

Aus der Klinik und Poliklinik für Kardiologie/Angiologie des
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. T. Meinertz

**Evaluation der Wertigkeit der kontrastmittelgestützten Magnet-
resonanztomographie zur Erkennung von relevanten Koronar-
arterienstenosen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Anne Katrin Schofer
aus Hamburg

Hamburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 22.12.2006

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r: Prof. Dr. Th. Meinertz

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. G. Adam

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. G. Lund

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	3
2	Einleitung	5
2.1	Einführung in die Thematik.....	5
2.1.1	Pathophysiologie der myokardialen Perfusion	5
2.1.2	Koronarangiographie.....	6
2.1.3	Intrakoronare Flussmessung mittels Doppler-Draht (DM)	6
2.1.4	Vergleich der intrakoronaren Flussmessung mit anderen Methoden	7
2.1.5	Kontrastmittelgestützte Perfusions-Magnetresonanztomographie	7
2.2	Ziele der Studie	8
3	Material und Methoden	10
3.1	Physikalische Grundlagen der MRT	10
3.2	Die kardiale MRT	13
3.3	MRT-Bildgebung	14
3.3.1	Bildkontrast	14
3.3.2	Räumliche Zuordnung des MRT-Signals	17
3.3.3	MRT-Kontrastmittel	18
3.3.4	Strahlenbelastung und Kontraindikationen der MRT	18
3.3.5	First-Pass-Perfusion-MRT (FPP-MRT)	19
3.4	Prinzip der intrakoronaren Flussmessung mittels Doppler- Draht	19
3.5	Studienprotokoll.....	20
3.5.1	MRT -Untersuchung.....	21
3.5.2	Intrakoronare Flussmessung mittels Doppler-Draht und quantitative Koronarangiographie.....	22
3.5.3	Auswertung der MRT-Bilder.....	23
3.6	Statistik.....	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Demographische Daten der untersuchten Patienten.....	27
4.2.	Hämodynamische Daten der Patienten während der Untersuchungen	29
4.3	Ergebnisse der quantitativen Koronarangiographie.....	30
4.4	Ergebnisse der kontrastmittelgestützten Magnetresonanztomographie	31
4.5	Ergebnisse intrakoronaren Flussmessung mittels Doppler-Draht	33

4.6	Beziehung zwischen koronarer Flussreserve und den angiographisch ermittelten Koronarstenosen	33
4.7	Beziehung zwischen myokardialem Perfusionsreserveindex und angiographisch ermittelten Koronarstenosen	37
4.8	Beziehung zwischen myokardialem Perfusionsreserveindex und intrakoronarer Flussmessung mittels Doppler-Draht.....	40
4.9	ROC-Analyse des MPRI.....	43
5	Diskussion	44
6	Zusammenfassung.....	52
7	Literaturverzeichnis	53
8	Danksagung.....	58
9	Lebenslauf	59
10	Eidesstattliche Versicherung.....	61

2 Einleitung

2.1 Einführung in die Thematik

Die koronare Herzkrankheit (KHK), gekennzeichnet durch die arteriosklerotische Lumeneinengung von Herzkranzgefäßen, stellt eine häufige Todesursache in der westlichen Welt dar. Die Angina pectoris ist in der Regel die klinische Erstmanifestation der KHK. Bei der stabilen Angina pectoris liegt eine hämodynamisch relevante Verengung (Stenose) wenigstens eines Herzkranzgefäßes vor, deren Folge eine manifeste Koronarinsuffizienz ist.

2.1.1 Pathophysiologie der myokardialen Perfusion

Die myokardiale Sauerstoffextraktion aus dem Blut beträgt bereits in Ruhe ca. 80%. Aus diesem Grund lässt sich ein erhöhter myokardialer Sauerstoffbedarf nicht durch Erhöhung der Sauerstoffextraktion, sondern nur durch eine Steigerung der Myokardperfusion decken. Die mögliche Steigerung der Myokardperfusion wird als koronare Flussreserve (KFR) bezeichnet. Sie wird als das Verhältnis von maximaler Perfusion zu basaler Perfusion bezeichnet und liegt normalerweise bei 2 bis 5 (Wilson et al). Im Ruhezustand ist die Myokardperfusion selbst bei Vorliegen von 70 bis 90%igen Stenosen meist ausreichend. Solche Stenosen lassen sich demnach durch Perfusionsmessungen in Ruhe nicht aufdecken. Bei Belastung durch pharmakologische Vasodilatation oder durch körperliche Bewegung induziert, erhöht sich die Kontraktionskraft des Myokards. Damit geht ein erhöhter Sauerstoffbedarf einher, der, wie oben erwähnt, nur durch eine Steigerung der Perfusion gedeckt werden kann. Bei Vorliegen hämodynamisch relevanter Koronararterienstenosen nimmt die koronare Flussreserve niedrigere oder negative Werte an, ist also eingeschränkt. Damit reicht die Steigerung der Myokardperfusion in dem Areal distal der Stenose nicht aus, um eine suffiziente myokardiale Sauerstoffversorgung zu gewährleisten. Es entsteht ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot mit der Folge einer Gewebehypoxie in dem betroffenen Areal. Es wird folgende so genannte Ischämiekaskade ausgelöst:

Zuerst ist die Hypoperfusion auf die subendokardialen Anteile beschränkt, bei weiterer Reduktion des myokardialen Blutflusses dehnt sie sich nach transmural aus. Erst dann treten diastolische, später systolische Wandbewegungsstörungen auf, die mittels Stress-Echokardiographie oder Stress-MRT aufgedeckt werden können. Ihnen folgen elektrokardiographische Veränderungen, erst am Ende der Kaskade kommt es zu Angina pectoris-Symptomen.

Da die myokardiale Hypoperfusion, insbesondere die der subendokardialen Abschnitte, an erster Stelle der Ischämiekaskade steht, kommt ihrer Erkennung durch klinische Tests eine besondere Bedeutung zu.

2.1.2 Koronarangiographie

Der Goldstandard zur Diagnostik der KHK ist die Koronarangiographie. Sie erlaubt eine Beurteilung von Lokalisation und Schweregrad einer Koronarstenose. Die Koronarangiographie stellt eine zuverlässige, jedoch invasive und strahlenbelastende Methode mit entsprechenden Risiken und Unbequemlichkeiten für den Patienten dar. Als hämodynamisch relevant werden Stenosen $\geq 75\%$ angesehen, als fraglich hämodynamisch relevant Stenosen mit einem Schweregrad zwischen 50 und 75%. Gerade bei fraglichen Stenosen muss berücksichtigt werden, dass die Koronarangiographie eine morphologische Diagnose erlaubt, von der nicht auf die funktionelle Auswirkung auf das Myokard direkt geschlossen werden kann.

2.1.3 Intrakoronare Flussmessung mittels Doppler-Draht (DM)

Bei Unsicherheiten in der angiographischen Beurteilung der hämodynamischen Relevanz einer Stenose kann die koronare Flussreserve invasiv bestimmt werden. Hierzu wird ein spezieller Doppler-Draht intrakoronar eingebracht bis seine Spitze distal der Stenose liegt. Anschließend wird darüber der koronare Blutfluss jenseits der Stenose vor und nach medikamentöser Dilatation der Koronargefäße gemessen und die koronare Flussreserve bestimmt. Die dopplersonographische Messung der koronaren Flussreserve erlaubt eine Aussage über den funktionellen Status der myokardialen Perfusion, die unabhängig davon ist, ob einer Störung der Perfusion eine epikardiale Koronarstenose oder eine mikrovaskuläre Obstruktion zugrunde

liegt. Wilson et al. konnten zeigen, dass eine Reduktion der koronaren Flussreserve mit der Abnahme des Durchmessers und der Fläche einer Koronarstenose korreliert (Wilson et al., 1987).

2.1.4 Vergleich der intrakoronaren Flussmessung mit anderen Methoden

Sensitivität und Spezifität der dopplersonographisch bestimmten KFR in Arealen reversibel eingeschränkter myokardialer Perfusion liegen im Vergleich zur SPECT zwischen 76% und 95% (Joye et al., 1994). Darüber hinaus konnte eine lineare Korrelation zwischen der dopplersonographisch ermittelten KFR und der myokardialen Perfusionsreserve, bestimmt mittels PET, gezeigt werden (Miller et al., 1996). Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine KFR von 2,0 und weniger eine zuverlässige Aussage über eine eingeschränkte myokardiale Flussreserve erlaubt (Porenta et al., 2000; Chamuleau et al., 2001). Diese Methode ist jedoch invasiv und daher mit dem Risiko und der Strahlenbelastung einer Herzkatheruntersuchung verbunden.

Die SPECT ist aufgrund von Generierung, Speicherung und Applikation von radioaktiv markierten Substanzen nur in spezialisierten Zentren möglich und ebenfalls mit einer Strahlenbelastung verbunden. Weitere Nachteile der Szintigraphie sind die geringe räumliche Auflösung sowie das Auftreten von abschwächenden Artefakten, welches überwiegend bei Frauen und fettleibigen Patienten zu beobachten ist (Schwaiger et al., 1994).

2.1.5 Kontrastmittelgestützte Perfusions-Magnetresonanztomographie

Aus diesen Gründen ist die Entwicklung alternativer nicht-invasiver, nicht strahlenbelastender Untersuchungsmethoden wünschenswert, deren diagnostische Wertigkeit der einer invasiven Flussmessung oder einer Koronarangiographie gleichkommt.

Die kontrastmittelgestützte Perfusions-Magnetresonanztomographie (KM-MRT) ist eine nicht-invasive Methode zur Beurteilung der myokardialen Perfusion.

Durch die Einführung schneller Gradientensysteme und die Entwicklung ultraschneller Sequenzen konnten in den letzten Jahren die Bildakquisitionszeiten

der Magnetresonanztomographie deutlich verkürzt und die räumliche Auflösung erhöht werden (Al-Saadi et al., 2004).

Frühere Studien des „first pass“ von Kontrastmittel durch das Myokard haben gezeigt, dass eine semiquantitative Messung der myokardialen Perfusion im Tierexperiment (Miller et al., 1989; Schaefer et al., 1991), an gesunden Personen (Atkinson et al., 1990) und an Patienten mit KHK (Matheijssen et al., 1996; Lauerma et al., 1997; Bremerich et al., 1997; Cullen et al., 1999; Penzkofer et al., 1999; Schwitter et al., 2001; Nagel et al., 2003; Eichenberger et al., 1994; Keijer et al., 2000; Klein et al., 1993) möglich ist.

2.1.6 Vergleich der kontrastmittelgestützten Perfusions-Magnetresonanztomographie mit anderen Methoden

Vergleiche von KM-MRT mit SPECT (Matheijssen et al., 1996; Keijer et al., 2000; Klein et al., 1993; Lauerma et al., 1997) und PET (Bremerich et al., 1997; Schwitter et al., 2001) zeigten eine Sensitivität von 65%-91% und eine Spezifität von 76%-97% für die Detektion von reversiblen myokardialen Ischämien.

Es fand sich eine enge negative Korrelation zwischen dem Schweregrad einer Koronarstenose und einem durch KM-MRT bestimmten Index der myokardialen Perfusion (Cullen et al., 1999). Beim Vergleich der quantitativen Koronarangiographie mit der KM-MRT für die Erkennung von Koronarstenosen $\geq 75\%$ zeigte sich eine Sensitivität von 88%-90% und eine Spezifität von 83%-90% (Al-Saadi et al., 2000; Nagel et al., 2003) und für die Detektion von Koronarstenosen $> 50\%$ eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 62% (Paetsch et al., 2004). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass das KM-MRT bei der Interpretation der SPECT insbesondere bei inferioren myokardialen Signalabschwächungen helfen kann. Dabei ist das KM-MRT in der Lage, zwischen Artefakten, Ischämie und Infarkt zu unterscheiden (Mc Crohon et al., 2005)

2.2 Ziele der Studie

Ziel dieser Studie war die Evaluation der Wertigkeit des KM-MRT zur Erkennung von relevanten Koronararterienstenosen im Vergleich zur quantitativen Koronarangiographie einerseits und von reversiblen myokardialen

Perfusionsdefekten im Vergleich zur intrakoronaren Flussmessung mittels Doppler-Draht andererseits bei Patienten mit klinischem Verdacht auf hämodynamisch relevanten Koronarstenosen.

Darüber hinaus sollte ein Grenzwert für den mittels KM-MRT ermittelten myokardialen Perfusionsindex als Prädiktor für eine eingeschränkte koronare Flussreserve ($KFR < 2$) bestimmt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Physikalische Grundlagen der MRT

Für die Bildgebung der MRT macht man sich Eigenschaften des Kerns von Wasserstoffatomen (^1H) zu Nutzen. Das Wasserstoffatom besteht aus einem einzelnen, positiv geladenen Teilchen, dem Proton. Dieses wird von einem Elektron umkreist.

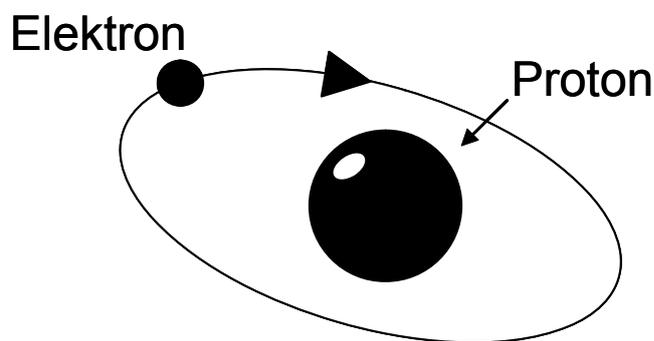


Abbildung 1: Darstellung eines Wasserstoffatoms: Das Elektron umkreist auf der Hülle das Proton.

Als Elementarteilchen besitzt das Proton die Eigenschaft des „Spins“, d.h., es dreht sich einem Kreisel ähnlich um sich selber. Als rotierende Masse besitzt es einen Drehimpuls und ist bestrebt, die räumliche Lage der Rotationsachse beizubehalten. Daneben besitzt das Proton eine elektrische Ladung und weist daher ein magnetisches Moment auf. Es wird von Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen beeinflusst.

Bei der MRT-Untersuchung macht man sich diese magnetische Eigenschaft des Protons wie folgt zunutze: In dem MRT-Gerät herrscht ein konstantes Magnetfeld, das in der auf dem Patienten liegenden Spule eine Spannung induziert. Die Stärke des Magnetfeldes kann durch externe computergesteuerte Regulierung beeinflusst werden.

Wird ein Spin in ein starkes Magnetfeld versetzt, so versucht dieses, die Spins entlang des Feldes auszurichten. Die Spins reagieren auf diese Änderung der Rotationsachse mit einer Ausweichbewegung, der Präzessionsbewegung. Die Präzessionsbewegung erfolgt mit einer bestimmten Frequenz, der Larmorfrequenz

(Resonanzfrequenz). Sie hängt von der Stärke des angebrachten Magnetfeldes (B_0) und vom gyromagnetischen Faktor des Kerns selbst ab, der wiederum u.a. vom Aufbau des Kerns abhängt. Das Spinsystem kommt nun in einen stabilen Zustand. Es baut sich eine Längsmagnetisierung M_z in der Z-Richtung auf, da sich die Magnetvektoren der einzelnen Spins addieren.

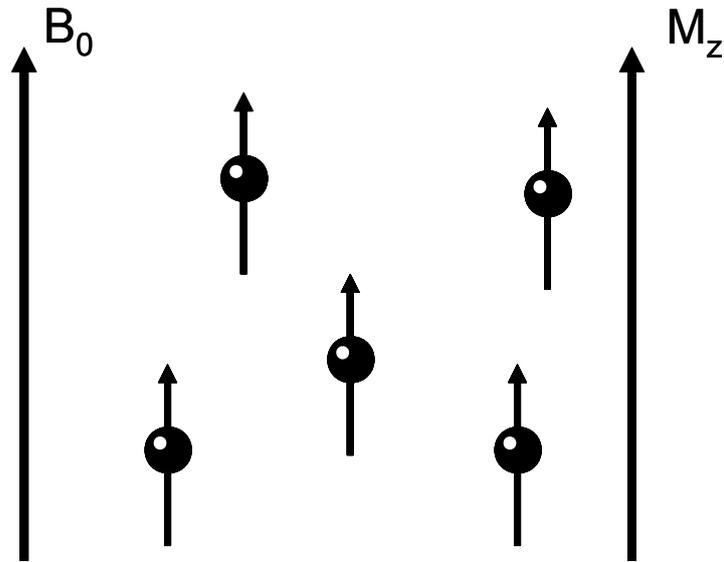


Abbildung 2: Aufbau der Längsmagnetisierung M_z in Z-Richtung des Magnetfeldes B_0 .

In dieses stabile Spinsystem kann nun mit einer elektromagnetischen Welle wieder Energie gebracht werden. Die Energie wird in einem starken Radiosender erzeugt und mit einer Antennenspule auf das Untersuchungsobjekt gestrahlt. Die Frequenz dieser Energie entspricht der Larmorfrequenz. Durch die Energiezufuhr wird das Spinsystem angeregt und die Spins kippen zusammen mit der Längsmagnetisierung immer stärker aus der Z-Richtung heraus.

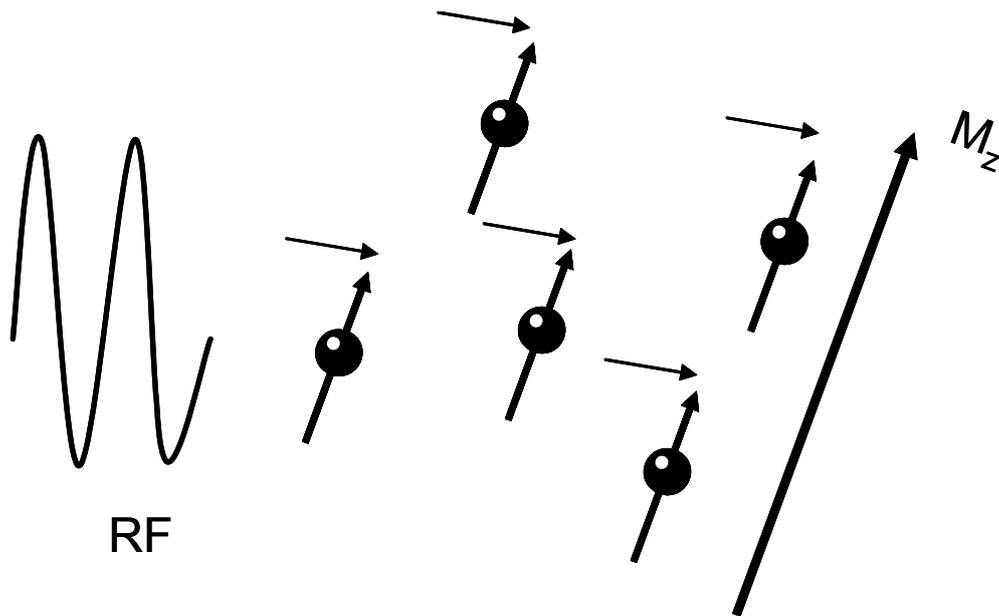


Abbildung 3: Durch Energiezufuhr durch einen Hochfrequenzimpuls (RF-Impuls) kippen die Spins und mit ihnen die Längsmagnetisierung M_z immer mehr aus der Z-Richtung heraus. Das Spin-System wird angeregt.

Durch einen Hochfrequenzimpuls kann eine Auslenkung um genau 90° erreicht werden. Dadurch werden alle Spins in die XY-Ebene umgeklappt. Das Zurückklappen der Spins in die Z-Richtung, hervorgerufen durch das Magnetfeld, erfolgt unter Energieabgabe. Hierdurch wird in der Empfangsspule eine Wechselspannung induziert, deren Frequenz gleich der Larmorfrequenz ist: das MRT-Signal. Für die Bildgebung wird es mit empfindlichen Verstärkern und Computern weiterverarbeitet.

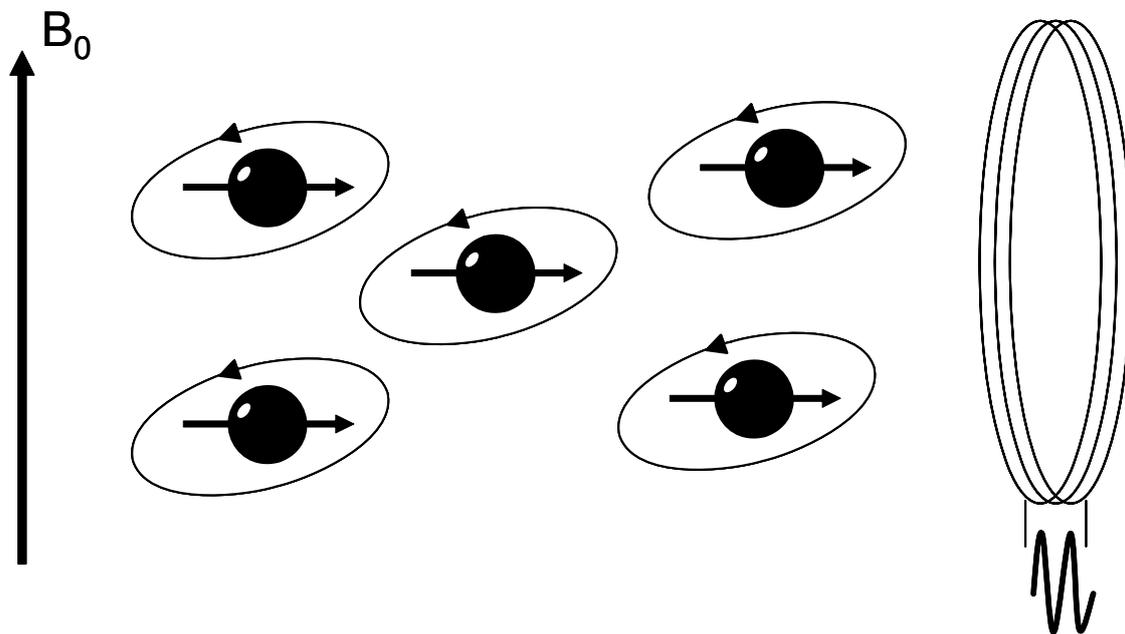


Abbildung 4: Mit einem Hochfrequenzimpuls wird eine Auslenkung der Spins um genau 90° erreicht. Die Spins werden in die XY-Ebene umgeklappt. Das Zurückklappen der Spins in die Z-Richtung, hervorgerufen durch das Magnetfeld, erfolgt unter Energieabgabe. Hierdurch wird in der Empfangsspule eine Wechselspannung induziert, deren Frequenz gleich der Larmorfrequenz ist: das MRT-Signal.

3.2 Die kardiale MRT

Aufgrund der Bewegung des Herzens stellt die kardiale MRT-Untersuchung besondere Anforderungen an Geräte und Untersucher. Zur Minimierung der Bewegungsartefakte durch die Herzaktion wird hierbei eine EKG-getriggerte Datenakquisition durchgeführt. Als Datenakquisitionsfenster dient hierzu das RR-Intervall, welches in seiner Länge von der Herzfrequenz (HF) abhängig ist ($60.000\text{ms}/\text{HF} = \text{RR-Intervall in msec}$). Dadurch gelingt eine Abstimmung der Bildsequenzen auf die unterschiedlichen Phasen des Herzzyklus.

Bei Funktionsuntersuchungen mit der Darstellung mehrerer Herzphasen einer Schichtposition wird die zeitliche Auflösung bedeutsam. Die Anzahl der möglichen Herzphasen hängt hierbei vom RR-Intervall und der Repetitionszeit TR ab und wird errechnet nach der Formel: $\text{RR-Intervall (msec)} / \text{TR (msec)}$.

Mit der R-Zacke beginnend können durchschnittlich 15 Phasenbilder eines Herzzyklus abgebildet werden. Zur vollständigen Datenakquisition sind mehrere Herzschläge notwendig, da innerhalb eines einzelnen RR-Intervalls jeweils nur ein Teil der Bildinformation eines jeden Phasenbildes gewonnen werden kann (Mehrphasentechnik).

Eine visuelle Darstellung der dynamischen Herzaktion wird durch ein Zusammenstellen der Phasenbilder in einer Filmschleife (Cine-Mode) ermöglicht. Atemartefakte lassen sich durch atemgehaltene Bildakquisition vermindern.

3.3 MRT-Bildgebung

Die MRT-Bildgebung spielt bei der Analyse der MRT-Untersuchungsergebnisse eine wichtige Rolle. Ihre Aussagekraft ist jedoch durch unterschiedliche Kontrastierung des zu untersuchenden Gewebes, die räumliche Zuordnung des vom Patienten ausgehenden MRT-Signals sowie von Signalintensitätsdifferenzen beeinflussbar.

3.3.1 Bildkontrast

Folgende Parameter eines Gewebes bestimmen die Helligkeit im MR-Bild und damit den Bildkontrast:

- Die Protonendichte

Sie beschreibt die Anzahl anregbarer Spins pro Volumenzeiteinheit, also das Maximum an Signal, das ein Gewebe abgeben kann.

- Die T1-Zeit

Mit der Zeit kippen die angeregten Spins entlang des äußeren Magnetfeldes zurück in die Z-Richtung. Die transversale Magnetisierung nimmt ab und damit wird auch das MRT-Signal immer kleiner. Gleichzeitig baut sich die Längsmagnetisierung MZ langsam wieder auf. Dies wird als longitudinale Relaxation bezeichnet. Hierbei wird Energie an die Umgebung abgegeben. Die Zeitkonstante dieses Vorgangs ist die T1-Zeit. Sie ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes sowie der inneren Bewegung der Teilchen.

Die T1-Zeit eines Gewebes bestimmt somit, wie schnell die Spins wieder anregbar sind, und beeinflusst dadurch indirekt die Signalintensität.

- Die T2-Zeit

Wie bei der T1-Zeit kommt es auch hier zu einem Verlust der transversalen Magnetisierung, hier als transversale Relaxation bezeichnet. Ursächlich ist hierbei jedoch die Dephasierung der Spins: innerhalb der XY- Ebene laufen einige Spins anderen zeitlich etwas voraus bzw. hinterher, während sie eine Drehbewegung vollziehen (Spin-Spin-Wechselwirkung). Die Magnetvektoren der Spins heben sich dabei gegenseitig auf und geraten „außer Phase“.

Im Gegensatz zur T1-Zeit findet hier keine Energieabgabe an die Umgebung statt, da der Energieaustausch der Spins untereinander vollzogen wird. Diese Spin-Spin-Wechselwirkung besitzt die Zeitkonstante T2. Sie ist von der Stärke des Magnetfeldes unabhängig.

Einfluss der Repetitionszeit TR

Die Repetitionszeit ist die Zeit, die zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen derselben Schicht verstreicht. Sie kann extern modifiziert werden und beeinflusst entscheidend den T1-Kontrast. Wird die Repetitionszeit kurz gewählt (< 600 ms) und hat ein Gewebe zudem ein kurzes T1, ergibt sich daraus eine schnelle Relaxation und nach einer erneuten Anregung viel Signal. Das Gewebe erscheint also hell.

Gewebe mit langem T1 haben hingegen noch wenig relaxiert und stellen nur wenig Längsmagnetisierung zur Verfügung. Das Gewebe erscheint demnach dunkel. Es enthält viel T1- Information und ist damit T1-gewichtet.

Wird die Repetitionszeit hingegen ausreichend lang gewählt (> 1500 ms), haben auch Gewebe mit langer T1-Zeit genügend Zeit zu relaxieren und sind in der Lage, viel Signal abzugeben.

Durch die Wahl der Repetitionszeit lässt sich also die T1-Gewichtung beeinflussen:

Kurzes TR → starke T1-Gewichtung

Langes TR → geringe T1-Gewichtung

Kurzes T1 → Gewebe erscheint hell

Langes T1 → Gewebe erscheint dunkel

In Tabelle 1 sind die Signalintensitäten verschiedener Gewebe in T1- und T2-gewichteten Bildern dargestellt.

Tabelle 1: Signalintensität ausgewählter Gewebe in T1- und T2-gewichteten Bildern

Gewebe	T1	T2
Wasser	dunkel	hell
Fett	hell	hell
Bindegewebe	dunkel	dunkel
Knochen	dunkel	dunkel
Muskel	dunkel	dunkel
Entzündung	dunkel	hell
Hämatom akut	dunkel	dunkel
Hämatom subakut	hell	hell

Einfluss der Echozeit TE

Die Echozeit TE ist die Zeitspanne, die nach der Anregung bis zur Messung des MRT-Signals vergeht. Sie bestimmt den Einfluss von T2 auf den Bildkontrast.

Wird die Echozeit kurz gewählt (< 30 ms), hat die T2-Relaxation erst begonnen und die Signalintensitätsunterschiede sind noch gering. Das Signal in den Geweben ist noch ausreichend vorhanden. Dementsprechend liegt eine geringe T2-Gewichtung vor.

Wird die Echozeit hingegen länger gewählt (>60 ms), so lassen sich die Unterschiede zwischen verschiedenen Geweben deutlich manifestieren: Gewebe mit kurzem T2 haben nun schon die meiste Signalintensität verloren und geben wenig

Signal ab, sie erscheinen im Bild also dunkel. Gewebe mit langem T2 weisen noch relativ viel Signal auf, sie erscheinen im Bild hell.

Durch die Wahl der Echozeit lässt sich also die T2-Gewichtung beeinflussen:

Kurzes TE → geringe T2-Gewichtung

Langes TE → starke T2-Gewichtung

Kurzes T2 → Gewebe erscheint dunkel

Langes T2 → Gewebe erscheint hell

3.3.2 Räumliche Zuordnung des MRT-Signals

Eine genaue räumliche Zuordnung des vom Patienten ausgehenden MRT-Signals muss vorhanden sein.

Um selektiv eine Schicht anzuregen, wird deshalb das Magnetfeld entlang der Z-Richtung inhomogen gemacht. Zu diesem Zweck dient eine zusätzliche Magnetspule, die das Magnetfeld am Kopfende des Patienten etwas verstärkt und am Fußende etwas abschwächt. Es wird also ein Gradient in Patientenrichtung entlang der Z-Richtung erzeugt. Es ergibt sich so eine fließende Änderung der Larmorfrequenzen entlang der Z-Richtung. Am Kopfende liegt nun eine höhere Frequenz vor als am Fußende, wobei jede Schicht eine eigene Frequenz besitzt. Auf diese Weise kann mit einer bestimmten Frequenz genau eine entsprechende Schicht angeregt werden, ohne dass der restliche Körper beeinflusst wird.

Nun muss eine Ortskodierung erfolgen. Dies geschieht mittels der Anregung eines Gradienten in Y-Richtung (Phasenkodierung) und in X-Richtung (Frequenzkodierung).

Durch diese Kodierungen wird es möglich, das MRT-Signal bestimmten Pixel- und Volumenelementen zuzuordnen. Mit Hilfe einer Fourier-Transformation kann dieses Signal in das eigentliche MRT-Bild umgesetzt werden.

3.3.3 MRT-Kontrastmittel

Die Signalintensitätsdifferenz zweier Gewebe bestimmt im MRT den Bildkontrast. Dieser ist abhängig von körpereigenen, intrinsischen Faktoren wie den Eigenschaften der verschiedenen Gewebe und von gerätespezifischen, extrinsischen Faktoren, insbesondere der verwendeten Pulssequenz.

MRT-Kontrastmittel erhöhen die Signalintensitätsdifferenz, wodurch die diagnostische Information verbessert wird. Sie verändern die intrinsischen Eigenschaften der Gewebe und wirken grundsätzlich auf zwei Arten:

- direkt durch Veränderung der Protonendichte eines Gewebes oder
- indirekt durch Veränderung des lokalen Magnetfeldes und damit der T1- bzw. T2-Zeiten.

Die Veränderung des lokalen Magnetfeldes beruht auf einer Wechselwirkung zwischen den ungepaarten Elektronenspins des Kontrastmittels und den umliegenden Wasserstoffkernen der Wasser-, Fett- oder Eiweißmoleküle.

Die in dieser Arbeit verwendeten Kontrastmittel gehören zu den paramagnetischen Kontrastmitteln. Bei intravasaler Applikation bewirken sie eine T1-Verkürzung, indem sie den angeregten Spins rascher Energie entziehen, als dies ohne Kontrastmittel geschieht. Die longitudinale Magnetisierung erholt sich schneller, wodurch das Signal im MRT-Bild zunimmt. Diese Signalintensitätszunahme wird in Bezug auf die Auswertung der MRT-Bilder als „Enhancement“ bezeichnet.

3.3.4 Strahlenbelastung und Kontraindikationen der MRT

Die in der MRT verwendete Hochfrequenz liegt im UKW-Bereich. Sie ist nicht ionisierend und weist somit nach heutigem Wissenstand keine Strahlenbelastung auf. Durch die elektromagnetischen Wellen wird jedoch Energie in Form von Wärme an das Gewebe abgegeben. Die geltenden Richtlinien erlauben daher eine maximale Energieexposition von 1 W/kg Körpergewicht.

Als allgemeine Kontraindikationen einer MRT-Untersuchung gelten:

- Trägerinnen oder Träger von implantierbaren Defibrillatoren, Herzschrittmachern und Neurostimulatoren
- Patienten mit ferromagnetischen Fremdkörpern, z.B. Granatsplittern
- Patienten, an denen eine Operation mit Einlage von Clips oder ferromagnetischen Gefäßendoprothesen vor weniger als sechs Wochen vorgenommen wurde
- Schwangerschaft in den ersten drei Monaten
- Intubierte oder nicht kooperative Patienten

3.3.5 First-Pass-Perfusion-MRT (FPP-MRT)

Im Rahmen der FPP-MRT erfolgt die Bildakquisition unmittelbar nach der Kontrastmittelapplikation. Es wird die Passage des Kontrastmittelbolus im Gewebe visualisiert.

3.4 Prinzip der intrakoronaren Flussmessung mittels Doppler- Draht

Die intrakoronare Flussmessung mittels Doppler-Draht (DM) basiert auf dem Prinzip des Dopplereffekts. Hochfrequente Schallwellen werden von sich bewegenden roten Blutkörperchen reflektiert. Dabei tritt eine Frequenzänderung auf, die proportional zur Flussgeschwindigkeit des Blutes ist. Die Messungen erfolgen mit Hilfe eines 0,014-inch-Drahtes, der über die Stenose hinweg in die entsprechende Koronararterie vorgeführt wird. Es erfolgen Flussmessungen in Ruhe und nach pharmakologischer Vasodilatation, induziert durch 3-minütige intravenöse Infusion von 140 µg/kg/min Adenosin. Die koronare Flussreserve (KFR) errechnet sich aus dem Quotienten der durchschnittlichen koronaren Flussgeschwindigkeit (DFG) während der Adenosininfusion und der DFG in Ruhe. Eine KFR < 2,0 ist als Indikator für eine beeinträchtigte myokardiale Perfusion definiert. Adenosin ist hier Vasodilatator der Wahl, da es verlässlich zu einer Hyperämie führt ohne signifikante Änderungen der Herzfrequenz, der atrioventrikulären Überleitung oder des Perfusionsdruckes (Baumgart et al., 1998) Komplikationen wie Gefäßspasmen, hervorgerufen durch das Einführen des Dopplerdrahtes, oder Arrhythmien, assoziiert mit der medikamentösen Provokation, sind bei dieser Methode vernachlässigbar selten.

Beeinflussende Faktoren, die die koronare Flussgeschwindigkeit in Ruhe erhöhen, wie Alter, myokardiale Hypertrophie, vasoaktive Substanzen wie Kalziumantagonisten, erhöhte Herzfrequenz und ein erhöhter Perfusionsdruck, führen zu einer Verminderung der KFR. Im Gegensatz dazu kann eine erhöhte koronare Konstriktion zu einer verminderten Flussgeschwindigkeit in Ruhe und somit zu einer erhöhten KFR führen.

Auch die Prämedikation mit Diazepam kann Änderungen der Flussgeschwindigkeit verursachen (Baumgart et al., 1998).

3.5 Studienprotokoll

In diese Studie wurden 40 Patienten eingeschlossen, bei denen klinisch der Verdacht auf eine KHK bestand und die zur Koronarangiographie in das Herzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf kamen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis, nachdem sie über die Modalitäten der Untersuchungen hinreichend aufgeklärt worden waren.

Einschlusskriterien waren Angina pectoris (Canadian Cardiac Society Klasse I-II) und/oder Dyspnoe bei Anstrengung und/oder der Nachweis einer Myokardischämie unter Belastung.

Ausschlusskriterien waren:

- Patienten mit klinisch manifester kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA>II)
- Patienten mit Angina pectoris bei geringer körperlicher Belastung (CCS Klasse > II)
- Patienten mit vorausgegangenem akutem Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate
- Patienten mit hochgradiger Herzklappendysfunktion
- Patienten mit AV-Block >I°
- Patienten mit Syndrom des kranken Sinusknoten
- Patienten mit ventrikulären Extrasystolen (LOWN Klasse >II)
- Patienten mit Vorhofflimmern bzw.- flattern
- Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

- Patienten, bei denen allgemeine Kontraindikationen für die MRT vorlagen
- Schwangere

Um eine minimale basale koronare Flussrate und eine maximale Vasodilatation auf Adenosin zu gewährleisten, wurden die Patienten angehalten, 24 Stunden vor der Untersuchung keinen Tee und Kaffee zu konsumieren und nicht zu rauchen (Nagel et al., 2002).

3.5.1 MRT -Untersuchung

Die MRT-Untersuchung erfolgte an einem 1,5-Tesla-Tomographen (Vision, Siemens Medical Systems AG, Erlangen), ausgerüstet mit einer aus 4 Elementen bestehenden „Phased-Array“-Oberflächenspule. Zunächst wurde die doppelt schräge Angulation der linksventrikulären Längsachse mittels einer Serie von Sucheinstellungen bestimmt. Nachfolgend wurde eine Serie von Parallelschichten (Schichtdicke 8 mm, Abstand 2 mm) in der kurzen Achse von der Spitze des linken Ventrikels bis zum linksventrikulären Ausflusstrakt. Für die Perfusionsmessung in Ruhe wurden nun drei Kurzachsenschnitte (basal, zentral, apikal) bestimmt. Hierfür wurde die zentrale Schicht in der Mitte des linken Ventrikels angesetzt und zwei weitere Schichten jeweils im 20 mm Abstand zu der Mitte in Richtung basal bzw. apikal.

Tabelle 2 gibt die verwendeten MRT-Einstellungen wider.

Tabelle 2: MRT-Einstellungen

Sequenztyp	„Gradient echo recall“ mit „Steady state free precession“
Repetitionszeit (TR) (msec)	2,2
Echo-Zeit (TE) (msec)	1,1
Flip angle	50%
Field-of-view (cm)	26,3 x 35
Matrix	128 x 88

Schichtdicke (mm)	8
Pixelgröße (mm)	2,7 x 3,0

Es erfolgte die Injektion von Gadobenatdimeglumin 0,05 mmol/kg KG (Multihance®, Bracco-Byk Gulden, Konstanz) in eine antecubitale Vene, verdünnt mit NaCl 0,9% in einer Flussgeschwindigkeit von 5 ml/sec mittels eines Perfusors (Spectris, Medrad, Indianola, USA). Insgesamt betrug das injizierte Volumen 40 ml. Während und nach der Injektion wurden je drei Kurzachsenschnitte (basal, zentral, apikal) pro Herzschlag bei angehaltenem Atem in Expiration über 60 Herzschläge akquiriert. Die Patienten wurden angehalten, den Atem so lange wie möglich anzuhalten und dann flach weiterzuatmen. Zehn Minuten nach der Injektion wurden T1-gewichtete Bilder zur Detektion von Delayed Enhancement, als Indikator für einen vorausgegangenen Myokardinfarkt, für alle drei Schichten erstellt. Weitere 10 Minuten später wurde eine Adenosin-Infusion (Adenoscan®, Sanofi-Aventis) in einer Dosis von 140 µg/kg KG für insgesamt 4 Minuten begonnen. Während der letzten Minute wurde die Bildgebung wie oben beschrieben durchgeführt. Herzfrequenz und Blutdruck wurden während der Untersuchung kontinuierlich gemessen.

3.5.2 Intrakoronare Flussmessung mittels Doppler-Draht und quantitative Koronarangiographie

Innerhalb von 24 Stunden nach der der MRT-Untersuchung wurden alle Patienten einer Koronarangiographie unterzogen. Diese erfolgte in Judkins-Technik mit einem 6-French-Katheter über die rechte Femoralarterie. Die Koronararterien wurden in mehreren Projektionen dargestellt.

Anschließend wurde die intrakoronare Doppler-Flussmessung durchgeführt. Hierfür wurde ein 0,014-inch-Doppler-Führungsdraht (FloWire®, Jomed) distal der Stenose in die stenosierte Koronararterie vorgeführt. Bestand bei zwei Koronararterien der Verdacht auf eine hämodynamisch relevante Stenose, erfolgte die intrakoronare Flussmessung in beiden Gefäßen. Es wurde die durchschnittliche koronare Flussgeschwindigkeit (DFG) in Ruhe und nach dreiminütiger Infusion von Adenosin (140 µg x kg Körpergewicht/min) in eine Cubitalvene des Patienten gemessen. Die

KFR wurde aus dem Quotienten der DFG während der Adenosininfusion und in Ruhe errechnet. Eine KFR $< 2,0$ wurde als Indikator für eine verminderte myokardiale Perfusion angesehen.

Nachfolgend wurden die koronarangiographisch ermittelten Stenosen quantitativ analysiert. Dies erfolgte mittels eines QCA (Quantitative Coronary Analysis) Programms Pie Medical CAAS II System (Pie Medical Imaging, Maastricht, Niederlande). Die proximalen und distalen Grenzen der Stenosen sowie ein nicht stenosierter Referenzgefäßabschnitt wurden manuell markiert. Es wurden folgende Parameter erfasst:

Stenosenlänge in mm, Stenosegrad in %, minimaler Lumendurchmesser in mm und der Referenzgefäßdurchmesser in mm.

3.5.3 Auswertung der MRT-Bilder

Die MRT-Bilder wurden über eine kommerzielle Bildbearbeitungssoftware (efilm Workstation™ 1.8.3) auf einen Macintosh-Computer (Apple Computer, Cupertino, CA) exportiert, auf dem zur Datenanalyse eine Public-Domain-Software (NIH Image, Version 3.0) installiert war. Die Datenanalyse erfolgte von zwei unabhängigen Untersuchern, die weder über die Ergebnisse der KFR noch die der Koronarangiographie Kenntnis hatten. Die Mittelwerte der Ergebnisse beider Untersucher wurden für die weitere Analyse verwendet.

Die Kurzachsenschichten wurden im Uhrzeigersinn, beginnend an der Ansatzstelle des anteroseptalen Teils des rechten Ventrikels, in 6 äquianguläre Segmente unterteilt und nummeriert. Die einzelnen Segmente wurden den Gefäßregionen wie folgt zugeordnet:

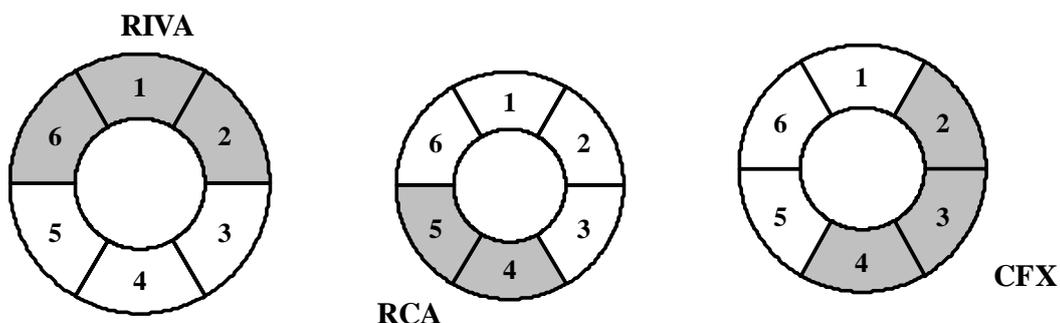


Abbildung 5: Darstellung der Zuordnung der einzelnen Segmente zu den Gefäßregionen: Ramus interventricularis anterior (RIVA) Segment 6, 1 und 2; Rechte Koronararterie (RCA) Segment 4 und 5; Ramus circumflexus (CFX) Segment 2, 3 und 4.

Es wurde in jedem Segment der zeitliche Verlauf der *transmuralen* und *subendokardialen* Signalintensitäten (SI) gemessen (=Signalintensitätszeitkurven). Hierfür wurden manuell so genannte „regions of interest“ definiert, die das subendokardiale Drittel der Segmente umfassten. Bei der manuellen Bestimmung der „regions of interest“ wurde darauf geachtet, keine Pixel aus dem Perikard oder dem Ventrikellumen in die myokardialen Konturen einzuschließen. Des Weiteren wurde eine „region of interest“ in das linksventrikuläre Kavum der basalen Schicht gelegt. Die hieraus generierte Signalintensitätszeitkurve galt als Maß für den Kontrastmitteleinfluss in den linken Ventrikel.

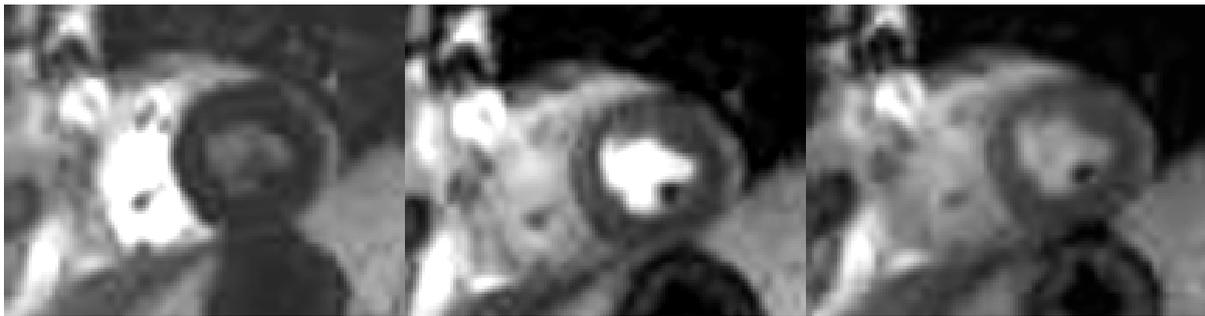


Abbildung 6: Beispiel einer Perfusionsmessung eines Patienten mit einer KFR von 1,7 in der rechten Koronararterie. Dargestellt ist die Passage des Kontrastmittelbolus in Ruhe (obere Reihe) und während Stress (untere Reihe). Die Pfeile kennzeichnen eine Region mit verspätetem Kontrastmitteleinfluss, erkennbar durch ein schwarzes Areal im inferioren und inferoseptalem Segment. Die daraus resultierende reduzierte Steigung der subendokardialen Signalintensitätszeitkurve während Stress im Vergleich zu Ruhe ist in Abbildung 7 dargestellt.

Anschließend wurde für jede Signalintensitätszeitkurve die maximale Steigung errechnet. Für die myokardialen Messungen erfolgte dies mittels eines linearen Fits über vier Messpunkte, für die Messung des linksventrikulären Kavums mittels eines linearen Fits über drei Messpunkte.

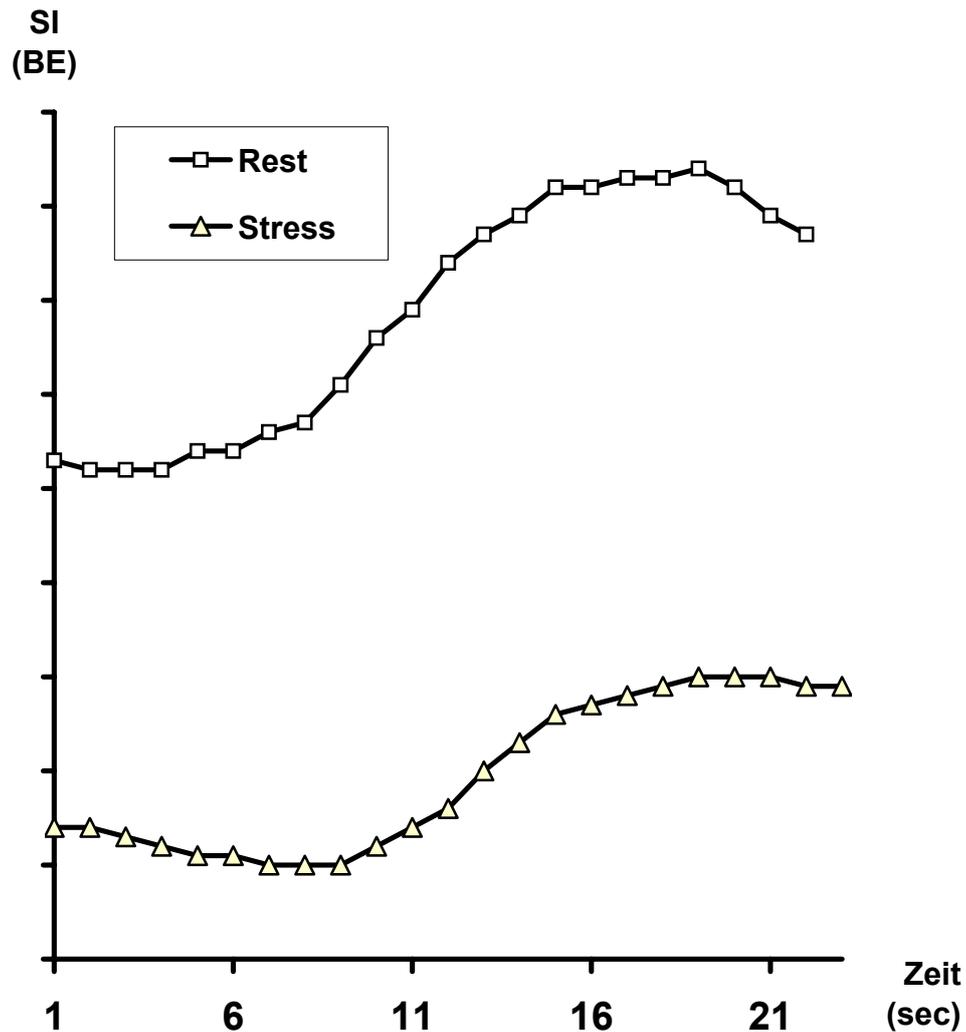


Abbildung 7: Die Abbildung repräsentiert die in Abbildung 6 gezeigte Region mit verspätetem Kontrastmitteleinfluß. Dargestellt ist die reduzierte Steigung der subendokardialen Signalintensitätszeitkurve während der Stressmessung im Vergleich zu der in Ruhe gemessenen. SI = Signalintensität in beliebiger Einheit (BE). Zeit in sec.

Zur Korrektur der unterschiedlichen Geschwindigkeiten des Kontrastmittel-Bolus, bedingt durch unterschiedliche venöse Rückflusszeiten, wurden die Werte der myokardialen Steigungen auf die jeweiligen Werte der Signalintensitätszeitkurve des linksventrikulären Kavums normiert durch Bildung des Quotienten myokardial/linksventrikulär. Die normierten Steigungen der Signalintensitätszeitkurven wurden in Ruhe und während Adenosingabe erhoben. Der Quotient aus den normierten Steigungen der Signalintensitätszeitkurven

(Adenosin/Ruhe) wird als (transmuraler bzw. subendokardialer) myokardialer Perfusionsreserveindex (MPRI) bezeichnet.

Es wurde für jede Gefäßregion das Segment mit dem niedrigsten MPRI (MPRI_sub1), der mittlere MPRI der drei niedrigsten Segmente (MPRI_sub3) sowie der mittlere MPRI aller Segmente (MPRI_subges) bestimmt.

Die MPRI-Messungen erfolgten durch zwei unabhängige Untersucher, die von den Ergebnissen der quantitativen Koronarangiographie und der KM-MRT-Untersuchung keine Kenntnis hatten. Es wurden die Mittelwerte der beiden Untersucher für die weitere Analyse verwendet. Wichen entsprechende MPRI-Werte der beiden Untersucher um weniger als 20% voneinander ab, wurde der Durchschnittswert beider Untersucher genommen. Bei Abweichungen um mehr als 20% erfolgte die Messung noch einmal durch einen dritten Untersucher und es wurde der Durchschnittswert der drei Untersucher berücksichtigt.

3.6 Statistik

Daten werden in dieser Arbeit als Mittelwert \pm 1 Standardabweichung dargestellt. Zur Bestimmung der „Interobserver“-Variabilität wurde die Bland-Altman-Analyse angewendet. Lineare Regressionsanalysen wurden für den Vergleich der MPRI, der KFR und der Koronarstenosegrade durchgeführt. Die „receiver-operating-characteristic“ (ROC-) Analyse wurde verwendet, um denjenigen MPRI in verschiedenen Segmenten zu identifizieren, der eine eingeschränkte KFR am besten vorhersagt. Unterschiede zwischen kontinuierlichen Variablen wurden mittels des gepaarten t-Tests oder des U-Tests nach Mann-Whitney analysiert. Ein zweiseitiger p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten der untersuchten Patienten

Die Studienpopulation bestand aus 40 Patienten. Von diesen 40 Patienten konnten 5 nicht in die Auswertung einbezogen werden. Gründe hierfür waren: hochgradige Hauptstammstenose der LCA (1 Patient), erfolgloses Platzieren des Doppler-Drahtes im Zielgefäß (2 Patienten), schlechte Qualität der MRT-Bilder (1 Patient) und Datenverlust (1 Patient). Bei 8 Patienten wurden Messungen in 2 Koronargefäßen durchgeführt.

In Tabelle 3 sind die demographischen Daten der in die Auswertung einbezogenen Patienten dargestellt.

Tabelle 3: Patientenpopulation

LV = linksventrikuläre, MI = Myokardinfarkt

Patienten, n	35
Alter, Jahre	63,5 ± 8,2
Männer, n (%)	27 (77%)
Diabetes mellitus, n (%)	8 (23%)
Art. Hypertonus, n (%)	27 (77%)
Hyperlipoproteinämie, n (%)	27 (77%)
Nikotinabusus, n (%)	6 (17%)
LV Hypertrophie, n (%)	5 (14%)
Vorausgegangener MI, n (%)	10 (29%)
Body Mass Index	28,2 ± 3,8

Hervorzuheben ist, dass bei etwa drei Viertel der Patienten eine arterielle Hypertonie und eine Hyperlipoproteinämie als Risikofaktoren für eine KHK vorlagen. Bei knapp einem Drittel der Patienten fand sich ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte.

4.2. Hämodynamische Daten der Patienten während der Untersuchungen

Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und das Produkt aus beiden wurden während wie während der intrakoronaren Flussmessung mittels Doppler-Draht (DM) dokumentiert.

In Tabelle 4 sind die hämodynamischen Daten der Patienten während der Untersuchungen dargestellt:

Tabelle 4: Hämodynamische Daten der Patienten während der Untersuchungen

Abkürzungen: RR = Blutdruck nach Riva Rocci; *statistisch signifikanter Unterschied zur Messung in Ruhe (gepaarter t-Test), ns = statistisch nicht signifikant

	DM	KM-MRT	p
Herzfrequenz, /min			
in Ruhe	66 ± 11	66 ± 19	ns
Unter Belastung	81 ± 16*	76 ± 16*	ns
Systolischer RR, mmHg			
in Ruhe	134 ± 21	136 ± 18	ns
Unter Belastung	125 ± 23*	128 ± 15*	ns
Herzfrequenz x RR, mmHg/min			
in Ruhe	8.951 ± 1.864	9.208 ± 2.191	ns
Unter Belastung	10.130 ± 2.581*	10.160 ± 2.480	ns

Hinsichtlich der gemessenen Variablen zeigten sich weder in Ruhe noch unter Belastung signifikante Unterschiede zwischen der KM-MRT und der DM. Im Vergleich zu den Ruhewerten finden sich unter Belastung signifikant höhere Werte für Herzfrequenz, signifikant niedrigere Werte für systolischen Blutdruck sowohl bei

der DM als auch bei dem KM-MRT. Bezüglich des Produkts aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck waren höhere Werte unter Belastung gegenüber der Ruheuntersuchung bei beiden Messmethoden zu finden. Das Signifikanzniveau war jedoch nur bei der DM erreicht.

4.3 Ergebnisse der quantitativen Koronarangiographie

Wie nach den Einschlusskriterien zu erwarten, fand sich in der Auswertung der quantitativen Koronarangiographie bei der Mehrheit der Patienten eine Koronarstenose von 50% oder weniger, demnach mit fraglich hämodynamischer Relevanz.

Die Ergebnisse der Koronarangiographie sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Ergebnisse der quantitativen Koronarangiographie

Stenosen, n	43
Stenosen ≤ 50%, n	33
Stenosen > 50-70%, n	7
Stenosen > 70%, n	3
Referenzgefäßdurchmesser (mm)	2,93 ± 0,52
Minimaler Lumendurchmesser (%)	1,79 ± 0,68
Diameterstenose (%)	39,5 ± 17,8
Stenosenlänge (mm)	8,9 ± 4,1

4.4 Ergebnisse der kontrastmittelgestützten Magnetresonanztomographie

Die MRT-Messungen erfolgten bei 8 Patienten in zwei Gefäßregionen, bei den übrigen Patienten in einer, so dass insgesamt 43 Gefäßregionen in die Untersuchung einbezogen wurden. Diese teilten sich wie folgt auf: 26 x RIVA, 8 x CFX und 9 x RCA.

Die Ergebnisse der kontrastmittelgestützten Magnetresonanztomographie sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse der KM-MRT

MPRI_sub1	1,14 ± 0,20
MPRI_sub3	1,23 ± 0,21
MPRI_subges	1,45 ± 0,25

Die Variabilität der Messwerte zwischen beiden Untersuchern ist als Bland-Altman-Plot in Abbildung 8 dargestellt.

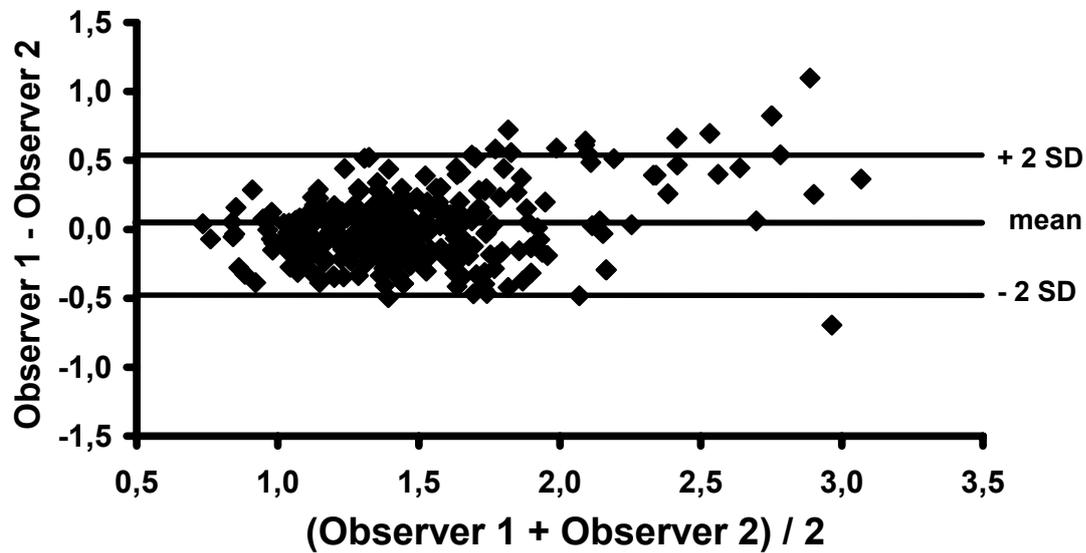


Abbildung 8: Bland-Altman-Darstellung der Variabilität der Untersucher

Für die Messungen der MPRI ergab sich eine gute Übereinstimmung der beiden Untersucher. Der Mittelwert und die Standardabweichung der Differenzen zwischen beiden Untersuchern betrug $0,01 \pm 0,27$.

4.5 Ergebnisse intrakoronaren Flussmessung mittels Doppler-Draht

Bei der Messung der intrakoronaren Flussreserve mittels Doppler-Draht zeigte sich bei 19 von 43 Patienten eine KFR < 2, welche per definitionem als pathologisch eingestuft wurde. In Tabelle 7 sind diese Ergebnisse veranschaulicht.

Tabelle 7: Ergebnisse der intrakoronaren Flussmessung mittels Doppler-Draht

KFR gesamt, n = 43	2,24 ± 0,73
KFR < 2, n = 19	1,58 ± 0,30
KFR ≥ 2, n = 24	2,76 ± 0,50

4.6 Beziehung zwischen koronarer Flussreserve und den angiographisch ermittelten Koronarstenosen

Die Beziehung zwischen der koronaren Flussreserve bei Patienten mit einer KFR <2 und denen mit einer KFR ≥ 2 einerseits und den angiographisch ermittelten Koronarstenosen andererseits ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Koronare Flussreserve in Abhängigkeit von der angiographisch ermittelten Koronarstenose. Die Diameterstenosen wurden in folgende Gruppen eingeteilt: A: $\leq 50\%$, B: $> 50\%-70\%$, C: $> 70\%$. Ein statistisch signifikanter Unterschied fand sich bei Patienten mit reduzierter KFR (< 2) zwischen denen mit einer Diameterstenose $\leq 50\%$ und denen mit einer Diameterstenose $> 70\%$ ($p = 0,006$).

	Diameterstenose (%)			p-Wert		
	A (n = 12)	B (n = 4)	C (n = 3)	A vs. B	A vs. C	B vs. C
KFR < 2	1,68 \pm 0,22	1,57 \pm 0,31	1,18 \pm 0,31	0,467	0,006	0,157
	A (n = 21)	B (n = 3)	C (n = 0)	A vs. B	A vs. C	B vs. C
KFR ≥ 2	2,75 \pm 0,50	2,83 \pm 0,55	-	0,799	-	-

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der KFR zeigte sich lediglich zwischen den Gruppen der Patienten mit einer KFR < 2 und einer angiographisch ermittelten Koronarstenose $\leq 50\%$ gegenüber solchen mit einer Koronarstenose $> 70\%$.

Die Beziehung zwischen angiographisch ermittelten Koronarstenosen, aufgeteilt in solche $< 50\%$ und $\geq 50\%$, und der koronaren Flussreserve wird durch Abbildung 9 beschrieben.

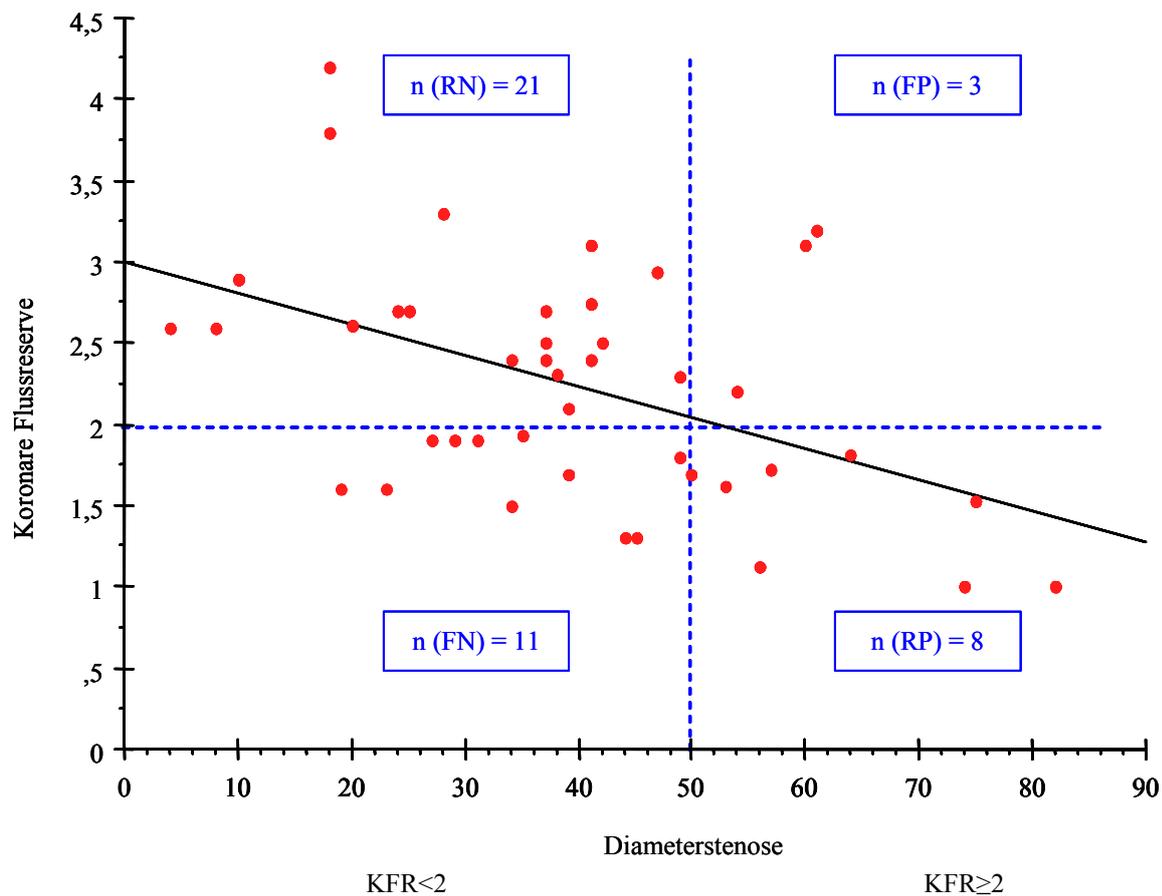


Abbildung 9: Beziehung zwischen angiographisch ermittelter Diameterstenose und koronarer Flussreserve. Die waagerechte gestrichelte Linie separiert koronare Flussreserven < 2 und ≥ 2 , die senkrechte gestrichelte Linie separiert Diameterstenosen $< 50\%$ und $\geq 50\%$. Die sich daraus ergebenden Quadranten enthalten die Anzahlen (n) richtig positiver (RP), falsch positiver (FP), richtig negativer (RN) und falsch negativer (FN) Befunde. Gleichung der Regressionsgerade mit Korrelationskoeffizient $KFR = 3 - 0,02 \times DS$ ($r = 0,47$; $p = 0,008$)

Die Sensitivität für die Erkennung einer Stenose $\geq 50\%$ bei gleichzeitig reduzierter KFR (< 2) war 42%, die Spezifität 88%. Der positive Vorhersagewert war 70%, der negative Vorhersagewert war 64%.

Die Verteilung der Diameterstenosen in Abhängigkeit von der koronaren Flussreserve ist in Abbildung 10 dargestellt.

Der Verteilungsunterschied (blau gegen rot) ist mit $p = 0,041$ statistisch signifikant.

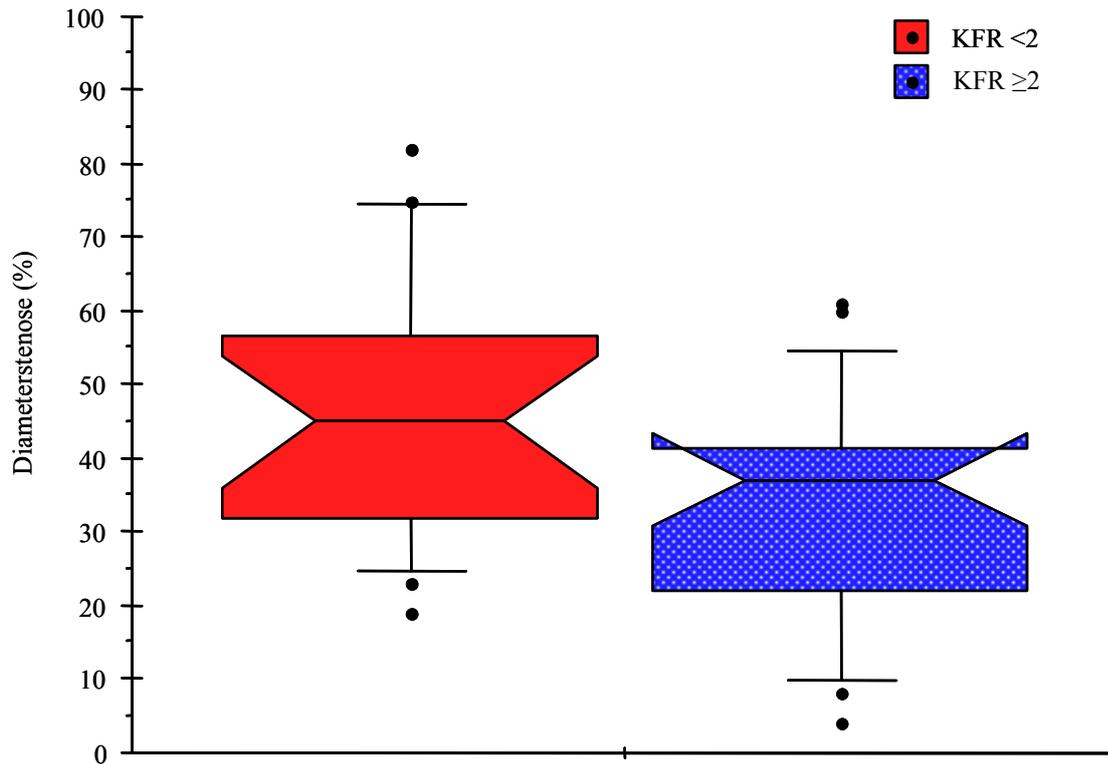


Abbildung 10: Verteilungen der angiographisch ermittelten Diameterstenosen bei 19 Patienten mit reduzierter koronarer Flussreserve (KFR < 2; rot) und 24 Patienten mit normaler koronarer Flussreserve (KFR ≥ 2; blau). Die Verteilungen sind als sog. „Box and Whiskers“-Plots wiedergegeben. Die Einkerbung der „Box“ gibt den Median (45% bzw. 37%) an, der Boden das 1. Quartil, das Dach das 3. Quartil und der untere bzw. obere „Whisker“ das zehnte bzw. 90. Perzentil. Der höchste bzw. niedrigste Punkt der Einkerbung gibt die obere bzw. untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des Medians an. Der Verteilungsunterschied (blau gegen rot) ist mit $p = 0,041$ statistisch signifikant.

4.7 Beziehung zwischen myokardialem Perfusionsreserveindex und angiographisch ermittelten Koronarstenosen

Die Beziehungen zwischen myokardialen Perfusionsreserveindizes und angiographisch ermittelten Koronarstenosen zeigten sämtlich keine statistische Signifikanz. Tabelle 9 gibt diese Beziehungen wieder.

Tabelle 9: Subendokardiale Perfusionsreserveindizes in den 3 Gruppen von Diameterstenosen. Die p-Werte sind alle statistisch nicht signifikant.

	Diameterstenose (%)			p-Wert		
	A: ≤ 50 (n = 33)	B: >50-70 (n = 7)	C: >70 (n = 3)	A vs. B	A vs. C	B vs. C
MPRI_sub1	1,17 ± 0,20	1,10 ± 0,17	0,95 ± 0,19	0,380	0,079	0,257
MPRI_sub3	1,26 ± 0,21	1,17 ± 0,17	1,05 ± 0,20	0,243	0,095	0,373
MPRI_sub ges	1,47 ± 0,25	1,37 ± 0,25	1,35 ± 0,27	0,329	0,408	0,896

Der myokardiale Perfusionsreserveindex MPRI_sub3 in den verschiedenen Diameterstenosegruppen A, B und C ist in Abbildung 11 veranschaulicht. Wie aus Tabelle 9 hervorgeht, finden sich für MPRI_sub1 und MPRI_subges ähnliche Beziehungen.

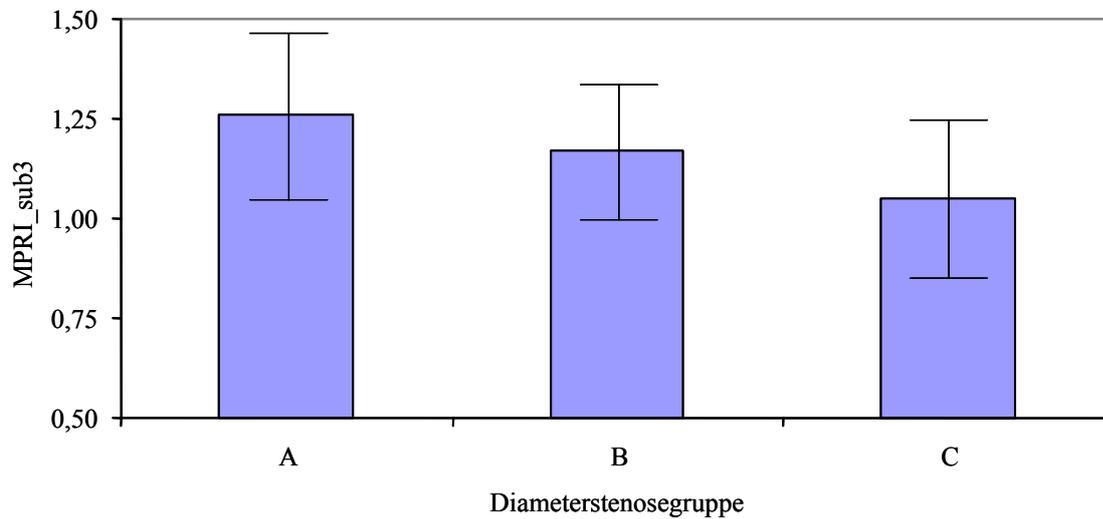


Abbildung 11: Mittelwert und Standardabweichung des myokardialen Perfusionsreserveindex MPRI_sub3 in den angiographisch ermittelten Diameterstenosegruppen A ($\leq 50\%$, $n = 33$), B ($> 50\%$ - 70% , $n = 7$) und C ($> 70\%$, $n = 3$).

Die Beziehung der angiographisch ermittelten Koronarstenosen zum MPRI_sub3 ist in Abbildung 12 dargestellt.

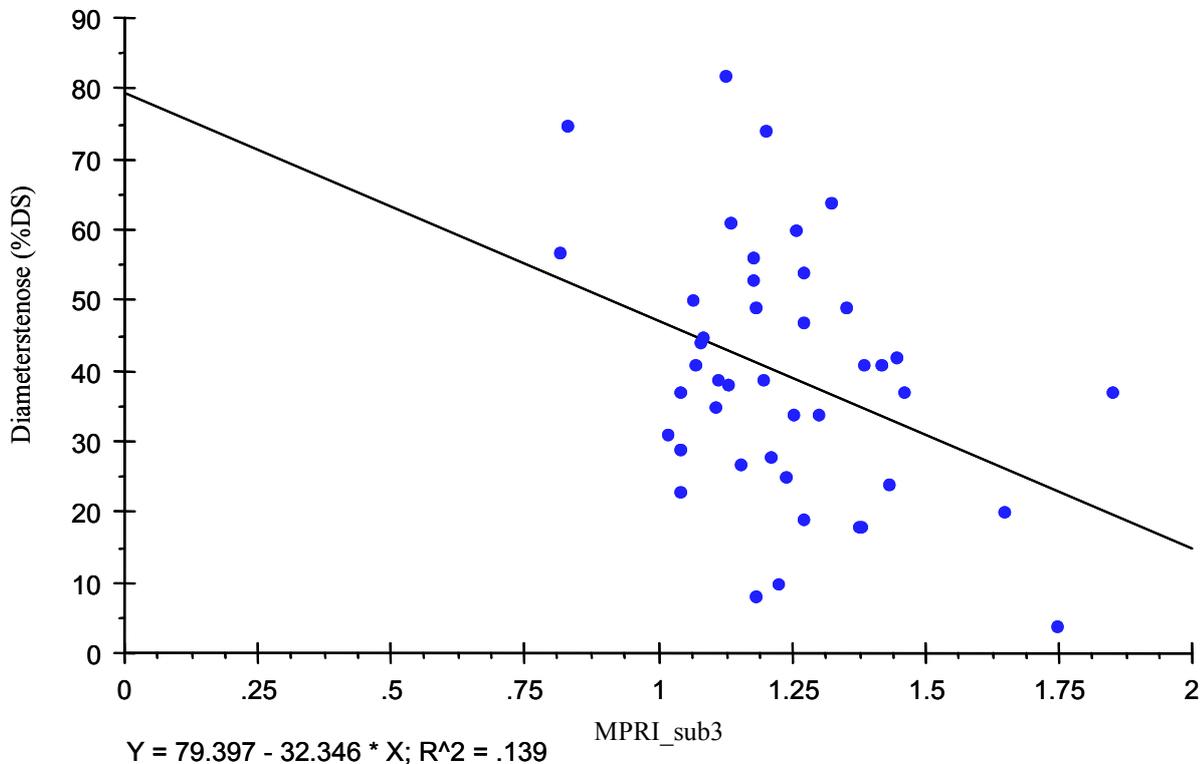


Abbildung 12: Beziehung zwischen Diameterstenose (%DS) und subendokardialem Perfusionsreserveindex MPRI_sub3, beschrieben durch die Regressionsgeradengleichung $\%DS = 79,4 - 32,3 \text{ MPRI_sub3}$ ($r = 0,37$; $p = 0,071$).

Wie aus der Abbildung hervorgeht, liegt eine große Streuung der Messwerte vor, reflektiert in dem niedrigen Regressionskoeffizienten von $r = 0,37$ ($\sqrt{[0,139]}$): für MPRI_sub3-Werte zwischen 1,00 und 1,50 finden sich Diameterstenosen von 10% bis 70%. Für MPRI_sub1 und MPRI_subges fanden sich ähnliche Beziehungen zur Diameterstenose.

Eine Bestimmung der Diameterstenose aus dem MPRI ist somit nicht möglich.

4.8 Beziehung zwischen myokardialem Perfusionsreserveindex und intrakoronarer Flussmessung mittels Doppler-Draht

Die MPRIs waren in Gefäßregionen mit einer KFR < 2 signifikant niedriger als in Gefäßregionen ohne Perfusionsdefekt (KFR ≥ 2).

Das Verhältnis von koronarer Flussreserve und myokardialem Perfusionsreserveindex ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Beziehung zwischen myokardialem Perfusionsreserveindex und koronarer Flussreserve. Die p-Werte sind sämtlich statistisch signifikant.

	KFR < 2	KFR ≥ 2	p-Wert
MPRI_sub1	1,03 ± 0,14	1,23 ± 0,2	<0,001
MPRI_sub3	1,11 ± 0,13	1,33 ± 0,2	<0,0001
MPRI_subges	1,32 ± 0,17	1,55 ± 0,25	<0,05

Abbildung 13 gibt die Beziehung zwischen KFR und MPRI_sub3 wieder. Es wurde eine lineare Korrelation zwischen dem myokardialen Perfusionsreserveindex (MPRI) und der koronaren Flussreserve (KFR) gefunden.

Für den MPRI_sub1 und MPRI_subges fanden sich ähnliche Korrelationen.

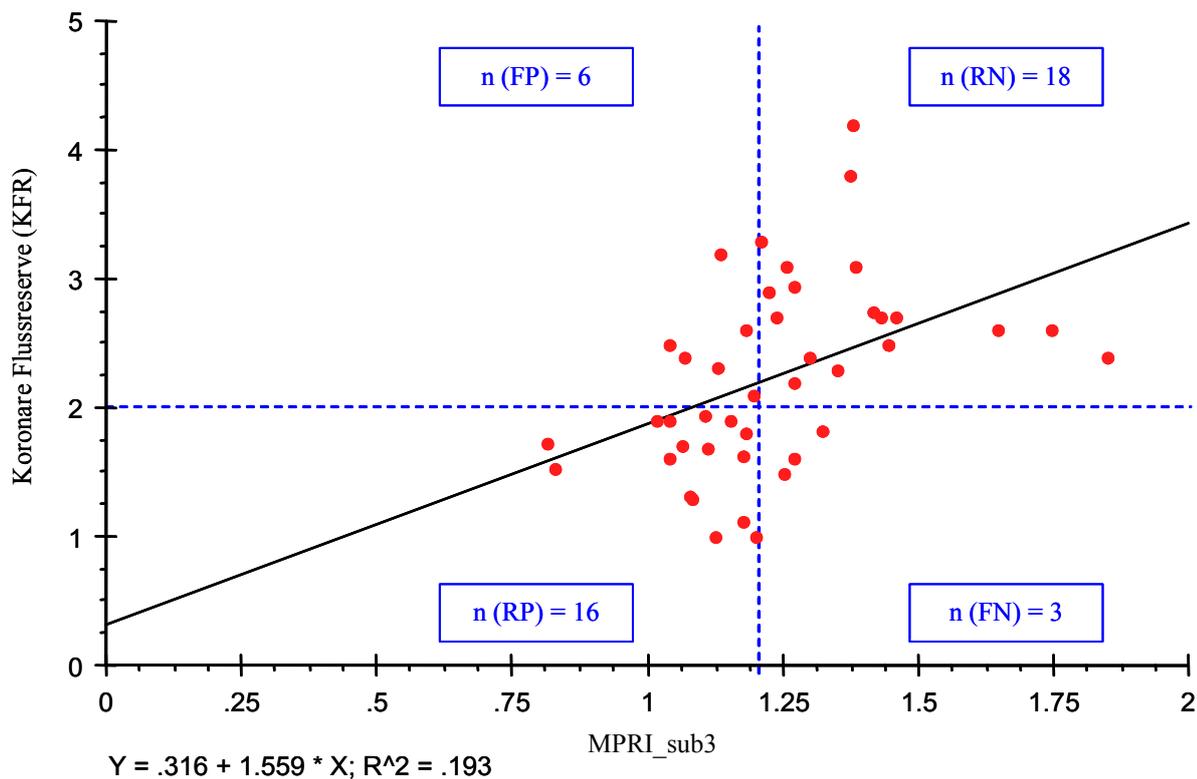


Abbildung 13: Beziehung zwischen der koronaren Flussreserve und dem MPRI_sub3, beschrieben durch die Regressionsgeradengleichung $KFR = 0.32 + 1,56 \text{ MPRI_sub3}$ ($r=0,44$; $p=0.0032$) Die waagerechte gestrichelte Linie separiert koronare Flussreserven < 2 und ≥ 2 , die senkrechte gestrichelte Linie separiert MPRI_sub3-Werte $\leq 1,21$ und $> 1,21$. Aus den Anzahlen (n) richtig positiver (RP), falsch positiver (FP), richtig negativer (RN) und falsch negativer (FN) Befunde errechnet sich eine Sensitivität ($= n(RP)/[n(RP) + n(FN)]$) von 84% und eine Spezifität ($= n(RN)/[n(RN) + n(FP)]$) von 75%.

Die Verteilungen des MPRI_sub3 bei Patienten mit reduzierter im Vergleich zu Patienten mit normaler koronarer Flussreserve ist in der Abbildung 14 dargestellt.

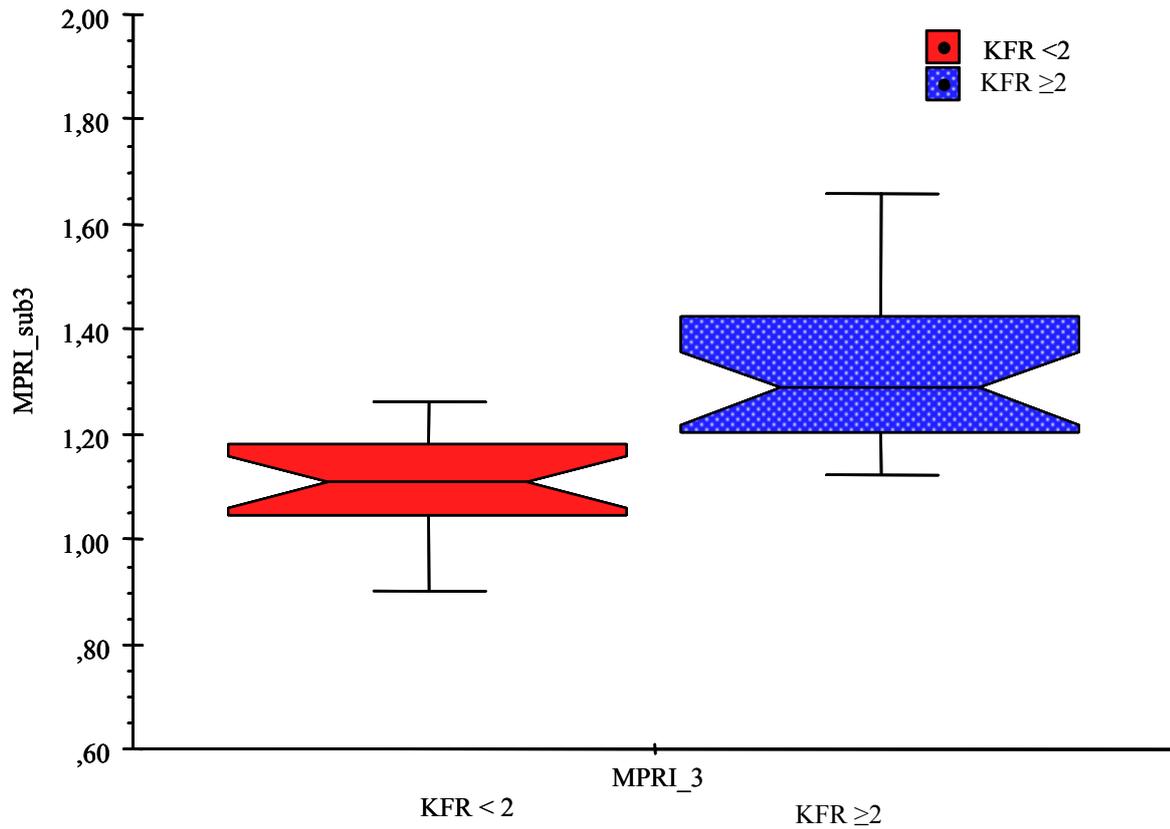


Abbildung 14: Verteilungen des myokardialen Perfusionsreserveindex MPRI_sub3 bei 19 Patienten mit reduzierter koronarer Flussreserve (KFR < 2; rot) und 24 Patienten mit normaler koronarer Flussreserve (KFR ≥ 2; blau). Die Verteilungen sind als „Box and Whiskers“-Plots (s. Abb. 3) wiedergegeben. Der Verteilungsunterschied ist mit $p < 0,0001$ statistisch hoch signifikant.

4.9 ROC-Analyse des MPRI

Zum Nachweis einer eingeschränkten KFR (<2) wurde eine ROC-Analyse des MPRI durchgeführt. Für den MPRI_sub3 fanden sich eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 75%. Es konnte ein optimaler cutoff von 1,21 ermittelt werden.

In Abbildung 15 ist diese ROC-Analyse dargestellt.

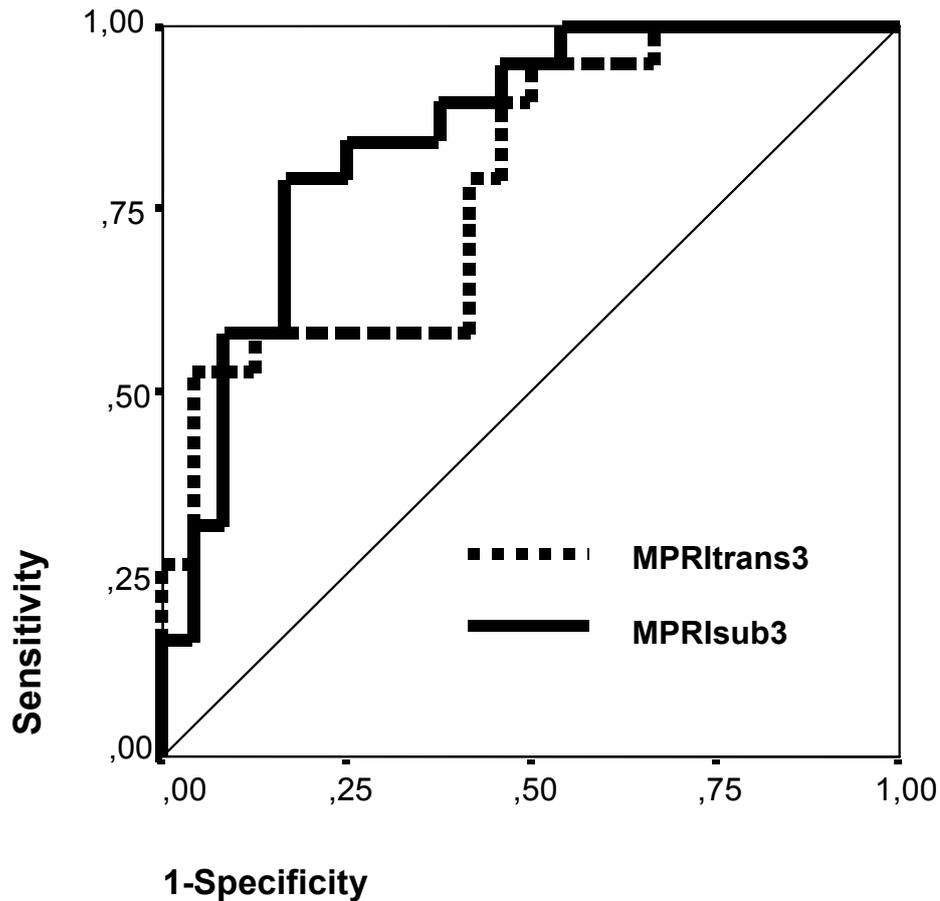


Abbildung 15: ROC-Analysen für MPRI_trans3 und MPRI_sub3. Aus der Tatsache, dass die ROC-Kurve für MPRI_sub3 näher an der linken und oberen Umrandung verläuft und somit die Fläche unter dieser Kurve größer ist als die unter der ROC-Kurve für MPRI_trans3, folgt, dass MPRI_sub3 eine bessere Test-Performance zur Erkennung einer eingeschränkten KFR ist.

5 Diskussion

In jüngerer Zeit wurden Anstrengungen unternommen, das diagnostische Spektrum zur Erkennung der koronaren Herzkrankheit in der klinischen Routine vor allem durch nicht invasive Verfahren zu erweitern. Zurzeit basiert die Entscheidung zu interventionellen Maßnahmen hauptsächlich auf dem koronarangiographischen Befund. Im Unterschied zur KFR und zur MRT berücksichtigt dieser nicht die funktionellen Auswirkungen der morphologischen Veränderungen an den Koronararterien auf das Myokard. In der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, inwieweit relevante Koronarstenosen einerseits und eine eingeschränkte koronare Flussreserve andererseits mittels MRT auf nicht invasivem Wege erkannt werden können.

Wesentliche Befunde

Bei dem Vergleich von koronarer Flussreserve und den Befunden der quantitativen Koronarangiographie zeigten sich signifikante Unterschiede in den Flussreserven bei Patienten mit Koronararterienstenosen $\leq 50\%$ gegenüber solchen $> 70\%$. Umgekehrt fanden sich bei Patienten mit reduzierter koronarer Flussreserve (< 2) gegenüber solchen mit normaler Flussreserve signifikant höhergradige Koronarstenosen.

Es zeigte sich weiterhin, dass die kontrastmittelverstärkte MRT weniger gut mit dem angiographisch bestimmten Stenosegrad korreliert. Es fanden sich zwar im Mittel sinkende myokardiale Perfusionsreserveindizes (MPRIs) mit zunehmender Koronarstenose (eingeteilt in die Gruppen $\leq 50\%$, $>50\%-70\%$ und $>70\%$), die Unterschiede zwischen den MPRIs erreichten allerdings keine statistische Signifikanz.

Andererseits sagt der MPRI mit hoher Sensitivität und Spezifität eine verminderte koronare Flussreserve voraus. Die höchste diagnostische Treffsicherheit wurde erreicht, wenn der Durchschnittswert der drei niedrigsten MPRIs in der subendokardialen Messung (MPRI_sub3) verwendet wurde. Ein MPRI_sub3 $\leq 1,21$ identifiziert mit einer Sensitivität von 84% und einer Spezifität von 75% eine eingeschränkte koronare Flussreserve (KFR < 2).

Patientenkollektiv und koronarangiographische Befunde

Es handelt sich bei den in diese Studie eingeschlossenen Patienten um ein Kollektiv mit der für eine KHK typischen Risikokonstellation. Bei 77% der Patienten lagen eine Hyperlipidämie und ein arterieller Hypertonus vor. Bei 3 von 35 ausgewerteten Patienten wurde eine Koronarstenose > 70% angiographisch identifiziert; bei den übrigen Patienten lag eine KHK mit nach den angiographischen Kriterien nicht relevanten Koronarstenosen vor.

KM-MRT

Das KM-MRT misst die myokardiale Perfusion. Im Gegensatz zu der KFR wird diese Messung vom Blutfluss aus Kollateralen von angrenzenden Gefäßregionen beeinflusst. Die regionale Auflösung des KM-MRT ist hoch. Es konnte gezeigt werden, dass mittels KM-MRT eine subendokardiale Minderperfusion sogar bei Patienten mit Syndrom X aufgedeckt werden kann (Panting et al., 2002).

Al-Saadi et al. untersuchten verschiedene Parameter zur Bestimmung eines Index der myokardialen Perfusionsreserve zur Erkennung von Koronarstenosen mittels MRT an 15 Patienten mit über 75%igen Stenosen und 5 Patienten ohne relevante Stenosen. Dabei erwies sich die Anstiegssteilheit der „First pass“-Signalintensitätskurve als der geeigneteste Parameter zur Beurteilung der myokardialen Perfusionsreserve (Al-Saadi et al., 2001). Diese Methode wurde auch in der vorliegenden Arbeit verwendet, aber - im Unterschied zu der eben zitierten Arbeit - bei einem Patientenkollektiv mit in der Mehrzahl nicht relevanten oder hämodynamisch grenzwertigen Koronarstenosen.

Die Analyse der subendokardialen Perfusion mittels KM-MRT zeigte in der vorliegenden Arbeit insgesamt bessere Ergebnisse in der Erkennung einer eingeschränkten KFR als die transmurale Perfusionsanalyse. Dieser Befund findet seine pathophysiologische Erklärung in der Tatsache, dass die subendokardialen Schichten von einer Ischämie zuerst betroffen sind und dass gerade bei hämodynamisch grenzwertigen Stenosen eine transmurale Ischämie nicht zu erwarten ist. Dies stimmt mit anderen Studien überein. So konnte in einer früheren Untersuchung gezeigt werden, dass die KM-MRT die Umverteilung des myokardialen Blutflusses im transmuralen Bereich widerspiegelt und Perfusionsdefekte am

deutlichsten im subendokardialen Bereich aufdeckt (Keijer et al., 2000). Eine weitere Studie zeigte eine bessere Aussagekraft des myokardialen Perfusionsreserveindex zur Detektion der KHK für subendokardiale Schichten als für transmurale Schichten (Schwitter et al., 2001). Entsprechend wurden die transmuralen Messungen in der Auswertung dieser Studie nicht berücksichtigt.

Vergleiche der KM-MRT mit anderen Verfahren zur Beurteilung der myokardialen Perfusion

Die Wertigkeit der MRT-Perfusionsanalyse im Vergleich mit anderen Verfahren zur Beurteilung der myokardialen Perfusion wie „Single-Photon“-Emmissions-Tomographie (SPECT) und Positron-Emmissions-Tomographie (PET) wurde in zahlreichen vorausgegangenen Studien überprüft.

Hinsichtlich eines Vergleiches mit der SPECT ergab die visuelle Beurteilung der durch KM-MRT ermittelten myokardialen Perfusion während einer Adenosininfusion eine höhere Sensitivität in der Erkennung relevanter Koronarstenosen als SPECT (Ishida et al., 2003).

Andere Vergleiche von KM-MRT mit SPECT (Matheijssen et al., 1996; Keijer et al., 2000; Klein et al., 1993; Lauerma et al., 1997) und Vergleiche mit PET (Bremerich et al., 1997; Schwitter et al., 2001) ergaben Sensitivitäten von 65%-91% und Spezifitäten von 76%-97%. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die KM-MRT bei der Interpretation der SPECT bei inferioren myokardialen Perfusionsabschwächungen helfen kann. Darüber hinaus ist die KM-MRT in der Lage, zwischen Artefakten, Ischämie und Infarkt zu unterscheiden (Mc Crohon et al., 2005)

SPECT und PET beinhalten die Verwendung von radioaktiven Substanzen, verbunden mit der Anreicherung und Speicherung dieser Substanzen. Darüber hinaus bedeuten diese Verfahren aufgrund der Strahlenbelastung und der mit der Redistributionszeit dieser radioaktiven Substanzen verbundenen Zweituntersuchungen Risiken und Unannehmlichkeiten für den Patienten.

Befunde zur koronaren Flussreserve

Die KFR ist ein schnell und leicht zu ermittelnder Parameter, der während einer regulären Herzkatheteruntersuchung mit geringem zeitlichem Aufwand bestimmt werden kann. Sie wird üblicherweise zur weiteren Entscheidungsfindung herangezogen, wenn angiographisch grenzwertige Koronararterienstenosen vorliegen.

Beim Vergleich der quantitativen Koronarangiographie mit der KFR ergab sich in der vorliegenden Arbeit, dass in der Gruppe der Patienten mit reduzierter KFR zwischen solchen mit nicht relevanten und solchen mit hochgradigen Stenosen unterschieden werden konnte. Der positive Vorhersagewert für die Erkennung einer mehr als 50%igen Stenose bei gleichzeitig reduzierter KFR lag bei 70%.

Bei etwa einem Drittel der Patienten mit einer Koronarstenose $< 50\%$ war dagegen bereits eine eingeschränkte KFR zu finden. Zwar ist bekannt, dass bereits ab einem angiographisch ermittelten Stenosegrad von 30% bis 40% der maximale Blutfluss reduziert ist, der Schwellenwert einer KFR < 2 ist damit aber noch nicht unterschritten (Nitenberg et al, 1995). Bei der in der vorliegenden Arbeit gefundenen vermeintlichen Diskrepanz zwischen koronarangiographischem Befund und KFR ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der KFR um eine Funktionsuntersuchung handelt, die den epikardialen Blutfluss misst. Der kollaterale Blutfluss aus angrenzenden Gefäßregionen kann mit dieser Methode nicht erfasst werden (Legrand et al., 1986). Bei einer gut ausgebildeten Kollateralversorgung führt die KFR-Messung demnach zu einer Überschätzung der hämodynamischen Relevanz einer Koronarstenose. Da aber bei Koronarstenosen $< 50\%$ eine bedeutsame Kollateralversorgung nicht zu erwarten ist, ist die wahrscheinlichere Erklärung für diese Diskrepanz, dass die Relevanz der Stenose angiographisch unterschätzt wurde. Diese methodische Unzulänglichkeit der quantitativen Koronarangiographie ist aus der Literatur bekannt und trifft vor allem auf gering- bis mittelgradige Stenosen zu (Harrison et al., 1984).

Eine andere Erklärungsmöglichkeit ist, dass eine koronarangiographisch nicht stenosierte epikardiale Arterie eine koronare Herzerkrankung auf der Ebene der intramyokardialen Arterien nicht ausschließt. Letztere ließe sich aber mittels KFR erfassen (Baumgart et al, 1995).

Beziehung zwischen KM-MRT und Koronarangiographie

Bei der Bewertung der Korrelationen der angiographischen Daten mit den Befunden der KM-MRT muss berücksichtigt werden, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht das gesamte Spektrum der Koronarstenosen von ganz geringgradigen bis zu den höchstgradigen in ausreichender Zahl vorhanden war. Zudem handelt es sich um den Vergleich einer morphologischen Untersuchung (Koronarangiographie) mit einer Funktionsuntersuchung (KM-MRT). Mit der Koronarangiographie wird der Schweregrad einer Koronarstenose ermittelt, mit der KM-MRT werden dagegen die funktionellen Auswirkungen dieser Stenose auf die myokardiale Perfusion überprüft. In der vorliegenden Arbeit wurden vorwiegend Patienten mit nicht oder grenzwertig relevanten Stenosen untersucht. Es fanden sich in der Tendenz höhere Perfusionsreserveindizes bei Patienten mit geringergradigen Koronarstenosen. Die Beziehung zwischen den myokardialen Perfusionsreserveindizes und dem Grad der Koronarstenosen war allerdings statistisch nicht signifikant.

In vorausgegangenen Studien wurde ebenfalls die Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten MRT-Perfusionsmessung zur Beurteilung des morphologischen und funktionellen Status der Koronararterien untersucht. So fanden die Arbeitsgruppen um Al-Saadi bzw. Nagel et al. beim Vergleich der quantitativen Koronarangiographie mit der KM-MRT für die Erkennung von Koronarstenosen $\geq 75\%$ eine Sensitivität von 90% bzw. 88% und eine Spezifität von 83% bzw. 90% (Al-Saadi et al., 2000; Nagel et al., 2003). Für den Nachweis von Koronarstenosen $> 50\%$ erhoben Paetsch et al. eine Sensitivität der KM-MRT von 91% und eine Spezifität von 62% (Paetsch et al., 2004). Vergleichbare Befunde konnten in dieser Arbeit nicht erhoben werden, wahrscheinlich da insgesamt in nur 10 (23%) von 43 Gefäßregionen Stenosen über 50% vorlagen.

Für die in der vorliegenden Arbeit nicht nachzuweisende Beziehung zwischen dem myokardialen Perfusionsreserveindex und dem relativ geringen Grad der Koronarstenosen (Mittelwert 40%) kommen mehrere Gründe in Betracht. Einmal die sehr große Streubreite der gemessenen Werte bei geringer Fallzahl. Zum anderen kann eine durch ein Perfusionsdefizit unter Belastung manifestierte Ischämie Folge einer Koronararterienstenose sein, die angiographisch grenzwertig erscheint und mit dieser Methode nicht genau bestimmt werden kann (Baumgart et al., 1998). Darüber

hinaus kann eine myokardiale Perfusionsstörung in Gegenwart nicht stenosierter Koronararterien auftreten und Folge einer mikrovaskulären Perfusionsstörung sein, die der Koronarangiographie entgeht.

Koronarangiographie und kontrastmittelverstärkte MRT-Perfusionsmessung untersuchen demnach verschiedene Aspekte der koronaren Herzkrankheit. Daraus ergibt sich, dass beim Vergleich beider Verfahren „falsch“ positive und „falsch“ negative Ergebnisse auftreten können, die nicht auf methodische Unzulänglichkeiten der einen oder anderen Methode zurückzuführen sind, sondern Ausdruck dafür, dass sich die Messobjekte (Koronararterie bzw. Myokard) unterscheiden.

Beziehung zwischen KFR und KM-MRT

Die entscheidende gemeinsame Eigenschaft der KFR-Messung mittels Doppler-Draht und der KM-MRT ist die Evaluation funktioneller Parameter der koronaren bzw. myokardialen Perfusion. Mit der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, inwieweit das invasive Verfahren (die intrakoronare Flussmessung mittels Doppler-Draht) durch das nicht invasive Verfahren (KM-MRT) ersetzt werden kann. Hierzu diente der Vergleich der beiden Methoden, wobei die koronare Flussreserve (KFR) die Referenzmethode darstellte.

Alle drei in der vorliegenden Studie berücksichtigten subendokardialen Perfusionsreserveindizes (MPRI_sub1, MPRI_sub3 und MPRI_subges) waren in der Patientengruppe mit einer eingeschränkten KFR signifikant niedriger als in der mit normaler KFR. Es fand sich eine lineare Korrelation zwischen allen berechneten MPRI und der KFR. Mit dem Mittelwert der drei niedrigsten subendokardialen Perfusionsindices (MPRI_sub3) gelang die schärfste Trennung zwischen normaler und reduzierter KFR. Ein Schwellenwert des MPRI_sub3 von 1,21 führte mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 75% zur Erkennung einer reduzierten KFR. Dieser Schwellenwert lag damit in der Größenordnung des von Nagel und Mitarbeitern gefundenen Wertes von 1,1 (Nagel et al., 2003). Bei Berücksichtigung aller subendokardialen Segmente des Versorgungsgebietes einer Koronararterie gehen Areale in die Beurteilung mit ein, die sich entweder in Randbezirken oder außerhalb der Ischämiezone befinden, wodurch die Perfusionsstörung unterschätzt wird. Berücksichtigt man dagegen nur das Segment mit der schlechtesten Perfusion,

ist damit offensichtlich das gesamte minderperfundierte Areal, das für die Reduktion der koronaren Flussreserve verantwortlich ist, nicht ausreichend widergespiegelt.

Die KFR spiegelt nicht allein die hämodynamischen Effekte einer Koronarstenose wider, sondern liefert auch wichtige Informationen über den funktionellen Status des peripheren Gefäßbettes. Demnach lassen sich Perfusionsdefekte unterschiedlichster Genese detektieren. Dies ist im Hinblick auf einen Vergleich mit der MRT-Perfusionsanalyse von entscheidender Bedeutung.

Ferner reflektiert die KFR einer epikardialen Koronararterie den Blutfluss in der gesamten myokardialen Region, die durch dieses Gefäß versorgt wird. Perfusionsinhomogenitäten innerhalb einer Gefäßregion können jedoch mit dieser Untersuchung nicht erfasst werden.

Aufgrund des hohen räumlichen Auflösungsvermögens ist die KM-MRT in der Lage, subendokardiale Perfusionsstörungen, wie etwa bei Patienten mit Syndrom X, aufzudecken (Panting et al., 2002). Die KM-MRT misst den Blutfluss im gesamten Myokard und damit auch den Blutfluss in kollateralen Gefäßen.

Im Gegensatz zur KFR, mittels derer eine Unterscheidung in hochgradige ($> 70\%$) und $\leq 50\%$ ige Stenosen bei Patienten mit einer reduzierten KFR gelang, fand sich zwischen der KM-MRT und den Befunden der Koronarangiographie keine signifikante Beziehung. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür sind die unterschiedlichen Messverfahren. Während die KFR quantitativ bestimmt wurde, mussten die perfundierten Regionen zur Auswertung des MRT-Bildes auf der Grundlage unterschiedlicher Graustufen markiert werden. Selbst bei guter Reproduzierbarkeit, wie in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen, kann die manuelle Markierung der Genauigkeit einer KFR-Bestimmung nicht gleichkommen.

Limitationen der Studie

Eine Limitation dieser Studie ist die begrenzte Anzahl der Patienten. Ferner hatten die untersuchten Patienten eine hohe Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, die die Sensitivität von diagnostischen Tests erhöht. Darüber hinaus handelt es sich bei der KM-MRT-Untersuchung um ein Verfahren, das eine subjektive Fehlermöglichkeit beinhaltet. Neue Verfahren mit besseren intravaskulären MRT-Kontrastmitteln könnten die Bildqualität in Zukunft verbessern und damit die diagnostische Treffsicherheit erhöhen. Ein weiterer Nachteil des

Vergleiches zwischen der myokardialen Perfusion und dem koronarmorphologischem Befund besteht in der Unmöglichkeit, zwischen Perfusionsstörungen als Folge von Stenosen in den epikardialen Kranzgefäßen und solchen als Folge von Störungen der Mikrozirkulation zu unterscheiden. Insofern kann es nicht verwundern, dass zwischen der Koronarangiographie und der KM-MRT keine signifikante Korrelation gefunden wurde, wohl aber zwischen KM-MRT und KFR-Messung mittels Doppler-Draht.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass mit Hilfe der kontrastmittelverstärkten MRT eine eingeschränkte koronare Flussreserve mit hoher Sensitivität und Spezifität erkannt werden kann. Die Bestimmung der subendokardialen Perfusion hat eine höhere diagnostische Aussagekraft als die Bestimmung der transmuralen Perfusion. Eine signifikante Beziehung zwischen KM-MRT und der quantitativen Koronarangiographie fand sich nicht.

Das KM-MRT könnte somit als Screening-Verfahren zur Erkennung einer eingeschränkten myokardialen Perfusion, wie sie im Frühstadium einer KHK gesehen werden kann, nützlich sein. Der hier gefundene Schwellenwert des MPRI_{sub3} von 1,21 zur Erkennung einer reduzierten KFR muss hinsichtlich seiner Wertigkeit in einer groß angelegten prospektiven Studie bestätigt werden. Der Stellenwert des KM-MRT für die Indikationsstellung zu einer Koronarintervention müsste ebenfalls an einem größeren Patientenkollektiv mit Koronarstenosen zwischen 50% und 75% prospektiv untersucht werden.

6 Zusammenfassung

Mit Hilfe der kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie (KM-MRT) kann die Myokardperfusion nicht invasiv gemessen werden. In der vorliegenden Arbeit wurde der mittels KM-MRT bestimmte myokardiale Perfusionsreserveindex (MPRI) zum einen mit der per Doppler-Draht bestimmten koronaren Flussreserve (KFR) und zum anderen mit dem Grad der angiographisch ermittelten Koronarstenosen verglichen.

Es wurden insgesamt 43 Gefäßregionen bei 35 Patienten mittels der drei genannten Verfahren untersucht. Die MRT-Schichten wurden in 6 äquianguläre Segmente unterteilt, aus denen jeweils der transmurale und subendokardiale MPRI in Ruhe und nach Adenosin-Infusion kalkuliert wurde. Jedes Segment wurde einem Versorgungsgebiet der Koronararterien zugeordnet und die Mittelwerte der niedrigsten MPRI wurden mit den korrespondierenden KFR-Werten verglichen. Die MPRI- und KFR-Daten wurden mit dem Grad der Koronarstenosen in Beziehung gesetzt.

Es konnte gezeigt werden, dass zwischen dem subendokardialen MPRI und der KFR eine lineare Korrelation besteht. Der MPRI war in Gefäßregionen mit einer KFR < 2 im Mittel signifikant niedriger als in Regionen mit einer KFR ≥ 2 . Bei einem MPRI-Wert von unter 1,21 konnte mit einer Sensitivität von 84% und einer Spezifität von 75% eine reduzierte KFR vorausgesagt werden. Zwischen der KFR und der quantitativen Koronarangiographie fand sich eine signifikante Korrelation, zwischen der KM-MRT und der quantitativen Koronarangiographie fand sich keine.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass mit Hilfe der KM-MRT eine reduzierte koronare Flussreserve (< 2) erkannt werden kann. Das KM-MRT könnte als Screening-Verfahren zur Erkennung einer eingeschränkten myokardialen Perfusion nützlich sein. Zur genaueren Einschätzung der Wertigkeit dieser Methode sind jedoch größere Studien mit prospektiver Anwendung des hier gefundenen Schwellenwertes für den myokardialen Perfusionsreserveindex erforderlich.

7 Literaturverzeichnis

Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Klimek W, Oswald H, Fleck E (2000) Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 101:1379-1383

Al-Saadi N, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Fleck E, Nagel E (2001) Comparison of various parameters for determining an index of myocardial perfusion reserve in detecting coronary stenosis with cardiovascular magnetic resonance tomography. *Z Kardiol.* 90:824-834

Atkinson DJ, Burstein D, Edelman RR (1990) First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology.* 174:757-762

Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, Goerge G, Erbel R (1998) Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J.* 136:136-149

Bremerich J, Buser P, Bongartz G, Muller-Brand J, Gradel C, Pfisterer M, Steinbrich W (1997) Noninvasive stress testing of myocardial ischemia: comparison of GRE-MRI perfusion and wall motion analysis to 99 mTc-MIBI-SPECT, relation to coronary angiography. *Eur Radiol.* 7:990-995

Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Jong A, de Winter RJ, Schotborgh CE, Bax M, Verberne HJ, Tijssen JG, Piek JJ (2001) Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 37 :1316-1322

Cullen JH, Horsfield MA, Reek CR, Cherryman GR, Barnett DB, Samani NJ (1999) A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 33:1386-1394

Eichenberger AC, Schuiki E, Kochli VD, Amann FW, McKinnon GC, von Schulthess GK (1994) Ischemic heart disease: assessment with gadolinium-enhanced ultrafast MR imaging and dipyridamole stress. *J Magn Reson Imaging*. 4:425-431

Harrison DG, White CW, Hiratzka LF, Doty DB, Barnes DH, Eastham CL, Marcus ML (1984) The value of lesion cross-sectional area determined by quantitative coronary angiography in assessing the physiologic significance of proximal left anterior descending coronary arterial stenoses. *Circulation*. 69:1111-1119

Ishida N, Sakuma H, Motoyasu M, Okinaka T, Isaka N, Nakano T, Takeda K (2003) Noninfarcted myocardium: correlation between dynamic first-pass contrast-enhanced myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography. *Radiology*. 229:209-216

Joye JD, Schulman DS, Lasorda D, Farah T, Donohue BC, Reichek N (1994) Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. *J Am Coll Cardiol*. 24:940-947

Keijer JT, van Rossum AC, van Eenige MJ, Bax JJ, Visser FC, Teule JJ, Visser CA (2000) 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

Klein MA, Collier BD, Hellman RS, Bamrah VS (1993) Detection of chronic coronary artery disease: value of pharmacologically stressed, dynamically enhanced turbo-fast low-angle shot MR images. *AJR Am J Roentgenol*. 161:257-263

Klocke FJ, Simonetti OP, Judd RM, Kim RJ, Harris KR, Hedjbeli S, Fieno DS, Miller S, Chen V, Parker MA (2001) Limits of detection of regional differences in vasodilated flow in viable myocardium by first-pass magnetic resonance perfusion imaging. *Circulation*. 104:2412-2416

Lauerma K, Virtanen KS, Sipila LM, Hekali P, Aronen HJ (1997) 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

Lee DC, Simonetti OP, Harris KR, Holly TA, Judd RM, Wu E, Klocke FJ (2004) Magnetic resonance versus radionuclide pharmacological stress perfusion imaging for flow-limiting stenoses of varying severity. *Circulation*. 110:58-65

Legrand V, Mancini GB, Bates ER, Hodgson JM, Gross MD, Vogel RA (1986) Comparative study of coronary flow reserve, coronary anatomy and results of radionuclide exercise tests in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 8:1022-1032

Matheijssen NA, Louwerenburg HW, van Ruggie FP, Arens RP, Kauer B, de Roos A, van der Wall EE (1996) 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*. 35:221-228

McCrohon JA, Lyne JC, Rahman SL, Lorenz CH, Underwood SR, Pennell DJ (2005) Adjunctive role of cardiovascular magnetic resonance in the assessment of patients with inferior attenuation on myocardial perfusion SPECT. *J Cardiovasc Magn Reson*. 7:377-382

Miller DD, Holmvang G, Gill JB, Dragotakes D, Kantor HL, Okada RD, Brady TJ (1989) MRI detection of myocardial perfusion changes by gadolinium-DTPA infusion during dipyridamole hyperemia. *Magn Reson Med*. 10:246-255

Miller DD, Donohue TJ, Wolford TL, Kern MJ, Bergmann SR (1996) Assessment of blood flow distal to coronary artery stenoses. Correlations between myocardial positron emission tomography and poststenotic intracoronary Doppler flow reserve. *Circulation*. 94:2447-2454

Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, Fleck E (2003) Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation* 108:432-437

Nitenberg A, Antony I (1995) Coronary vascular reserve in humans: a critical review of methods of evaluation and of interpretation of the results. *Eur Heart J.* 16:7-21

Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, Gebker R, Neuss M, Fleck E, Nagel E (2004) Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation* 110:835-842

Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, Pennell DJ (2002) Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med.* 346:1948-1953

Penzkofer H, Wintersperger BJ, Knez A, Weber J, Reiser M (1999) Assessment of myocardial perfusion using multisection first-pass MRI and color-coded parameter maps: a comparison to 99mTc Sesta MIBI SPECT and systolic myocardial wall thickening analysis. *Magn Reson Imaging.* 17:161-170

Porenta G, Binder T, Moertl D, Zehetgruber M, Graf S, Maurer G, Probst P (2000) Functional assessment of coronary arteries by poststenotic intravascular Doppler ultrasound. *J Vasc Res.* 37:594-602

Schaefer S, Lange RA, Gutekunst DP, Parkey RW, Willerson JT, Peshock RM (1991) Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of hypoperfused myocardium. *Invest Radiol.* 26:551-556

Schwaiger (1994) Myocardial perfusion imaging with PET. *J Nucl. Med.* 35:693-698

Schwittler J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR, Marincek B, Luscher TF, von Schulthess GK (2001) Assessment of myocardial perfusion in

coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 103:2230-2235

Wilson RF, Marcus ML, White CW (1987) Prediction of the physiological significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation* 75:723-732

Wilson RF, Marcus ML, White CW (1988) Effects of coronary bypass surgery and angioplasty on coronary blood flow and flow reserve. *Prog Cardiovasc Dis.* 31:95-114

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Meinertz danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein herzlicher Dank geht an Dr. med. Achim Barmeyer und PD Dr. med. Gunnar Lund dafür, dass sie mich in das wissenschaftliche Arbeiten eingeführt haben und mir hierbei unterstützend zur Seite standen.

Des Weiteren danke ich Kai Müllerleile, Claudia Tiburtius und Dr. med. Alexander Stork, die an diesem Projekt mitgewirkt haben.

Mein besonderer Dank gilt Dr. rer. nat. Michael Schlüter für das Einführen in die statistische Arbeit und seine wertvollen Anregungen.

Meinen Eltern und meinem Bruder Niklas danke ich für ihre immerwährende Unterstützung während der Doktorarbeit und des Studiums. Felix Friedrich danke ich für seinen Rückhalt und Hilfe - bei allem.

9 Lebenslauf

03.12.1978	geboren in Frankfurt am Main als Tochter von Prof. Dr. med. Joachim Schofer und Dr. med. Maria Schofer
1985-1989	Grundschule Rahtsmühlendamm, Hamburg
1989-1990	Gesamtschule Winterhude, Hamburg
1990-1995	Albert-Schweitzer-Gymnasium, Hamburg
1995-1996	Thunderbird-High-School, Phoenix, Arizona, USA
1996-1998	Albert-Schweitzer-Gymnasium, Hamburg
1997	Abitur
1998-2000	Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg
2000	Ärztliche Vorprüfung (Herbst 2000)
2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Herbst 2001)
2001-2002	Studium der Humanmedizin, Università degli Studi di Padova, Italien
2002-2004	Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg
2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Frühjahr 2004)
2004-2005	Praktisches Jahr
1. Tertial:	Altonaer Kinderkrankenhaus, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg, Prof. Dr. med. F. Riedel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
2. Tertial:	Altonaer Kinderkrankenhaus, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg, Prof. Dr. med. W. Lambrecht, Klinik für Kinderchirurgie
3. Tertial:	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Prof. Dr. T. Meinertz, Klinik und Poliklinik für Kardiologie/Angiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Prof. Dr. med. A. W. Lohse, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie
2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Frühjahr 2005)

01/06-dato Assistenzärztin in der Weiterbildung zum Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin am Altonaer Kinderkrankenhaus Hamburg

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, 25. Juli 2006

Anne Schofer