedene Schnittebenen hinweg oder zwischen anterioren und posterioren Regionen des Myokards gleichen sich durch die Berechnung des MPRI zumindest theoretisch aus, so dass hier kein zusätzlicher Ausgleich über die Baseline mehr erfolgen müsste. Mithilfe des MPRI kann ein Schwellenwert angegeben werden, der von allen Studien unabhängig von Kontrastmitteldosis oder Sequenz genutzt werden. Ein Stress-only-Schwellenwert kann dagegen nicht für eine andere Studie mit anderer Kontrastmittelmenge übernommen werden, da der Slope bei unterschiedlichen KM-Mengen stark variiert.

In unserer Studie zeigte die Auswertung mittels  $MPRI_{AIF}$  eine höhere AUC als die beiden anderen Auswertungen. Auch im Vergleich bei gleicher Sensitivität bzw. gleicher Spezifität war die Auswertung mittels  $MPRI_{AIF}$  überlegen. Während der McNemar-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen der Auswertung mittels  $MPRI_{AIF}$  und visueller Auswertung anzeigte, waren die Stress-only-Auswertung und die Auswertung mittels MPRI ohne Korrektur an der AIF signifikant schlechter als die visuelle Auswertung. Obwohl einige Studien unter Verwendung der Stress-only-Auswertung sehr gute Ergebnisse erhielten, scheint aufgrund der Literaturlage und unserer eigenen Ergebnisse also die Auswertung mittels MPRI mit Korrektur an der AIF besser geeignet, um eine semiquantitative Auswertung durchzuführen.

### **3. Vergleich visueller und semiquantitativer Auswertung**

Auch wenn gegenüber der Auswertung mittels  $MPRI_{AIF}$  kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte, erhielten wir doch unter den von uns durchgeführten Auswertungsmethoden für die visuelle Auswertung die besten Ergebnisse. Die visuelle Auswertung ist schneller durchzuführen und robuster als die semiquantitative Auswertung. Die mit einer Atembewegung assoziierte Lageveränderung des Herzens erfordert bei der semiquantitativen Analyse eine Anpassung der erfassten Herzkonturen an die Bewegung,

während sie bei der visuellen Analyse ignoriert werden kann. Durch Arrhythmien entstehende Fehltriggerungen können in der visuellen Analyse einfach erkannt werden, bei einer automatisierten Auswertung führt die resultierende Veränderung der Herzkontur dagegen zu Fehlerfassungen der myokardialen SI. Giang et al. beschreiben in ihrer Studie, dass 80% aller Artefakte während des First-pass des KM mit Atmung oder EKG-Fehltriggerung verbunden waren (40). Auf den von uns ausgewerteten Aufnahmen waren ebenfalls Bewegungsartefakte und Fehltrigger die häufigsten Ursachen eingeschränkter Bildqualität. Fünf Patienten wurden deshalb von der Auswertung ausgeschlossen, da eine semiquantitative Analyse des Bildmaterials aufgrund der Bildqualität nicht möglich war. Eine visuelle Analyse zur klinischen Entscheidungsfindung war jedoch trotzdem möglich. Bei fünf Aufnahmen fielen „dark-rim“ Artefakte auf. Diese als dunkle Ringe im subendokardialen Myokard imponierenden Abschwächungsartefakte können durch den hellen Gadoliniumbolus im linken Ventrikel und durch die Bewegung des Herzens ausgelöst werden (25). Treten sie in Ruhe und unter Belastung auf, so sind sie visuell durch den von uns verwendeten Auswertungsalgorithmus dadurch von Infarkten zu unterscheiden, dass kein LE vorhanden ist. Ist ein „dark-rim“-Artefakt nur in der Belastungsaufnahme zu sehen, kann es von erfahrenen Untersuchern ebenfalls als Artefakt erkannt werden, da es während der Passage des Kontrastmittels andere Eigenschaften zeigt. In den semiquantitativen Auswertungen wird ein nur in der Belastungsaufnahme auftretendes „dark-rim“-Artefakt hingegen als Ischämie erkannt. Die semiquantitative Auswertung scheint also durch Bildmaterial mit Artefakten stärker beeinflusst zu werden als die visuelle Auswertung. Trotzdem zeigte auch die visuelle Auswertung eine (allerdings nicht signifikant) bessere diagnostische Genauigkeit bei Aufnahmen mit guter gegenüber eingeschränkter Bildqualität.

Ein Nachteil der visuellen Auswertung liegt in der Subjektivität der Bildinterpretation und der Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers (3). Im seltenen Fall einer ausgeglichenen Dreifäßkrankheit kann man visuell nur mit großer Erfahrung die gleichmäßige Verzögerung der KM-Anflutung

erkennen, da kein normal perfundiertes Areal zum Vergleich vorhanden ist. In unserer Studie wurden zwei von vier Patienten mit Dreigefäßkrankheit visuell als ischämisch erkannt. Insgesamt war eine, wenn auch nicht signifikant höhere diagnostische Genauigkeit bei der visuellen Auswertung von Patienten mit Eingefäßkrankheit gegenüber Patienten mit Zwei- und Dreigefäßkrankheit zu beobachten (71% vs. 67%). Auch Nagel et al. erreichten mit der visuellen Auswertung der Stress-MRT eine niedrigere Sensitivität für Patienten mit Dreigefäßkrankheit als für Patienten mit Ein- und Zweigefäßkrankheit (78). Die Dreigefäßkrankheit ist dabei nicht nur in der visuellen Auswertung der Stress-MRT schwierig zu erkennen, sondern stellt auch für andere bildgebende Methoden eine Herausforderung dar. So beschrieben zum Beispiel Zaacks et al. bei der visuellen Auswertung der SPECT ein schlechtes Erkennen der Dreigefäßkrankheit (120).

Bei der semiquantitativen Auswertung der Stress-MRT ist die Ischämie dagegen erkennbar, da der MPRI in allen Stromgebieten unter den Schwellenwert reduziert ist. Für die Stress-only-Auswertung beschrieben Giang et al. nach Ausschluss von Patienten mit Dreigefäßkrankheit nichtsignifikant schlechtere Ergebnisse, das heißt Patienten mit Dreigefäßkrankheit wurden sogar besser erkannt (40). Beide semiquantitativen Auswertungsmethoden scheinen also für die Erkennung der Dreigefäßkrankheit geeignet.

Ist eine Ischämie an der Grenze zwischen zwei Segmenten lokalisiert, wird bei der semiquantitativen Auswertung die Signalintensität der beiden Segmente dadurch weniger reduziert, als bei einer Ischämie der gleichen Größe, die komplett in einem Segment liegt, zu erwarten wäre. Wird der Slope nicht bis zum Schwellenwert erniedrigt, wird das Segment nicht als ischämisch erkannt. Auch sehr kleine subendokardiale ischämische Areale können auf diese Art übersehen werden. Mit der Unterteilung des Myokards in zwei Schichten kann diesem Problem begegnet werden. Die visuelle Auswertung beruht dagegen auf dem Gesamteindruck des Betrachters, der mit Erfahrung auch kleine Ischämien unabhängig von ihrer Lokalisation detektieren kann.

Verlangsamt sich als Folge von zu schneller Herzfrequenz oder Arrhythmie die Bildakquisition auf jeden zweiten Herzschlag, kann es durch die längeren Abstände zwischen den aufeinanderfolgenden Bildern zu einem „temporal undersampling“ kommen. Die maximale Signalintensität kann zwischen zwei Aufnahmen erreicht sein, wodurch ein Fehler bei der Berechnung des Slopes entsteht. Die semiquantitative Auswertung ist in der basalen Schicht oft durch die Nähe zum Ausflusstrakt und daraus resultierenden regionalen Inhomogenitäten eingeschränkt. Bei der visuellen Auswertung kann der Betrachter eine vermehrte Kontrastmittelanflutung in den Segmenten 1 und 2 leicht einem Einfluss des Ausflusstraktes zuordnen, in der semiquantitativen Auswertung ist diese Information nicht mehr vorhanden. Die apikale Schicht birgt aufgrund der konischen Form des linken Ventrikels oft Teilvolumeneffekte, die die semiquantitative Auswertung erschweren, indem die hohe SI des Blutpools die niedrige SI in Myokardischämien teilweise aufheben kann. Diesen Teilvolumeneffekten könnte man, wie Fenchel et al. bemerkten, durch eine Verkleinerung der Voxelgröße entgegensteuern (31). Um die semiquantitative Auswertung zu erleichtern, könnten in weiteren Studien die Schichten mehr zur Mitte hin orientiert werden, bei der visuellen Auswertung fallen diese Punkte weniger stark ins Gewicht.

Die aufgeführten Nachteile der semiquantitativen Auswertung legen nahe, warum die visuelle Auswertung in unserer Studie überlegen war. Unser Studiendesign bevorzugte allerdings durch transmurale Auswertung, Positionierung der Schnittebene und andere Punkte die visuelle Auswertung, was zum Teil die schlechteren Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung gegengegenüber anderen Studien erklärt.

Wir applizierten eine relativ hohe Kontrastmitteldosis von 0,1 mmol/kg KG Gd-DTPA. Im Consensus Panel Report zur Stress-MRT wird für die meisten Zentren eine Verwendung von 0,025-0,05 mmol/kg KG für die semiquantitative Auswertung und von 0,05-0,2 mmol/kg KG für die visuelle Auswertung beschrieben (77). Wolff et al. berichteten, dass eine niedrige KM-Dosis von 0,05 mmol / kg KG zur visuellen Auswertung mindestens ebenso gut zur geeignet sei

## Diskussion

wie höhere Dosen (118). Drei Studien mit Kontrastmittelmengen zwischen 0,03 und 0,05 mmol/kg KG Gd-DTPA erreichten mit visueller Auswertung jedoch nur Spezifitäten bei zwischen 62 und 68%, da die niedrige KM-Dosis in einer geringeren Signal-to-noise ratio und falsch positiven Ergebnissen resultierte (37,87,91). Paetsch et al. beschreiben, allerdings unter Verwendung von Gadodiamin (Omniscan) als KM, in einer Dosis-Findungsstudie für die visuelle Auswertung die besten Ergebnisse bei der von uns verwendeten KM-Dosis von 0,1 mmol/kg KG (86).

Für die semiquantitative Stress-only-Auswertung fanden Giang et al. bei Steigerung der KM-Menge eine bessere Spezifität bei gleichbleibender Sensitivität (0,1-0,15 vs. 0,05 mmol/kg KG) (40). Schwitter et al. verwendeten für ihre Stress-only Auswertung 0,1 mmol/kg KG Omniscan und erzielten so sehr gute Ergebnisse (94). Für visuelle und semiquantitative Stress-only-Auswertung scheint die von uns verwendete KM-Dosis also gut geeignet zu sein.

Die Auswertung mittels MPRI wird dagegen in fast allen Studien mit sehr geringen KM-Dosen durchgeführt (1,47,48,78), um, wie zuvor dargelegt, die Linearität der SI zur KM-Konzentration zu erhalten (85). Die KM-Menge wurde in unserer Studie auf die visuelle Auswertung ausgerichtet, da diese am häufigsten in der Klinik angewandt wird. Damit wurde allerdings eventuell die semiquantitative Auswertung behindert.

Die Erkennung von Ischämien in visueller und semiquantitativer Stress-only-Auswertung wird durch die von uns gewählte Reihenfolge, zuerst die Belastungs- und dann die Ruheuntersuchung durchzuführen, erleichtert. Während der Belastungsuntersuchung ist der Unterschied zwischen normalem und ischämischem Myokard so deutlicher als für die umgekehrte Reihenfolge. In den Ruheaufnahmen fallen minderperfundierte Areale aber weniger auf, da der Wash-out im normalen Myokard insbesondere bei hohen KM-Dosen unvollständig sein und infarziertes Gebiet bereits LE zeigen kann (66,83). Die Auswertung mittels MPRI verliert hier durch Verfälschung des Parameters Slope in den Ruheaufnahmen an Genauigkeit.



## Diskussion

Wie bereits dargelegt, können Diabetes, Hypertonus und generalisierte Koronarsklerose, die bei unseren Patienten häufig vorkamen, auch ohne lokalisierte Stenosen zu Perfusionsveränderungen führen, die allerdings in der visuellen Auswertung selten zu erkennen sind. Unser komplexes Patientengut erschwerte damit die semiquantitative Auswertung.

Durch unser Studiendesign bevorzugten wir also die visuelle Auswertung, was sich deutlich in der Überlegenheit gegenüber der semiquantitativen Auswertung niederschlägt. Nagel et al. verglichen Stress-only, MPRI und visuelle Auswertung bei einer sehr viel niedrigeren KM-Dosis von 0,025 mmol /kg KG Gd-DTPA und bei zuerst durchgeführter Ruheperfusion. Die semiquantitative Auswertung mittels MPRI zeigte sich mit Sensitivität und Spezifität von 88 und 90% der Stress-only-Auswertung klar überlegen, die visuelle Auswertung blieb leicht hinter unseren Ergebnissen zurück (78). Die semiquantitative Auswertung ist also dank ständiger Weiterentwicklung der Auswertungssoftware und der Möglichkeit zur Auswertung des subendokardialen Myokards trotz der aufgeführten Nachteile eine mögliche Alternative zur visuellen Auswertung. Zur klinischen Anwendung scheint allerdings nach wie vor die visuelle Auswertung als robuste und schnelle Methode eher geeignet. Um ein bestmögliches Ergebnis zu erreichen, sollten KM-Dosis, Reihenfolge der Bildakquisition, Positionierung der Schnittebenen und andere Punkte daran angepasst werden, ob eine semiquantitative oder eine qualitative Auswertung angestrebt wird.

### **Stromgebietbezogene Auswertung**

#### Visuelle Auswertung

Bei der visuellen stromgebietbezogenen Auswertung fiel eine hohe Spezifität bei sehr niedriger Sensitivität zwischen 37 und 50% auf. In SPECT- und DSE-Studien war bei der Auswertung einzelner Stromgebiete ebenfalls eine deutlich reduzierte Sensitivität zu beobachten (57). Auch bei Sakuma et al. war in einer Stress-MRT-Studie eine niedrige Sensitivität bei hoher Spezifität für die stromgebietbezogene Auswertung zu finden (91). Diese niedrige Sensitivität kann zumindest teilweise durch falsche Zuordnungen zwischen Ischämie und

verantwortlicher Stenose erklärt werden. Geht man davon aus, dass, wie auch bei uns, in den meisten Studien die Mehrzahl der Stromgebiete von nichtstenosierten Arterien versorgt wurde, so hat ein falsch negativ eingeschätztes Stromgebiet mehr Einfluss auf die Sensitivität als ein falsch positiv eingeschätztes Stromgebiet auf die Spezifität. Die Sensitivität sinkt also durch Fehlzusordnungen schneller als die Spezifität.

Bei uns erfolgte die Zuordnung der Myokardsegmente zur versorgenden Koronararterie entsprechend des von der AHA vorgeschlagenen Schemas. Es basiert auf der häufigsten anatomischen Variante der Herzkranzgefäße, dem ausgeglichenen Versorgungstyp und den daraus abgeleiteten Stromgebieten (20). Tatsächlich ist die Ausdehnung der Stromgebiete jedoch hochvariabel, abhängig vom dominanten Gefäß und der vorhandenen Kollateralisierung. So fanden sich in unserem Patientengut neben den 20 Patienten mit ausgeglichenem Versorgungstyp, denen der Zuordnungsmodus der Stromgebiete entsprach, 24 Rechts- und fünf Linksversorgungstypen. Ortiz et al. beschrieben in einer Studie mit 93 Patienten, dass unter Zuordnung nach dem AHA-Modell 23% der pathologischen Segmente nicht auf die ursprünglich zugeordnete Koronararterie zurückzuführen waren (82). Durch diese Fehlzusordnungen kann die Sensitivität stark absinken.

Mehrere Studien versuchten, den Versorgungstyp in ihre Auswertung mit einzubeziehen, indem Segmente variabel der RCA oder der LCX zugeordnet wurden, je nachdem, ob ein rechts- oder linksdominanter Versorgungstyp beschrieben war (2,3,36,94). Eine andere Studie versuchte mithilfe eines „Green line reporting system“ Ischämien noch genauer den verantwortlichen Ästen der Koronararterien zuzuordnen zu können, indem aus dem Befund der Koronarangiographie eine genaue Karte der einzelnen Stromgebiete erstellt wurde (97). All diese Zuordnungen setzen voraus, dass der Versorgungstyp vor Auswertung der MRT bekannt ist. Wird die Stress-MRT im Rahmen von Studien aber systematisch und verblindet ausgewertet, so ist der Versorgungstyp oft nicht bekannt, und eine flexible Zuordnung von Segmenten dadurch nicht möglich. Von vielen Studien wird deshalb eine starre Zuordnung der Segmente zu Stromgebieten entsprechend des Vorschlags der AHA durchgeführt (88,90).

## Diskussion

Die von uns beobachtete (allerdings nicht relevante) bessere Sensitivität und Spezifität des LAD-Stromgebiets lässt sich eventuell auf eine weitere Beobachtung von Ortiz et al. zurückführen. Sie beschrieben, dass einige Segmente hochspezifisch für die LAD waren, sich aber kein Segment ausschließlich der RCA oder LCX zugeordnet ließ (82). Durch LAD-Stenosen verursachte Ischämien waren also häufiger im zugeordneten Stromgebiet lokalisiert als dies bei RCA und LCX der Fall war und von diesen Gefäßen ausgehende Ischämien wurden seltener im „LAD-Stromgebiet“ verzeichnet. Eventuell lässt sich also die Überlegenheit der Auswertung des LAD-Stromgebiets auf eine bessere Zuordnung von Koronararterie und Stromgebiet zurückführen. Dass mehrere Studien mit visueller Auswertung der Stress-MRT von ähnlicher diagnostischer Genauigkeit in allen drei Stromgebieten berichten, muss dabei nicht in Konflikt zu unseren Ergebnissen stehen, sondern kann in einer besseren Übereinstimmung von Stromgebiet und Stenose begründet sein (48,91).

Nuklearmedizinische Methoden zur Bildgebung können in den LCX- und RCA-Stromgebieten durch Abschwächungsartefakte falsche Ergebnisse erhalten, und liefern dementsprechend schlechtere Ergebnisse für die stromgebietbezogene Auswertung (48,57). Auch in der MRT sind SI-Unterschiede zwischen spulennahen und spulenfernen Myokard zu finden, die zu den besseren Ergebnissen der visuellen Auswertung für die LAD in unserer Studie beigetragen haben können.

### Semiquantitative Auswertung

Durch eine Korrektur an der Baseline kann die SI für die semiquantitative Auswertung auf ein einheitliches Level angehoben werden (31). Mehrere Stress-MRT-Studien mit semiquantitativer Auswertung berichteten entsprechend von ähnlicher Sensitivität und Spezifität in allen Stromgebieten (88,94), ein Ergebnis, das auch von unserer Studie unterstützt wird. Zwischen den minMPRI der drei Stromgebiete gab es keine signifikanten Unterschiede, auch wenn die Werte im LCX-Stromgebiet etwas niedriger als in den anderen beiden waren. Die minMPRI aller drei Stromgebiete waren höher als bei der

patientenbezogenen Auswertung, was sich aus daraus erklären lässt, dass im Gegensatz zur Auswertung aller vorhandenen MPRI bei der patientenbezogenen Auswertung bei der stromgebietbezogenen Auswertung nur eine Teilmenge der vorhandenen MPRI auf den kleinsten Wert untersucht wurde. Da jedoch bei höheren Werten derselbe Schwellenwert verwendet wurde, ergaben sich weniger „ischämische“ Segmente. Daraus resultierte eine niedrigere Sensitivität und höhere Spezifität als bei der patientenbezogenen Auswertung. Da die minMPRI im LCX-Stromgebiet etwas niedriger lagen, sind die Ergebnisse hier denen der patientenbezogenen Auswertung ähnlich.

### Anwendbarkeit der stromgebietbezogenen Auswertung

Die stromgebietbezogene Auswertung war der patientenbezogenen Auswertung unterlegen, keiner der beiden Auswertungsmodi war hier eindeutig besser als der andere. Obwohl mit der visuellen Auswertung eine hohe Spezifität erzielt werden konnte und besonders im LAD-Stromgebiet Ischämien sicher ausgeschlossen werden konnten, ist die praktische Anwendbarkeit durch die niedrige Sensitivität in allen Stromgebieten eingeschränkt. Bevor also in der Routine die Zuordnung einer Ischämie zu einer bestimmten Stenose erfolgen kann, sollte ein auf die variable Anatomie abgestimmtes, zuverlässiges Zuordnungssystem etabliert werden.

### **Einschränkungen der Studie**

Die retrospektive Natur dieser Arbeit schränkt ihre Aussagekraft ein. Durch den Vergleich der Stress-MRT mit der Koronarangiographie wurden Funktion und Morphologie verglichen, was zu einzelnen Fehleinschätzungen geführt haben kann. Im Vergleich mit nuklearmedizinischen Methoden könnten diese möglicherweise umgangen werden. Da aber bereits zahlreiche Studien erfolgreich die Stress-MRT im Vergleich zur Koronarangiographie untersucht haben und diese Methode noch immer den Goldstandard in der Diagnostik der KHK darstellt, wurde diese Referenzmethode von uns gewählt.

In unserem Patientengut finden sich keine Patienten mit Zustand nach arteriokoronarer Bypassoperation, da bei Ihnen die Einschätzung der

## Diskussion

Koronarläsionen und die Zuordnung der Stromgebiete stark erschwert sind. Auf diese Patienten lassen sich unsere Ergebnisse nicht anwenden.

Wir führten keine quantitative Analyse durch. Jerosch-Herold et al. demonstrierten eine hohe Genauigkeit und Überlegenheit der quantitativen Auswertung, besonders bei Patienten mit Mehrgefäßkrankheit (50). Auch Futamatsu et al. erhielten sehr gute Ergebnisse (37). Die Quantifizierung der myokardialen Perfusion basiert aber auf einer umfangreichen mathematischen Analyse, die auf gängigen Dekonvolutions- (Entfaltungs-) Algorithmen wie dem Kety-Schmidt- oder dem Fermi-Funktionsmodell beruht (50). Für diese Berechnungen müssen mehrere Parameter wie Kontrastmittelkinetik im Gewebe und AIF bekannt sein. Des Weiteren müssen das intravaskuläre Blutvolumen und die Wasseraustauschrates zwischen myokardialen Kompartimenten eingeschätzt werden können (19,76). Die Quantifizierung ist außerdem auf sehr gutes Bildmaterial angewiesen, so dass sie in der Routine gelegentlich nicht angewendet werden kann, während eine visuelle Analyse noch möglich ist (37). Üblicherweise wird die Quantifizierung mit sehr geringer KM-Dosis durchgeführt, um Linearität zwischen KM-Dosis und SI zu gewährleisten. Mit der von uns verwendeten Kontrastmitteldosis wäre eine Quantifizierung nur schwer durchführbar gewesen. Wir verzichteten deshalb auf den Vergleich mit diesem komplexen Auswertungsmodus, da er vermutlich im klinischen Alltag bis zu weiterer Automatisierung auch nur selten einsetzbar sein wird.

Die Untersuchung der semiquantitativen Auswertung war unvollständig. So wurde für die semiquantitativen Methoden keine Subgruppenanalyse durchgeführt, bei der Stress-only-Auswertung wurde auch die stromgebietbezogene Auswertung weggelassen. Damit wurde eine Konzentration auf diejenigen Methoden, die erfolgsversprechend schienen, ermöglicht.

Der optimale Schwellenwert wurde ermittelt, indem die Summe von Sensitivität und Spezifität maximiert wurde. Er kann damit klinisch völlig ungeeignet sein, wie in unserem Fall beim „optimalen“ Schwellenwert der Stress-only Auswertung, da nicht beachtet wird, dass bei einem Test eine gewisse

## Diskussion

Sensitivität erreicht werden muss. Der beste Schwellenwert sollte unter Abwägung der (sowohl klinischen als auch ökonomischen) Konsequenzen für falsch positive wie für falsch negative Ergebnisse ermittelt werden (111). Die Schwellenwerte aus dem Datenmaterial abgeleitet, das in dieser Studie verwendet wurde. Daher wäre eine Überprüfung in einer weiteren Studie wünschenswert.

Die Fähigkeit der semiquantitativen Auswertungsmethoden, Infarkte zu erkennen, konnte bei uns nicht untersucht werden, da die Segmente, die LE zeigen, in allen Auswertungsmethoden ausgeschlossen wurden. Zumindest für die Stress-only-Auswertung wurde durch Lauerma et al. gezeigt, dass die Slopes in nichtvitalen Infarktarealen signifikant niedriger sind als in Ischämien und beide daher gut unterscheidbar sind (63). Bei der Auswertung mit MPRI sollte ein Infarkt als fixierter Perfusionsdefekt in Ruhe und unter Belastung durch ähnliche Einschränkung beider Slopes in einem normalen MPRI resultieren. Da allerdings bei uns nur bei der Hälfte der Patienten mit LE auch Ruheperforationsdefizite zu beobachten waren, könnte es in der Praxis schwierig sein, Infarkte und Ischämien mittels MPRI zu unterscheiden. Hier sollte eine Abklärung durch weitere Studien erfolgen.

Wie bereits beschrieben wurde durch unser Studiendesign die visuelle Auswertung bevorzugt. Um einen objektiven Vergleich zwischen den Auswertungsmethoden ziehen zu können, sollten am selben Patienten idealerweise zwei Untersuchungen mit auf die verschiedenen Auswertungsmethoden optimierten Bedingungen durchgeführt werden. Es ist aber fraglich, ob eine Studie mit einer solchen Belastung des Patienten durch die doppelte Untersuchungszeit zu rechtfertigen wäre.

### **Schlussfolgerung**

Die visuelle Auswertung der Stress-MRT war in der vorliegenden Studie am besten zur Detektion myokardialer Ischämien geeignet. Durch Ausschluss von Infarktsegmenten, die anhand von LE-Bildgebung erfasst wurden, konnten zuverlässig therapiebedürftige reversible Ischämien von fixierten Defekten unterschieden werden. Aufgrund des Vergleichs mit der Koronarangiographie

## Diskussion

traten einige „falsch negative“ Ergebnisse auf, die auf dem Ausschluss von LE-Segmenten und weiterem Einbeziehen der zugrunde liegenden Stenose, also auf den unterschiedlichen pathophysiologischen Grundlagen der beiden verglichenen Methoden beruhten.

Die aus dem Anstieg der SI-Zeit-Kurve errechneten MPRI lagen nach Korrektur an der arteriellen Inputfunktion niedriger und in einem engeren Wertespektrum als aus anderen Studien zu erwarten war. Es zeigte sich eine starke Überlappung der Werte, die durch die Korrektur an der AIF zwar abgemildert wurde, aber immer noch die Identifizierung von ischämischen Segmenten durch einen Schwellenwert erschwerte. Die semiquantitative Auswertung mittels MPRI erreichte darum bei ausreichender Spezifität eine zu geringe Sensitivität, um klinisch eingesetzt zu werden.

Die Stress-only-Auswertung war aufgrund starker Überlappungen bei sehr breitem Wertespektrum in der von uns verwendeten Auswertungsmethode nicht zur Auswertung der Stress-MRT geeignet.

Durch unser Studiendesign mit relativ hoher KM-Dosis war die visuelle Auswertung begünstigt, jedoch zeigten sich auch Nachteile der semiquantitativen Auswertung in der Anfälligkeit gegenüber Streuwerten und in Schwächen bei der Detektion von Ischämien an der Grenze zwischen zwei Segmenten.

Die stromgebietbezogene Auswertung war sowohl für die visuelle wie für die semiquantitative Methode der Patientenbezogenen unterlegen. Eine Ursache kann in der starren Zuordnung der Segmente zu den Stromgebieten unabhängig vom Koronarversorgungstyp gesucht werden, die zu Fehlzusammenordnungen von Ischämien führt.

Insgesamt empfiehlt sich also die patientenbezogene visuelle Auswertung als robuste und zeitsparende Methode.

### **V Zusammenfassung**

Die Stress-MRT ist eine gut evaluierte Methode zur Einschätzung der myokardialen Perfusion bei Patienten mit KHK und damit eine Alternative zu nuklearmedizinischen Methoden. Während grundsätzlich ein Konsens über die gute diagnostische Aussagekraft der Stress-MRT besteht und diese klinisch bereits angewandt wird, besteht allerdings noch eine Kontroverse über die beste Auswertungsmethode. In der klinischen Routine werden die Aufnahmen meist visuell beurteilt, mit semiquantitativen Auswertungsmethoden stehen aber objektivere, jedoch leider auch zeitaufwändigere Möglichkeiten zur Verfügung. Ziel dieser Studie war deshalb, die diagnostische Aussagekraft von semiquantitativen Auswertungsmethoden und visueller Auswertung zu vergleichen. Hierzu wurde an 49 Patienten eine patientenbezogene sowie eine stromgebietbezogene Auswertung der Stress-MRT im Vergleich mit dem Goldstandard der Koronarangiographie durchgeführt. Infarktareale wurden in LE-Aufnahmen identifiziert und die jeweiligen Segmente von der Auswertung ausgeschlossen. Belastungs- und Ruheaufnahmen wurden visuell auf das Vorliegen einer verspäteten oder verminderten KM-Ankunft, die als Ischämie gewertet wurde, beurteilt. Bei der semiquantitativen Auswertung wurde in einem Ansatz eine ausschließliche Beurteilung der Belastungsaufnahmen (Stress-only) vorgenommen, zum anderen wurde ein myokardialer Perfusionsindex aus Ruhe- und Belastungsaufnahmen berechnet. Beide semiquantitativen Berechnungen beruhten auf dem Parameter Slope, dem Anstieg der Signalintensitäts-Zeit-Kurve, der sich in zahlreichen Studien als zuverlässiger, reproduzierbarer Wert in guter Übereinstimmung mit dem myokardialen Blutfluss gezeigt hatte.

Die visuelle Auswertung zeigte sich den semiquantitativen Alternativen überlegen. Mit einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 83% war sie ein zuverlässiges Instrument zur Detektion von durch relevante Stenosen hervorgerufenen Ischämien. Der Ausschluss von Segmenten mit Late Enhancement (LE), der dem Infarktausschluss diente, erhöhte dabei die Spezifität, während ohne Ausschluss eine höhere Sensitivität resultierte (ohne



## Zusammenfassung

LE: Sensitivität/Spezifität: 87% / 73%). Weder das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Diabetes oder arterieller Hypertonie noch die Anzahl der betroffenen Gefäße, vorangegangene Interventionen, Infarkte oder die Bildqualität hatten einen signifikanten Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit der visuellen Auswertung.

Die semiquantitativen Auswertungsmethoden erreichten nicht die diagnostische Aussagekraft der visuellen Auswertung. Allen Ansätzen gemeinsam war eine hohe Wertestreuung mit deutlicher Überlappung der Werte, die eine klare Identifikation von Ischämien durch den Einsatz eines verbindlichen Schwellenwerts erschwerte. Der MPRI zeigte nach Korrektur an der arteriellen Inputfunktion des linken Ventrikels eine geringere Überlappung der Werte als vor der Korrektur. Die Auswertung mittels MPRI ergab nach Korrektur an der AIF eine AUC von 0,54 und eine Sensitivität und Spezifität von 76% bzw. 42% (ohne Korrektur an der AIF: AUC 0,34, Sensitivität und Spezifität 11% bzw. 92%). Sie schien damit am besten zur Detektion myokardialer Ischämien geeignet. Die ausschließlich auf die Analyse der Belastungsaufnahmen gestützte Stress-only-Auswertung eignete sich aufgrund ihrer hohen Anfälligkeit gegenüber Streuwerten nicht zur Auswertung der Stress-MRT (AUC:0,51, Sensitivität und Spezifität 19% bzw. 100%).

Unabhängig von der Auswertungsmethode ergab sich bei der stromgebietbezogenen Auswertung eine höhere Spezifität als Sensitivität. In keinem Stromgebiet konnte eine Sensitivität erreicht werden, die eine Anwendung erlauben würde. Die von uns durchgeführte starre Zuordnung von Segmenten zum jeweiligen Stromgebiet kann zu diesem Problem geführt haben.

In der vorliegenden Arbeit erscheint die patientenbezogene visuelle Auswertung also besser zur Detektion myokardialer Ischämien geeignet zu sein als die verwendeten semiquantitativen Ansätze. Sie ist damit, auch aufgrund der relativ kurzen Auswertungszeit für den klinischen Einsatz am besten geeignet. Eine weitere Automatisierung und Verbesserung der semiquantitativen Auswertungsmethoden wäre vor weiteren Studien wünschenswert, um eine objektive Auswertung der Stress-MRT zu ermöglichen.

## **VI Anhang**

### **1. Literaturverzeichnis**

- (1) N. Al-Saadi, E. Nagel, M. Gross, A. Bornstedt, B. Schnackenburg, C. Klein, W. Klimek, H. Oswald and E. Fleck. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 101:1379-1383, 2000
- (2) N. Al-Saadi, E. Nagel, M. Gross, B. Schnackenburg, I. Paetsch, C. Klein and E. Fleck. *J Am Coll Cardiol* 36:1557-1564, 2000
- (3) N. Al-Saadi, M. Gross, A. Bornstedt, B. Schnackenburg, C. Klein, E. Fleck and E. Nagel. Vergleich verschiedener Parameter zur Bestimmung eines INdex der myokardialen Perfusionsreserve zur Erkennung von Koronarstenosen mit kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie. *Z Kardiol* 90:824-834, 2001
- (4) L.I. Araujo, A.A. Lammertsma, C.G. Rhodes, E.O. McFalls, H. Iida, E. Rechavia, A. Galassi, R. De Silva, T. Jones and A. Maseri. Noninvasive quantification of regional myocardial blood flow in coronary artery disease with oxygen-15-labeled carbon dioxide inhalation and positron emission tomography. *Circulation* 83:875-85, 1991
- (5) G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 105(3):310-5, 2002
- (6) R.J. Bache, J.S. Schwarz. Effect of perfusion pressure distal to a coronary stenosis on transmural myocardial blood flow. *Circulation* 65:928-935, 1982
- (7) F.M. Baer, P. Theissen, C. Schneider, E. Voth, H. Schicha and U. Sechtem. Magnetresonanztomographische Untersuchungstechniken für die myokardiale Vitalitätsdiagnostik. *Herz* 19:51-64, 1994
- (8) F.M. Baer, J. Crnac, M. Schmidt, M. Joachims, P. Theissen, C. Schneider, H. Schicha, and E. Erdmann. Magnetic resonance pharmacological stress for detecting coronary disease: Comparison with Echocardiography. *Herz* 25:400-408, 2000
- (9) J. Barkhausen, P. Hunold, H. Eggebrecht, W.O. Schuler, G.V. Sabin, R. Erbel and J.F. Debatin. Detection and characterization of intracardiac thrombi on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 179:1539-1544, 2002

- (10) J. Barkhausen, P. Hunold, and K. Waltering. MRI in coronary heart disease. *Eur Radiol* 14:2155-2162, 2004
- (11) W. Benzer, S. Höfer and N.B. Oldridge. Health- related quality of life in Patients with coronary artery disease after different treatments for angina in routine clinical practice. *Herz* 28:421-428, 2003
- (12) S.R. Bergmann, P. Herrero, J. Markham, C.J. Weinheimer, M.N. Walsh. Noninvasive quantitation of myocardial blood flow in human subjects with oxygen-15-labeled water and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 14:639-52, 1989
- (13) P. Blardi, F. Laghi Pasini, R. Urso, C. Frigerio, L. Volpi, L. De Giorgi and T. Di Perri. Pharmacokinetics of exogenous adenosine in man after infusion. *Eur J Clin Pharmacol* 44:505-7,1993
- (14) D.A. Blumke, J.L. Boxerman, E. Atalar and E.R. McVeigh. Segmented k-space cine breath-hold cardiovascular MR imaging: Part 1. Principles and technique. *AJR Am J Roentgenol* 169:395-400, 1997
- (15) J.S. Borer, J.F. Brensike, D.R. Redwood, S.B. Itscoitz, E.R. Passamani, N.J. Stone, J.M. Richardson, R.I. Lewy, and S.E. Epstein. Limitations of the electrocardiographic response to exercise in predicting coronary-artery disease. *N Engl J Med* 293:367-371, 1975
- (16) J.L. Boxerman, T.J. Mosher, E.R. McVeigh, J.A. Lima, and D. Bluemke. Advanced MR Imaging Techniques for Evaluation of the Heart and Great Vessels. *Radiographics* 18:543-564, 1998
- (17) E. Braunwald. Approach to the patient with cardiovascular disease. In: D. Kasper, E. Braunwald, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. Jameson (Hrsg.). *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill (16. Aufl.) 1301-1304, 2005
- (18) M.B. Britten, A.M. Zeiher and V. Schächinger. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis* 15:259-64, 2004
- (19) E. Canet, P. Douek, M. Janier, K. Bendid, J. Amaya, P. Millet and D. Revel. Influence of bolus volume and dose of gadolinium chelate for first-pass myocardial perfusion MR imaging studies. *J Magn Reson Imaging* 5:411-5, 1995
- (20) M.D. Cerqueira, N.J. Weissman, V. Dilsizian, A.K. Jacobs, S. Kaul, W.K. Laskey, D.J. Pennell, J.A. Rumberger, T. Ryan and M.S. Verani. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the

cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the american heart association. *Circulation* 105:539-542, 2002

- (21) J.H. Cullen, M.A. Horsfield, C.R. Reek, G.R. Cherryman, D.B. Barnett and N.J. Samani. A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 33:1386-1394, 1999
- (22) R. Cury, C. Cattani, L.Gabure, D. Racy, J. M. de Gois, U. Siebert, S.Lima, and T. Brady. Diagnostic Performance of Stress Perfusion and Delayed-Enhancement MR Imaging in Patients with Coronary Artery Disease. *Radiology* 240:39-45, 2006
- (23) J. Czernin, P. Müller, S. Chan, R.C. Brunken, G. Porenta, J. Krivokapich, K. Chen, A. Chan, M.E. Phelps, H.R. Schelbert. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 88:62-9,1993
- (24) E.R. DeLong, D. DeLong, and D.L. Clarke-Pearson. Comparing the area under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44:837-845, 1988
- (25) E.V. Di Bella, D.L. Parker and A.J. Sinusas. On the dark rim artifact in dynamic contrast-enhanced MRO myocardial perfusion studies. *Magn Reson Med* 54:1295-1299, 2005
- (26) M. Di Carli, J. Czernin, C.K. Hoh, V.H. Gerbaudo, R.C: Brunken, S.C. Huang, M.E. Phelps and H.R. Schelbert. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation* 91:1944-1951, 1995
- (27) M. Doyle, A.Fuisz, E. Kortright, R.W. Biederman, E.G. Walsh, E.T. Martin, L. Tauxe, W.J. Rogers, C.N. Merz, C. Pepine, B. Sharaf and G.M. Pohost, for the WISE Study Group. The impact of myocardial flow reserve on the detection of coronary artery disease by perfusion imaging methods: an NHLBI WISE study. *J Cardiovasc Magn Reson* 5:475-485, 2003
- (28) K.A. Eagle, R.A. Guyton, R. Davidoff, G. A. Ewy, J. Fonger, T.J. Gardner, J.P. Gott, H.C. Herrmann, R.A. Marlow, W. Nugent, G.T. O'Connor, T.A. Orszulak, R.E. Rieselbach, W.L. Winters, S. Yusuf, R.J. Gibbons, J.S. Alpert, A. Garson, G. Gregoratos, R.O. Russell, T.J. Ryan and S.C. Smith. ACC/AHA Guidelines for coronary Artery bypass graft surgery: Executive summary and recommendations: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practise guidelines (committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation* 100:1464-1480, 1999

- (29) R.R. Edelman, W. Li. Contrast-enhanced echo-planar MR imaging of myocardial perfusion: preliminary study in humans. *Radiology* 190:771-777, 1994
- (30) A.C. Eichenberger, E. Schuiki, V.D. Kochli, F.W. Amann, G.C. McKinnon and G.K. von Schulthess. Ischemic heart disease: assessment with gadolinium-enhanced ultrafast MR imaging and dipyridamole stress. *J Magn Reson Imaging* 4:425-431, 1994
- (31) M. Fenchel, U.Kramer, U. Helber, N.I. Stauder, A. Franow, C.D. Claussen and S. Miller. Semiquantitative assessment of myocardial perfusion using magnetic resonance imaging. Evaluation of appropriate thresholds and segmentation models. *Invest Radiol* 39:572-581, 2004
- (32) K. F. Fox. Investigation and management of chest pain. *Heart* 91:105-110, 2005
- (33) K. Fox, M.A. Garcia, D. Ardissino, P. Buszman, P.G. Camici, F. Crea, C. Daly, G. De Backer, P. Hjendahl, J. Lopez-Sendon, J. Marco, J. Morais, J. Pepper, U. Sechtem, M. Simoons, K. Thygesen, S.G. Priori, J.J. Blanc, A. Budaj, J. Camm, V. Dean, J. Deckers, K. Dickstein, J. Lekakis, K. McGregor, M. Metra, J. Morais, A. Osterspey, J. Tamargo and J.L. Zamorano; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 27:1341-1381, 2006
- (34) D. Franzen, R.S. Conway, H. Zhang, E.H. Sonnenblick and C. Eng. Spatial heterogeneity of local blood flow and metabolite content in dog hearts. *Am J Physiol* 254:H344-H353, 1988
- (35) A.G. Fraser, P.T. Buser, J.J.Bax, W.R. Dassen, P. Nihoyannopoulos, J. Schwitter, J.M. Knuuti, M.Hoeher, F. Bengel, and A. Szatmari. The future of cardiovascular imaging and non-invasive diagnosis: A joint statement from the European Association of Echocardiography, the Working Groups on Cardiovascular Magnetic Resonance, Computers in Cardiology, and Nuclear Cardiology, of the European Society of Cardiology, the European Association of Nuclear Medicine, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur Heart J* 27:1750-1753, 2006
- (36) M.G. Friedrich, T. Niendorf, J. Schulz-Menger, C.M. Gross and R. Dietz. Blood oxygen level- dependent magnetic resonance imaging in patients with stress induced angina. *Circulation* 108:2219-2223, 2003
- (37) H. Futamatsu, N. Wilke, C. Klassen, S. Shoemaker, D.J. Angiolillo, A. Siuciak, K. Morikawa-Futamatsu, N. Suzuki, F. von Ziegler, T.A. Bass and

- M.A. Costa. Evaluation of cardiac magnetic resonance imaging parameters to detect anatomically and hemodynamically significant coronary artery disease. *Am Heart J* 154:298-305, 2007
- (38) B.J. Gersh and J.L. Anderson. Thrombolysis and myocardial salvage. Results of clinical trials and the animal paradigm—paradoxical or predictable? *Circulation* 88:296-306, 1993
- (39) Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Laufende Gesundheitsausgaben OECD Health Data 2007. [http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=&p\\_sprache=D&p\\_knoten=TR20420](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=&p_sprache=D&p_knoten=TR20420)
- (40) T.H. Giang, D. Nanz, R.Coulden, M. Friedrich, M. Graves, N. Al-Saadi, T.F. Lüscher, G.K. von Schulthess and J. Schwitter. Detection of coronary artery disease by magnetic resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium doses: first European multicentre experience. *Eur Heart J* 25:1657-1665, 2004
- (41) K.L. Gould, K. Lipscomb and G.W. Hamilton. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 33:87-94, 1974
- (42) K.L. Gould and K. Lipscomb. Effects of coronary Stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 34:48-55, 1974
- (43) R.C. Hendel, D.S. Berman, S.J. Cullom, W. Follansbee, G.V. Heller, H. Kiat, M.W. Groch and J.J. Mahmarian. Multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of correction for photon attenuation and scatter in SPECT myocardial perfusion imaging. *Circulation* 99:2742-9, 1999
- (44) G. Herold. Koronare Herzerkrankung (KHK), In: Herold (Hrsg.). *Innere Medizin* (Aufl. 2007), 207, 2007
- (45) M.A. Hlatky, D.B. Boothroydt, K.A. Melsop, M.M. Brooks, D.B. Mark, B. Pitt, G.S. Reeder, W.J. Rogers, T.J. Ryan, P.L. Whitlow, and R.D. Wiens. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomisation to angioplasty or bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 110:1960-1966, 2004
- (46) L.Y. Hsu, K.L. Rhoads, J.E. Holly, P. Kellman, A.H. Aletras and A.E. Arai. Quantitative myocardial perfusion analysis with a dual-bolus contrast-enhanced first-pass MRI technique in humans. *J Magn Reson Imaging*. 23:315-22, 2006
- (47) T. Ibrahim, S.G. Nekolla, K. Schreiber, K. Okada, S. Volz, J. Mehilli, M. Güthlin, W. Delius and M. Schwaiger. Assessment of coronary flow

reserve: Comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and Positron emission tomography. *JACC* 39:864-870, 2002

- (48) N. Ishida, H. Sakuma, M. Motoyasu, T. Okinaka, N. Isaka, T. Nakano, and K. Takeda. Noninfarcted myocardium: correlation between dynamic first-pass contrast-enhanced myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography. *Radiology* 229:209-216, 2003
- (49) A.S. Iskandrian, M.S. Verani and J. Heo. Pharmacologic stress testing: mechanism of action, hemodynamic responses, and results in detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 1:94-111, 1994
- (50) M. Jerosch-Herold, R.T. Seethamraju, C.M.Swingen, N.M. Wilke and A.E.Stillman. Analysis of myocardial perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging* 19:758-770, 2004
- (51) J.T. Keijer, A.C. van Rossum, M.J. van Eenige, A.J. Karreman, M.B. Hofman, J. Valk, and C.A. Visser. Semiquantitation of regional myocardial blood flow in normal human subjects by first-pass magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 130:893-901, 1995
- (52) J.T. Keijer, A.C. van Rossum, M.J. van Eenige, J.J. Bax, F.C. Visser, J.J. Teule and C.A. Visser. Magnetic resonance imaging of regional myocardial perfusion in patients with single-vessel coronary artery disease: quantitative comparison with (201)Thallium-SPECT and coronary angiography. *J Magn Reson Imaging* 11:607-615, 2000
- (53) J.T. Keijer, A.C. van Rossum, N. Wilke, M.J. van Eenige, M. Jerosch-Herold, J.G. Bronzwaer and C.A. Visser. Magnetic resonance imaging of myocardial perfusion in single-vessel coronary artery disease: implications for transmural assessment of myocardial perfusion. *J Cardiovasc Magn Reson* 2:189-200, 2000
- (54) S. Kelle, E. Nagel and E. Fleck. Kardio-MRT. Ersatz für die diagnostische Koronarangiographie? *Internist* 47:18-27, 2006
- (55) P. Kellman and A.E. Arai. Imaging sequences for first pass perfusion --a review. *J Cardiovasc Magn Reson.* 9:525-37, 2007
- (56) R.J. Kim, E. Wu, A. Rafael, E. L. Chien, M.A. Parker, O. Simonetti, F.J. Klocke, R.O. Bonow, and R.M. Judd. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 343:1445-1453, 2000
- (57) C. Kim, Y.S. Kwok, P. Heagerty and R. Redberg. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *Am Heart J* 142:934-944, 2001

- (58) R.B. King, J.B. Bassingthwaite, J.R. Hales and L.B. Rowell. Stability of heterogeneity of myocardial blood flow in normal awake baboons. *Circ Res.* 57:285-95, 1985
- (59) K. Kitagawa, H. Sakuma, T. Hirano, S. Okamoto, K. Makino and K.Takeda. Acute myocardial infarction: myocardial viability assessment in patients early thereafter comparison of contrast-enhanced MR imaging with resting (201) TI SPECT. Single photon emission computed tomography. *Radiology* 226:138-144, 2003
- (60) I. Klem, J.F. Heitner, D.J. Shah, M.H. Sketch, V. Behar, J. Weinsaft, P. Cawley, M. Parker, M. Elliott, R.M. Judd and R.J. Kim. Improved detection of coronary artery disease by magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *JACC* 47,1630-1638, 2006
- (61) G. Klever-Deichert, B. Hinzpeter, E. Hunsche, and K.W. Lauterbach. Kosten koronarer Herzkrankheiten über die verbleibende Lebenszeit von KHK-Fällen – Eine Analyse des aktuellen Bestandes an KHK-Fällen in Deutschland aus gesellschaftlicher Perspektive. *Z Kardiol* 88:991-1000, 1999
- (62) F.J. Klocke, O.P. Simonetti, R.M. Judd, R. J. Kim, K.R. Harris, S. Hedjbeli, D.S. Fieno, S. Miller, V.Chen and M.A. Parker. Limits of detection of regional differences in vasodilated flow in viable Myocardium by first-pass magnetic resonance perfusion imaging. *Circulation* 104:2412-2416, 2001
- (63) K. Lauerma, K.S. Virtanen, L.M. Sipila, P. Hekali and H.J. Aronen. Multislice MRI in assessment of myocardial perfusion in patients with single-vessel proximal left anterior descending coronary artery disease before and after revascularization. *Circulation* 96:2859-2867, 1997
- (64) D.C. Lee, O.P. Simonetti, K.R. Harris, T.A. Holly, R.M. Judd, E. Wu and F.J. Klocke. Magnetic Resonance versus radionuclide pharmacological stress perfusion imaging for flow limiting stenoses of varying severity. *Circulation* 110:58-65, 2004
- (65) J.A. Lima, R.M. Judd, A. Bazille, S.P. Schulman, E. Atalar and E.A. Zerhouni. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation* 92:1117-1125, 1995
- (66) H. Mahrholdt, A. Wagner, T.A. Holly, M.D. Elliott, R.O. Bonow, R.J. Kim and R.M. Judd. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation* 106:2322-7, 2002
- (67) W.J. Manning, D.J. Atkinson, W. Grossman, S. Paulin, and R.R. Edelman. First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-



- DTPA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 18:959-965, 1991
- (68) N.A. Matheijssen, H.W. Louwerenburg, F.P. van Ruggé, R.P. Arens, B. Kauer, A. de Roos and E.E. van der Wall. Comparison of ultrafast dipyridamole magnetic resonance imaging with dipyridamole SestaMIBI SPECT for detection of perfusion abnormalities in patients with one-vessel coronary artery disease: assessment by quantitative model fitting. *Magn Reson Med* 35:221-8, 1996
- (69) M.T. McNamara, D. Tscholakoff, D.Revel, R.Soulen, N.Schechtmann, E. Botvinick and C.B. Higgins. Differentiation of reversible myocardial injury by MR imaging with and without gadolinium-DTPA. *Radiology* 158:765-769, 1986
- (70) J. Meyer, A. Bokisch, H. Darius, G. Heusch, W. Hort, S. Mohr-Kahaly, H.J. Rupprecht and T. Voigtländer. Anatomie und Pathologie des Koronarsystems, Physiologie und Pathophysiologie der Koronardurchblutung, Pathogenese der Atherosklerose. S. 295-326 In Erdmann(Hrsg) *Klinische Kardiologie*. 5. Auflage
- (71) S. Miller, U. Helber, K. Brechtel, T. Nägele, U. Hahn, U. Kramer, H.M. Hoffmeister and C.D. Claussen. MR imaging at rest early after myocardial infarction: detection of preserved function in regions with evidence for ischemic injury and non-transmural myocardial infarction. *Eur Radiol* 13:498-506,2003
- (72) N.R. Mollet, S. Dymarkowski, W. Volders, J. Wathiong, L. Herbots, F.E. Rademakers and J. Bogaert. Visualization of ventricular thrombi with contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 106:2873-2876, 2002
- (73) O.M. Mühling, A. Huber, C. Cyran, S.O. Schönberg, M. Reiser, G. Steinbeck, M. Nabauer and M. Jerosch-Herold. The delay of contrast arrival in magnetic resonance first-pass perfusion imaging: a novel non-invasive parameter detecting collateral-dependent myocardium. *Heart* 93:842-7, 2007
- (74) O.M. Mühling, M. Jerosch-Herold, P. Panse, A. Zenovich, B.V. Wilson, R.F. Wilson and N. Wilke. Regional heterogeneity of myocardial perfusion in healthy human myocardium: assessment with magnetic resonance perfusion imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 6:499-507, 2004
- (75) E. Nagel, H.B. Weinkuhl, W. Bocksch, C. Klein, U. Vogel, E. Frantz, A. Ellmer, S. Dreyse and E. Fleck. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 99:763-770, 1999

- (76) E. Nagel, N. Al-Saadi and E. Fleck. Cardiovascular magnetic resonance: myocardial perfusion. *Herz* 25:409-416, 2000
- (77) E. Nagel, C. Lorenz, F. Baer, W. G. Hundley, N. Wilke, S. Neubauer, U. Sechtem, E. van der Wall, R. Pettigrew, A. de Roos, E. Fleck, A. van Rossum, D.J. Pennell and S. Wickline. Stress cardiovascular magnetic resonance: consensus panel report. *J cardiovasc magn reson* 3:267-281, 2001
- (78) E. Nagel, C. Klein, I. Paetsch, S. Hettwer, B. Schnackenburg, K. Wegschneider, and E. Fleck. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation* 108:432-437, 2003
- (79) K.R. Nandalur, B.A. Dwamena, A.F. Choudhri, M.R. Nandalur and R.C. Carlos. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease. *JACC* 50:1343-1353, 2007
- (80) K.R. Nandalur, B.A. Dwamena, A.F. Choudhri, M.R. Nandalur and R.C. Carlos. Diagnostic performance of positron emission tomography in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Acad Radiol.* 15:444-51, 2008
- (81) R.W. Nesto and G.J. Kowalchuk. The ischemic cascade: Temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 59:23-30, 1987
- (82) J.T. Ortiz-Pérez, J. Rodríguez, S.N. Meyers, D.C. Lee, C. Davidson and E. Wu. Correspondence between the 17-Segment model and coronary arterial anatomy using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol Img* 1:282-293, 2008
- (83) J.N. Oshinski, Z. Yang, J.R. Jones, J.F. Mata and B.A. French. Imaging time after Gd-DTPA injection is critical in using delayed enhancement to determine infarct size accurately with magnetic resonance imaging. *Circulation* 104:2838-42, 2001
- (84) J.R. Panting, P.D. Gatehouse, G.Z. Yang, F. Grothues, D.N. Firmin, P. Collins, D.J. Pennell. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 346:1948-53, 2002
- (85) J.P. Pärkkä, P. Niemi, A. Saraste, J.W. Koskenvuo, M. Komu, V. Oikonen, J.O. Toikka, T.O. Kiviniemi, J. Knuuti, H. Sakuma and J.J. Hartiala. Comparison of MRI and positron emission tomography for

- measuring myocardial perfusion reserve in healthy humans. *Magn Reson Med.* 55:772-9, 2006
- (86) I. Pätsch, D. Föll, H. Langreck, B. Herkommer, C. Klein, S. Schalla, E. Fleck and E. Nagel. Myocardial perfusion imaging using OMNISCAN: a dose finding study for visual assessment of stress-induced regional perfusion abnormalities. *J Cardiovasc Magn Reson* 6:803-9, 2004
- (87) I. Pätsch, C. Jahnke, A. Wahl, R. Gebker, M. Neuss, E. Fleck, E. Nagel. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation* 110:835-42, 2004
- (88) S. Plein, A. Radjenovic, J. Ridgway, D. Barmby, J.Greenwood, S. Ball, and M. Sivananthan. Coronary Artery Disease: Myocardial Perfusion MR Imaging with Sensitivity Encoding versus Conventional Angiography. *Radiology* 235:423-430, 2005
- (89) S. Richter, G. Duray, G. Gronefeld, C.W. Israel, and S.H. Hohnloser. Prevention of sudden cardiac death: lessons from recent controlled trials. *Circ J* 69:625-629, 2005
- (90) J.Rieber, A. Huber, I. Erhard, S. Mueller, M. Schweyer, A. Koenig, T.M. Schiele, K. Theisen, U. Siebert, S.O. Schoenberg, M. Reiser and V.Klauss. Cardiac magnetic resonance perfusion imaging for the functional assessment of coronary artery disease: a comparison with coronary angiography and fractional flow reserve. *Eur Heart J* 27:1465-1471, 2006
- (91) H. Sakuma, N. Suzawa, Y. Ichikawa, K. Makino, T. Hirano, K. Kitagawa, and K. Takeda. Diagnostic accuracy of stress first-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MRI compared with stress myocardial perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 185:95-102, 2005
- (92) S. Sans, H. Kesteloot and D. Kromhout. Task force report: The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe, Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 18:1231-1248, 1997
- (93) M. Schwaiger. Myocardial perfusion imaging with PET. *J Nucl Med* 35:693-698, 1994
- (94) J. Schwitter, D. Nanz, S. Kneifel, K. Bertschinger, M.Buchi, P.R. Knusel, B. Marincek, T.F. Luscher, and G.K. von Schulthess. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 103:2230-2235, 2001

- (95) U.Sechtem, P.Theissen, and F.M. Baer. Magnetresonanztomographie in der klinischen Kardiologie. *Z Kardiol* 89,67-73, 2000
- (96) R.C. Semelka, E. Tomei, S. Wagner, J. Mayo, C. Kondo, J. Suzuki, G.R. Caputo and C.B. Higgins. Normal left ventricular dimensions and function: interstudy reproducibility of measurements with cine MR imaging. *Radiology* 174:763-768, 1990
- (97) P.R. Sensky, N.M. Hudson, R.P. Keal, N.J. Samani and G.R. Cherryman. Interpreting Regional Myocardial Magnetic resonance imaging data: a new method for collation with angiographic findings in Patients with coronary artery disease. *Clinical Radiology* 57:498-501, 2002
- (98) O.P. Simonetti, R.J. Kim, D.S. Fieno, H.B. Hillenbrand, E. Wu, J.M. Bundy, J.P. Finn and R.M. Judd. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 218:215-23,2001
- (99) A.J. Solomon and B.J. Gersh. Management of cronic stable angina: medical therapy, percutaneous transluminal coronary angioplasty, and coronary artery bypass graft surgery. Lessons from randomized trials. *Ann Intern Med* 128:216-223, 1998
- (100) Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung Nr. 385 vom 21.09.2007: Herz-/Kreislaufferkrankungen weiterhin häufigste Todesursache. Internet:[http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2007/09/PD07\\_\\_385\\_\\_232,templateId=renderPrint.psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2007/09/PD07__385__232,templateId=renderPrint.psml)
- (101) B. Takase, M. Nagata, T. Kihara, A. Kameyawa, K. Noya, T. Matsui, F. Ohsuzu, M. Ishihara and A. Kurita. Whole-heart dipyridamole stress first-pass myocardial perfusion MRI for the detection of coronary artery disease. *Jpn Heart J* 45:475-86, 2004
- (102) M. Taskiran, T. Fritz-Hansen, V. Rasmussen, H.B. Larsson and J. Hilsted. Decreased myocardial perfusion reserve in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 51:3306-10, 2002
- (103) C.Y. Tong, F.S. Prato, G. Wisenberg, T.Y. Lee, E. Carroll, D. Sandler, J. Wills, D. Drost. Measurement of the extraction efficiency and distribution volume for Gd-DTPA in normal and diseased canine myocardium. *Magn Reson Med* 30:337-46, 1993
- (104) M.F. Tweedle. Physicochemical properties of gadoteridol and other magnetic resonance contrast agents. *Invest Radiol* 27 (Suppl 1):S2-6, 1992
- (105) S.R. Underwood, C. Anagnostopoulos, M. Cerqueira, P.J. Ell, E.J. Flint, M. Harbinson, A.D. Kelion, A. Al-Mohammad, E.M. Prvulovich, L.J. Shaw, A.C. Tweddel; British Cardiac Society; British Nuclear Cardiology Society;

British Nuclear Medicine Society; Royal College of Physicians of London; Royal College of Radiologists. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. Abstract. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 31:261-91, 2004

- (106) N.G. Uren, J.A. Melin, B. de Bruyne, W. Wijns, T. Baudhuin and P.G. Camici. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med* 330:1782-1788, 1994
- (107) W. Utz, T. Niendorf, R. Wassmuth, D. Messroghli, R. Dietz and J. Schulz-Menger. Contrast-dose relation in first-pass myocardial MR perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging*. 25:1131-5, 2007
- (108) W. Utz, A. Greiser, T. Niendorf, R. Dietz and J. Schulz-Menger. Single- or dual-bolus approach for the assessment of myocardial perfusion reserve in quantitative MR perfusion imaging. *Magn Reson Med*. 59:1373-7, 2008
- (109) R.A. Vogel. Assessing stenosis significance by coronary arteriography: are the best variables good enough? *J Am Coll Cardiol* 12:692-3, 1988
- (110) A. Wagner, H. Mahrholdt, T.A. Holly, M.D. Elliott, M. Regenfus, M. Parker, F.J. Klocke, R.O. Bonow, R.J. Kim and R.M. Judd. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 361:374-379, 2003
- (111) L. Wang, M. Jerosch-Herold, D.R. Jacobs Jr, E. Shahar and A.R. Folsom. Coronary risk factors and myocardial perfusion in asymptomatic adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 47:565-72, 2006
- (112) S. Watkins, K.G. Oldroyd and S. Frohwein. Magnetic resonance myocardial perfusion imaging: A new era in the detection of reversible myocardial ischaemia. *Heart* 93:7-10, 2007
- (113) M.F. Wendland, M. Saeed, K.K. Yu, T.P. Roberts, K. Lauerma, N. Derugin, J. Varadarajan, A.D. Watson and C.B. Higgins. Inversion recovery EPI of bolus transit in rat myocardium using intravascular and extravascular gadolinium-based MR contrast media: dose effects on peak signal enhancement. *Magn Reson Med*. 32:319-29, 1994
- (114) N. Wilke, M. Jerosch-Herold, Y. Wang, Y. Huang, B.V. Christensen, A.E. Stillman, K. Ugurbil, K. McDonald and R.F. Wilson. Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, qualitative, first-pass MR imaging. *Radiology* 204:373-384, 1997
- (115) R.F. Wilson, D.E. Laughlin, P.H. Ackell, W.M. Chilian, M.D. Hoidal, C.J. Hartley, M.L. Armstrong, M.L. Marcus and C.W. White. Transluminal,

subselective measurement of coronary artery blood flow velocity and vasodilator reserve in man. *Circulation* 72:82-92, 1985

- (116) R.F. Wilson, M.L. Marcus and C.W. White. Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation* 75:723-32, 1987
- (117) R.F. Wilson, K. Wyche, B.V. Christensen, S. Zimmer and D.D. Laxson. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 82:1595-606, 1990
- (118) S.D. Wolff, J. Schwitter, R. Coulden, M.G. Friedrich, D.a. Bluemke, R.W. Biederman, E.T. Martin, A.J. Lansky, f. Kashanian, T.K. Foo, P.E. Licato, and C.R. Comeau. Myocardial first pass perfusion magnetic resonance imaging: A multicenter dose ranging study. *Circulation* 110:732-737, 2004
- (119) P.C. Yang, A.B. Kerr, A.C. Liu, D.H. Liang, C. Hardy, C.H. Meyer, A. Macovski, J.M. Pauly and B.S. Hu. New real-time interactive cardiac magnetic resonance imaging system complements echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 32:2049-2056, 1998
- (120) S.M. Zaacks, A. Ali, J.E. Parrillo and J.T. Barron. How well does radionuclide dipyridamole stress testing detect three-vessel coronary artery disease and ischemia in the region supplied by the most stenotic vessel? *Clin Nucl Med.* 24:35-41, 1999.
- (121) A.M. Zeiher, H. Drexler, H. Wollschläger and H. Just. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 84:1984-92, 1991

## 2. Abkürzungsverzeichnis

### 2.1 Allgemeine Abkürzungen

AHA	American Heart Association
AIF	arterielle Inputfunktion
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BMI	Body Mass Index
DSE	Dobutamin- Stressechokardiographie
DSMR	Dobutamin-Stress-MRT
EKG	Elektrokardiogramm
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylenetriaminpentaessigsäure
FISP	Fast Imaging with Steady state Precession
FLASH	fast low angle shot
FoV	Field of view (Gesichtsfeld)
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LAD	Ramus interventricularis anterior
LCX	Ramus circumflexus
LE	Late Enhancement
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PET	Positronenemissionstomographie
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
RCA	Rechte Koronararterie
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of interest
SI	Signalintensität
SPECT	Single photon emission computed tomography
SSFP	steady state free precession

## Anhang

Stress-MRT	Belastungs-Magnetresonanztomographie
Stress-only	ausschließliche Beurteilung der Belastungsaufnahmen
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
TTP	Time to peak (Zeit vom Beginn der Kontrastierung bis zur maximalen Signalintensität)

### 2.2 Parameter der semiquantitativen Auswertung:

Slope	Anstieg der Signalintensitäts-Zeit-Kurve
Slope <sub>Ruhe</sub>	Signalanstieg in Ruhe
Slope <sub>Stress</sub>	Signalanstieg unter Belastung
Slope <sub>LV</sub>	Signalanstieg im linken Ventrikel
Slope <sub>LV<sub>Ruhe</sub></sub>	Signalanstieg im linken Ventrikel in Ruhe
Slope <sub>LV<sub>Stress</sub></sub>	Signalanstieg im linken Ventrikel unter Belastung
Slope <sub>rel</sub>	Relativer niedrigster Signalanstieg eines Patienten unter Belastung
medianSlope <sub>Stress</sub>	Median der Slopes unter Belastung eines Patienten
minSlope	Niedrigster Signalanstieg eines Patienten
minSlope <sub>Ruhe</sub>	Niedrigster Signalanstieg eines Patienten in Ruhe
minSlope <sub>Stress</sub>	Niedrigster Signalanstieg eines Patienten unter Belastung
MPRI	Myokardialer Perfusionsreserveindex
MPRI <sub>AIF</sub>	Myokardialer Perfusionsreserveindex mit Korrektur an der arteriellen Inputfunktion
MPRI <sub>ohneAIF</sub>	Myokardialer Perfusionsreserveindex ohne Korrektur an der arteriellen Inputfunktion
minMPRI	Niedrigster MPRI eines Patienten
minMPRI <sub>AIF</sub>	Niedrigster MPRI mit Korrektur an der arteriellen Inputfunktion eines Patienten
minMPRI <sub>ohneAIF</sub>	Niedrigster MPRI ohne Korrektur an der arteriellen Inputfunktion eines Patienten



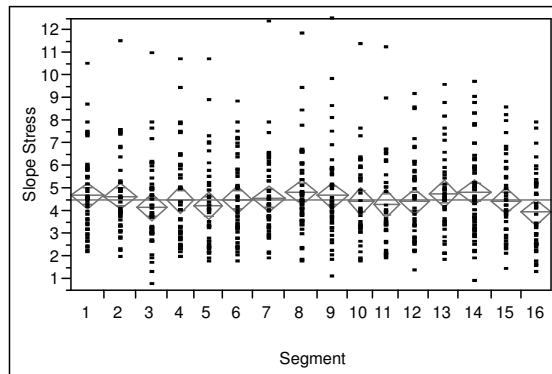
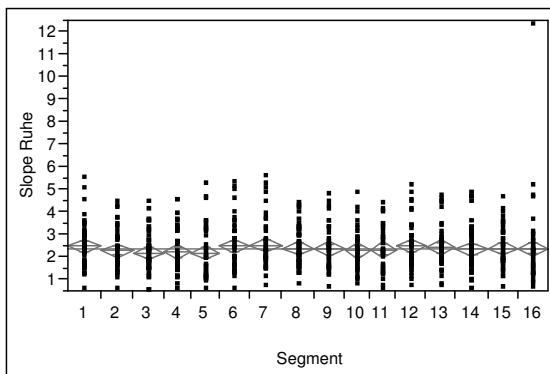
**3. Tabellen und Abbildungen**

	Ruhe	Belastung	Anstieg
HF [bpm]	60,65 +/- 8,37	79,16 +/- 10,92	18,51 +/- 7,42
RR sys* [mm Hg]	138,90 +/- 16,45	137,50 +/- 17,16	-0,90 +/- 12,64
RR dia* [mm Hg]	73,46 +/- 9,20	73,20 +/- 10,77	-0,25 +/- 8,68

*Tabelle 9: Hämodynamische Wirkung der Adenosinbelastung (\* Daten nur bei 24 Patienten erfasst): Mittelwert und Standardabweichung der Herzfrequenz (HF) in Schlägen pro Minute (bpm) und des systolischen (sys) und diastolischen (dia) Blutdrucks (RR) in mm Hg.*

	Richtig positiv	Richtig negativ	Falsch positiv	Falsch negativ
visuell nach Ausschluss LE	26	10	2	11
visuell ohne Ausschluss LE	33	8	3	5

*Tabelle 10: Vierfeldertafel für die visuelle Auswertung .Mit Ausschluss LE haben 37 Patienten Stenosen, 12 haben keine Stenosen. Ohne Ausschluss LE gibt es insgesamt 38 Patienten mit, 11 ohne Stenosen. Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten*



## Anhang

Abbildung 17: Slopes der einzelnen Segmente in Ruhe und unter Belastung (Stress). Die Mittellinien der Rauten stehen für den Mittelwert der jeweiligen Gruppe; innerhalb der Rauten befinden sich +/- 2 Standardabweichungen vom Mittelwert. Die Upslopes sind dank der Korrektur an der Baseline in allen Segmenten ungefähr auf dem gleichen Niveau.

	Richtig positiv	Richtig negativ	Falsch positiv	Falsch negativ
MPRI <sub>AIF</sub>				
Schwellenwert:0,743 <sup>1)</sup>	28	5	7	9
Schwellenwert:0,516 <sup>2)</sup>	10	10	2	27
Schwellenwert:0,736 <sup>3)</sup>	26	5	7	11
MPRI <sub>ohneAIF</sub>				
Schwellenwert:0,840 <sup>1)</sup>	4	11	1	33
Schwellenwert:0,854 <sup>2)</sup>	4	10	2	33
Schwellenwert:1,550 <sup>3)</sup>	26	2	10	11
Stress-only (Slope <sub>rel</sub> )				
Schwellenwert:0,542 <sup>1)</sup>	7	12	0	30
Schwellenwert:0,618 <sup>2)</sup>	10	10	2	27
Schwellenwert:0,739 <sup>3)</sup>	26	4	8	11

Tabelle 11: Vierfeldertafel der verschiedenen Tests für den ganzen Patienten. Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten. 37 Patienten hatten Stenosen, 12 nicht.

	Stenose	Keine Stenose	Richtig positiv	Richtig negativ	Falsch positiv	Falsch negativ
visuell						
LAD	16	33	8	30	3	8
RCA	15	32	7	24	8	8

## Anhang

LCX	19	28	7	22	6	12
MPRI <sub>AIF</sub>						
LAD	16	33	8	20	13	8
RCA	15	32	8	22	10	7
LCX	19	28	13	12	16	6

*Tabelle 12: Vierfeldertafel der stromgebietbezogenen Auswertung für visuell nach Ausschluss LE und für die Auswertung mittels MPRI<sub>AIF</sub> bei Schwellenwert 0,743. Angegeben ist jeweils die Anzahl der Stromgebiete.*

	Anzahl gesamt	richtig klassifiziert	falsch klassifiziert	Genauig- keit (%)	p-Wert
Bildqualität gut	26	22	4	84	0,1038
Bildqualität schlecht	23	14	9	61	0,1038
Keine arterielle Hypertonie	14	12	2	86	0,2969
Arterielle Hypertonie	35	24	11	69	0,2969
Kein Diabetes	40	28	12	70	0,4119
Diabetes	9	8	1	89	0,4119
Eingefäßkrankheit	28	20	8	71	1,0000
Zwei-und Dreigefäßkrankheit	9	6	3	67	1,0000

## Anhang

Keine Intervention vor MRT	19	15	4	79	0,7408
Intervention vor MRT	30	21	9	70	0,7408
Kein Infarkt vorhanden	23	17	6	74	1,0000
Infarkt vorhanden	26	19	7	73	1,0000

*Tabelle 13: Subgruppenanalyse der visuellen Auswertung. Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten. Gesamtzahl: 49 Patienten, insgesamt 13 falsch klassifiziert, 36 richtig klassifiziert. Ausnahme: Subgruppe x-Gefäß-KHK: Gesamtzahl 37 Patienten, insgesamt 26 richtig, 11 falsch. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.*

#### **4. Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Prof. Dr. Stephan Miller, der mir mit seiner steten Unterstützung ermöglicht hat, diese Doktorarbeit durchzuführen.

Vielen Dank auch allen Mitgliedern der Kardio-MR-Arbeitsgruppe sowie allen beteiligten MTAs. Besonderer Dank geht an Dr. Achim Seeger für seine Unterstützung. Dank auch an Dr. Christina Dösch, Dr. Christof Burgstahler und Prof. Dr. Andreas May von der Kardiologie des Universitätsklinikums Tübingen. Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Frau PD Dr. Birgitt Schönfish herzlich bedanken.

Außerdem danke ich herzlich Christiane Bretschneider, Alexandra Schwegler, Christian Löffler und meinen Eltern, die mich während der gesamten Zeit unterstützt haben.

## 5. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name Melody Verena Sarah Rose Schöllkopf  
Geboren 16.01.1982 in Backnang

### Schulbildung

1988 bis 1992 Grundschule: Schillerschule Backnang  
1992 bis 2001 Max-Born-Gymnasium Backnang  
19.06.2001 Abitur

### Studium

2001 bis 2009 Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
05.09.2003 Ärztliche Vorprüfung  
08/2004 bis 05/ 2005 Zwei Semester Medizinstudium als Austauschstudentin an der University of Oulu, Finnland  
08/2007 bis 07/2008 Praktisches Jahr:  
Innere Medizin und Pädiatrie am Krankenhaus Böblingen  
Kardiologie an der Bristol Royal Infirmary, England  
Chirurgie am Spital Freiburg, Standort Tafers, Schweiz,  
Lehrkrankenhaus der Universität Bern  
20.05.2009 Staatsexamen Medizin