

Aus der Kardiologischen Abteilung des Akademischen Lehrkrankenhauses
Agatharied der Ludwig-Maximilians-Universität München

Chefarzt Prof. Dr. med. Berthold Höfling

**Prognostischer Stellenwert unauffälliger
Adenosin-Stress-Cardio-Magnetresonanz-Untersuchungen in der
Diagnostik der koronaren Herzerkrankung**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Andrea Jeske
aus
Bad Tölz
2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Günter Pilz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Bernhard F. Becker
Prof. Dr. Michael Näbauer
Prof. Dr. Heinrich Holzgreve

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2011

Für M und P

Inhalt

1. Einleitung	7
2. Zielsetzung und Inhalt der Arbeit	9
3. Physiologische und physikalische Grundlagen	11
3.1 Stufendiagnostik der koronaren Herzerkrankung	11
3.1.1 Ergometrie	11
3.1.2 Stress-Echokardiographie	12
3.1.3 Myokardszintigraphie	13
3.1.4 Cardio-CT und PET	14
3.1.5 Vergleich der bisherigen Methoden	15
3.2 Die Adenosin-Stress-Cardio-MR	17
3.2.1 Physikalische Grundlagen der Kernspintomographie	19
3.2.2 Besonderheiten der kardialen Kernspintomographie	25
4. Untersuchungskollektiv, Material und Methodik	29
4.1 Patientenkollektiv	29
4.1.1 Erhebungszeitraum und Einschlusskriterien	29
4.1.2 Ausschlusskriterien	29
4.1.3 Einteilung in Risikoklassen und Berechnung des Prä-Test-Risikos	30
4.1.4 Datenerhebungsbogen und Follow-up	31
4.2 Adenosin-Stress-Cardio-MR	33
4.2.1 Vorbereitung der Patienten	33
4.2.2 Untersuchungs-Protokoll	33
4.2.3 Analyse der CMR-Befunde	34

4.3 Koronarangiographie	38
4.4 Definition der Endpunkte	38
4.4.1 Primärer Endpunkt	38
4.4.2 Sekundäre Endpunkte	38
4.5 Statistische Analyse	39
5. Ergebnisse	40
5.1 Patienten	40
5.1.1 Basischarakteristika und Risikofaktoren	40
5.1.2 Kalkuliertes Mortalitätsrisiko	42
5.1.3 Indikationen zur Durchführung der Diagnostik	44
5.2 Ergebnisse der Adenosin-Stress-Cardio-MR	45
5.3 Primärer und sekundärer Endpunkt	46
5.3.1 Negativ prädiktiver Wert der Adenosin-Stress-CMR	48
5.3.2 Vergleich der ermittelten und vorhergesagten Prognose	49
5.3.3 Vergleich der Patienten mit und ohne primären Endpunkt	51
6. Diskussion	52
6.1 Die Rolle der Stufendiagnostik der koronaren Herzerkrankung	52
6.2 Beurteilung der kardiovaskulären Prognose im Rahmen der nicht- invasiven Stufendiagnostik	54
6.3 Allgemeiner Stellenwert der CMR in der kardialen Diagnostik	56
6.4 Stellenwert der CMR in der Diagnostik der KHK	57
6.5 Prognostische Bedeutung der Adenosin-Stress-CMR	58

6.6 Sicherheit der Adenosin-Stress-CMR	60
6.7 Limitationen	61
6.8 Schlussfolgerung	62
7. Zusammenfassung	63
8. Literatur	66
9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	88
10. Abkürzungsverzeichnis	90
11. Anhang	91
12. Danksagung	96

1. Einleitung

Da Herz-Kreislaufkrankungen - darunter führend die koronare Herzerkrankung - in den westlichen Industrienationen im 21. Jahrhundert die häufigsten Todesursachen sind (Abb. 1), spielt ihre Früherkennung und Therapie eine bedeutende Rolle in der Medizin der Neuzeit.

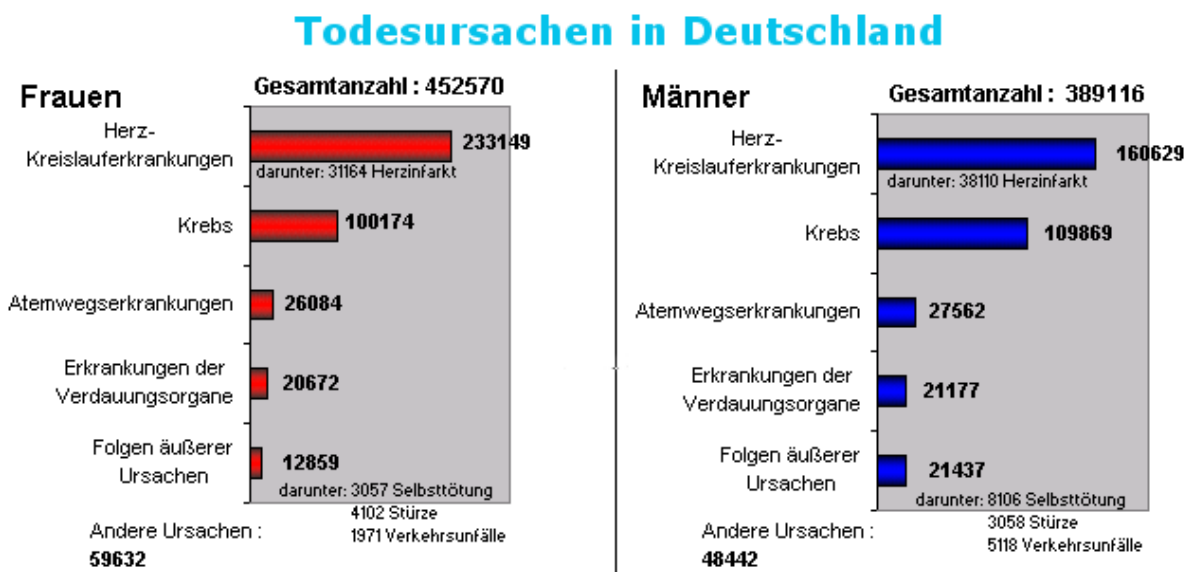


Abb. 1a und 1b: Todesursachen in Deutschland im Jahr 2007. Statistisches Bundesamt Deutschland. Statistik der Todesursachen nach Geschlechtern, Abb. 1a Frauen und Abb. 1b Männer.

Durch die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Rauchen, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, familiäre Disposition, Bewegungsmangel, Adipositas und Dysstress entwickelt sich im Laufe von Jahren und Jahrzehnten eine zunehmende Arteriosklerose mit Plaquebildung in den Koronargefäßen mit entsprechender Ausbildung von Koronarstenosen.

Die ungenügende Sauerstoffversorgung des Myokards kann sich klinisch als stabile Angina pectoris manifestieren. Kommt es zu einer Plaqueruptur mit partieller oder kompletter Verlegung des Koronarlumens, spricht man von einem akuten Koronarsyndrom mit den drei Ausprägungen instabile Angina pectoris, Non-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) und ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). Das akute Koronarsyndrom ist ein potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild und muss rasch therapiert werden. In der Prähospitalphase liegt die größte Bedrohung im Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen, bis hin zum Kammerflimmern. Im weiteren Verlauf nach einem überlebten Herzinfarkt ist die Entwicklung einer Herzinsuffizienz durch eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit der Gefahr des Pumpversagens die größte Bedrohung für die Herzinfarktpatienten.

Der Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung ist bis in die Gegenwart die invasive Koronarangiographie. Trotz der Weiterentwicklungen in der Herzkathetertechnik bleibt die Methode invasiv und strahlenbelastend. Es besteht ein Restrisiko für die Patienten, das bis hin zu tödlichen Komplikationen gehen kann. Laut einem Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore von 2003 standen den in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführten 652781 diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen lediglich 221867 Koronarinterventionen gegenüber. Dies entspricht einer Interventionsquote von nur 34% (111). Dies ist unter anderem auf die unzureichende Testgenauigkeit der nicht-invasiven Untersuchungen zurückzuführen.

Zur Stufendiagnostik der koronaren Herzerkrankung gehören derzeit die Ergometrie, die Stressechokardiographie, die Myokardszintigraphie, die Computertomographie des Herzens (mit Kalkscore-Messungen) und neuerdings die Stress-Cardio-MR (mit Dobutamin oder Adenosin als Stressor) (3,52,53,54,99).

2. Zielsetzung und Inhalt der Arbeit

Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, den prognostischen Wert einer unauffälligen Adenosin-Stress-Cardio-MR (CMR) bei Patienten aufzuzeigen, bei denen ein intermediäres bis hohes Prätest-Risiko für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung besteht. Bislang existieren nur wenige Studien über die prognostische Vorhersagekraft unauffälliger Adenosin-Stress-CMR-Untersuchungen. In der vorliegenden Studie wurde bei Patienten mit normalem Adenosin-Stress-CMR-Befund die Vorhersagekraft der CMR im Hinblick auf zukünftige unerwünschte kardiale Ereignisse innerhalb von 12 Monaten evaluiert. Es wurden prospektiv Patienten beobachtet, die zuvor weder einer Magnetresonanztomographie, noch einer Koronarangiographie zur Diagnosestellung einer koronaren Herzerkrankung unterzogen wurden und bei denen aktuell aufgrund einer unauffälligen CMR keine Koronarangiographie durchgeführt wurde. Diese Patienten wurden anschließend über 12 Monate nachbeobachtet.

In der vorliegenden Arbeit werden zunächst die bisher etablierten Methoden zur Stufendiagnostik der koronaren Herzerkrankung (Ergometrie, Myokardszintigraphie und Stress-Echokardiographie, sowie Cardio-CT und PET) erläutert und miteinander verglichen. Im weiteren Verlauf wird die neue Methode der Adenosin-Stress-Cardio-

MR erklärt. Es wird dazu zunächst auf die physikalischen Grundlagen der Kernspintomographie eingegangen, im weiteren Verlauf auf die Besonderheiten der kardialen Kernspintomographie mit ihren speziellen Sequenzen.

Im Teil Untersuchungskollektiv, Material und Methodik werden die untersuchten Patienten und die speziellen Modalitäten bei der Adenosin-Stress-Cardio-MR beschrieben. Es folgt die Definition der Endpunkte und die Erläuterung der Analyse.

Im Ergebnisteil werden die Basischarakteristika der Patienten erläutert, sowie die Ergebnisse der CMR angegeben. Es folgen die Ereignisse im Follow-up mit Auflistung der Endpunkte. Im Diskussionsteil wird die Adenosin-Stress-Cardio-MR als neue Methode zur Stufendiagnostik der koronaren Herzerkrankung, sowie die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, nämlich die prognostische Bedeutung einer unauffälligen Adenosin-Stress-Cardio-MR, diskutiert.

3. Physiologische und physikalische Grundlagen

3.1 Stufendiagnostik der koronaren Herzerkrankung

3.1.1 Ergometrie (Belastungs-Elektrokardiogramm)

Durch dynamische Belastung wird unter kontrollierten Bedingungen eine Steigerung von Herz-Zeit-Volumen (Schlagvolumen- und Herzfrequenzanstieg) und Sauerstoff-Verbrauch erreicht. Beim Gesunden führt dies zu keinen objektiven pathologischen Befunden oder subjektiven Beschwerden. Liegt allerdings eine relevante koronare Herzerkrankung vor, so wird die myokardiale Versorgung mit Blut unzureichend. Folgen sind das Auftreten pathologischer ST-Strecken-Veränderungen und/oder pektanginöser Beschwerden. Die Sensitivität des Belastungs-EKG beträgt nach Meta-Analysen mehrerer Studien etwa 70%, die Spezifität schwankt zwischen 70–85%; der positiv-prädiktive Wert liegt bei etwa 70% (22,105). Das Belastungs-EKG hat zahlreiche Limitationen. Hauptprobleme sind die fehlende Belastbarkeit zahlreicher, insbesondere älterer Patienten und die fehlende Interpretierbarkeit des Belastungs-EKGs bei bereits pathologischem Ruhe-EKG, wie z. B. bei komplettem Linksschenkelblock, bei permanenter Schrittmacherstimulation und fehlendem Frequenzanstieg unter Belastung, beim Präexzitationssyndrom (Wolff-Parkinson-White-Syndrom), bei einer ST-Strecken-Senkung >1 mm bereits im Ruhe-EKG oder bei digitalisbedingten Repolarisationsstörungen. Bei Patienten mit pathologischem Ruhe-EKG und bei allen nicht ergometrierbaren Patienten sind deshalb ergänzende bildgebende Verfahren mit physikalischer oder pharmakologischer Belastung erforderlich (66).

3.1.2 Stress-Echokardiographie

Die Stressechokardiographie (kurz Stress-Echo) ist auch für Patienten mit Linksschenkelblock oder fehlender Belastbarkeit geeignet. Sie gestattet sowohl die Erstdiagnostik einer koronaren Herzerkrankung als auch die Bestimmung der führenden Stenose als regionale Ischämiediagnostik. Sie kann zwischen ischämischem, infarziertem und noch vitalem Myokard differenzieren. Damit ist die Stressechokardiographie vielseitiger als das Belastungs-EKG (71). Mit Hilfe der Stressechokardiographie kann bei Patienten mit Herzklappenerkrankungen oder Kardiomyopathien die linksventrikuläre Funktion unter Belastung eingeschätzt und so bei Vitien der richtige Zeitpunkt für eine Klappenoperation mitbestimmt werden. Hier erweist sich die Dokumentation einer regionalen Dyssynergie der linksventrikulären Wand im Echokardiogramm als ein geeigneter früher sensitiver und spezifischer Marker einer Ischämie. Eine globale linksventrikuläre Dysfunktion hingegen weist auf eine später eintretende umfassende Funktionsstörung hin und ist dem entsprechend weniger spezifisch und sensitiv. Die Limitation dieses Verfahrens liegt darin, dass es stark vom jeweiligen Untersucher und dessen Erfahrungen abhängt. Die Streubreite bei verschiedenen Untersuchungen und Untersuchern ist hoch und die Reproduzierbarkeit ist eingeschränkt. Für die Sensitivität unter optimierten Schallbedingungen (z. B. Verwendung von „harmonic imaging“) wurden Werte zwischen 62-85%, für die Spezifität Werte zwischen 79-87% für die Diagnose einer relevanten koronaren Herzerkrankung ermittelt (36).

3.1.3 Myokardszintigraphie

Die Myokardszintigraphie (**Single-Photon-Emission Computed-Tomographie** (SPECT)) ist eine nuklearmedizinische Methode zur myokardialen Ischämiediagnostik. Sie nutzt radioaktiv markierte Stoffe (sogenannte Tracer) wie ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -Tetrofosmin oder ^{201}Tl Cl, die im Myokard proportional zur Perfusion angereichert werden (25,96). Die vom Tracer emittierten Gamma-Strahlen werden nach Elimination der Streustrahlung in einem Collimator von einer Gamma-Kamera aufgezeichnet. Bei der SPECT rotieren zwei (oder mehr) Gamma-Kameras um den Patienten. Es können alternativ auch ringförmige Detektoren zum Einsatz kommen. Abhängig von der Position der detektierenden Einheit werden die gemessenen Aktivitäten aufgezeichnet und erlauben die Rekonstruktion von Schnittbildern in beliebiger Richtung. Auf diese Weise können Myokardnarben und reversible belastungsabhängige Ischämien mit hoher Spezifität und Sensitivität nachgewiesen werden (24,27,96). Die Bildqualität und Aussagekraft können durch EKG-Triggerung (gated SPECT) zusätzlich erhöht werden (106).

Nachteile der Untersuchung sind die relativ geringe räumliche Auflösung und die Strahlenbelastung, der der Patient ausgesetzt ist. Wird der Tracer ^{99m}Tc -Sestamibi eingesetzt, muss 1-1,5 Stunden nach der Injektion gewartet werden, bis der Tracer aus der Leber entfernt wurde, um eine Aktivitätsüberlagerung zu vermeiden. Soll innerhalb eines Tages eine Ruhe- und Stress-Untersuchung durchgeführt werden, ist dies für den Patienten sehr zeitintensiv. Deswegen wird für ^{99m}Tc in der Regel ein 2-Tages-Protokoll verwendet (35,112,113,120,121,122).

3.1.4 Cardio-CT und PET

Mit der Einführung der Mehrschicht Spiral-CT (MSCT) lassen sich das Herz und die Herzkranzgefäße mit sehr dünnen Schichten ohne störende Bewegungsartefakte darstellen (48). Es handelt sich hierbei um ein relativ neues Untersuchungsverfahren. Hierbei wird eine Röntgenschichtaufnahme des Herzens gemacht, bei der zunächst der Kalk-Score bestimmt wird, d.h. die Menge an Kalk im erfassten Bereich. Durch intravenöse Kontrastmittelgabe und Abgleich der MSCT Daten mit dem gleichzeitig aufgenommenen EKG des Patienten gelingt es, fast den gesamten Koronarbaum einschließlich koronarer Bypässe darzustellen. Mit dieser Technik lassen sich verschiedene Arten von Koronarplaques unterscheiden. Überschreitet die Plaquelast einen bestimmten Grenzwert, ist eine Aussagekraft bezüglich Engstellen in den Herzkranzgefäßen eingeschränkt, da Plaques die Bildgebung in der CT behindern. Findet sich nur eine geringe Menge an Plaque, so ist die Aussagekraft über das Ausmaß einer KHK (Sensitivität und Spezifität) relativ hoch. In Studien mit 16-Zeilen MDCT konnten Sensitivitäten von 30% (98) bis zu 90% (2) für die Erkennung der koronaren Gefäßerkrankung erzielt werden (100). In einer aktuellen Multizenterstudie von Budoff et al. konnte für das 64-Zeilen MDCT eine hohe diagnostische Genauigkeit in der Erkennung relevanter Koronarstenosen gezeigt werden, sowohl für ein 50%ige, als auch für eine 75%ige Stenose als Grenzwert. In dieser Studie wurde ein negativ-prädiktiver Wert von 99% für den Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung berechnet (12). Miller et al. dagegen, die ebenfalls die diagnostische Richtigkeit des 64-Zeilen MDCT evaluierten, fanden für die Erkennung einer relevanten Koronarstenose von mehr als 50% eine Sensitivität von 85%, eine Spezifität von 90%, einen positiv prädiktiven Wert von 91%, sowie einen negativ

prädiktiven Wert von 83%. Die Schlussfolgerung aus dieser Studie war, dass aufgrund der beschriebenen positiv und negativ prädiktiven Werte die Coronar-CT die Koronarangiographie derzeit nicht ersetzen kann (71).

Da bei Diagnose einer KHK in der Cardio-CT eine Herzkatheteruntersuchung meist angeschlossen werden muss, sollte die Indikation, schon alleine aus Gründen der Strahlenhygiene, eng gestellt werden. In Frage kommen hier Patienten, bei denen nur wenig für das Vorliegen einer KHK spricht, man diese aber mit den sonstigen nicht-invasiven Methoden nicht mit letzter Sicherheit ausschließen kann.

Die Positronen-Emissions-Tomographie, Abkürzung PET, ist ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, das Schnittbilder von lebenden Organismen erzeugt, indem es die Verteilung einer schwach radioaktiv markierten Substanz (Radiopharmakon) im Organismus sichtbar macht (34). Damit können biochemische und physiologische Funktionen abgebildet werden. Da PET auf der Verabreichung einer radioaktiven Substanz beruht, muss die Indikation wie bei allen mit ionisierender Strahlung arbeitenden Bildgebungsverfahren zurückhaltend gestellt werden. Die Strahlenexposition einer reinen PET-Untersuchung liegt bei etwa 4 mSv und damit in der Größenordnung einer Computertomografie des Thorax. PET gehört zu den teuersten bildgebenden Verfahren in der modernen Medizin (41,76).

3.1.5 Vergleich der bisherigen Methoden

Der Vorteil der Ergometrie gegenüber den übrigen Methoden ist die praktisch ubiquitäre Verfügbarkeit der Methode bei relativ leichter Erlernbarkeit. Die Ergometrie ist nahezu in jeder Praxis für Allgemeinmedizin, Innere Medizin oder Kardiologie

verfügbar. Die Limitationen gegenüber den beiden anderen Untersuchungen sind die fehlende Aussagekraft bei fehlender Belastbarkeit der Patienten, z.B. aufgrund orthopädischer Probleme, sowie die fehlende Durchführbarkeit bei Patienten mit Linksschenkelblock. Die Methode ist weiterhin stark limitiert durch die eingeschränkte Sensitivität und Spezifität, die jeweils knapp bei 70% liegt. Demgegenüber ist die Stressechokardiographie mit pharmakologischer Belastung (Dobutamin) auch möglich bei Patienten, die nicht belastbar sind. Die Nachteile der Stressechokardiographie liegen in der eingeschränkten Aussagekraft bei schlechtem Schallfenster, bei z.B. sehr adipösen Patienten oder Patienten mit ausgeprägter COPD und in der starken Untersucherabhängigkeit. Gegenüber der Ergometrie hat die Stressechokardiographie eine starke Lernkurve und ist nur in erfahrener Hand ein zuverlässiges Diagnostikum. Ebenso wie die Stressechokardiographie kann die Myokardszintigraphie mit ergometrischer und pharmakologischer Belastung durchgeführt werden, sodass auch hier orthopädisch nicht belastbare Patienten untersucht werden können. Ein erheblicher Nachteil der Myokardszintigraphie ist die Strahlenbelastung durch die verwendeten Nuklide (7). Eine weitere Limitation der Methode ist die teilweise begrenzte räumliche Auflösung (z.B. gegenüber der MR-Tomographie). Die Strahlenbelastung und die hohen Kosten sind Limitationen der Cardio-CT bzw. PET (72).

Es stehen mehrere Studien zur Verfügung, die direkt die unterschiedlichen nicht-invasiven Verfahren zur Diagnose einer koronaren Herzerkrankung miteinander vergleichen. In einer Studie von Marwick und Kollegen wurden Dobutamin (74) und Adenosin mit 2D-Echo und ⁹⁹Tc-Mibi-SPECT für die Erkennung der koronaren Gefäßerkrankung kombiniert und anschließend miteinander verglichen (66).

Adenosin mit 2D-Echo lieferte nur unzureichende Ergebnisse, während alle anderen Kombinationen sich nicht wesentlich voneinander unterschieden und entsprechend Sensitivitäten und Spezifitäten von 80-86%, respektive 71-82% erzielten.

3.2 Die Adenosin-Stress-Cardio-MR

Die kontrastverstärkte kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) stellt eine geeignete Methode zur Detektion einer kardialen Ischämie sowie zur Beurteilung der Myokardperfusion dar und besitzt darüber hinaus eine höhere räumliche und zeitliche Auflösung, etwa im Vergleich mit nuklearmedizinischen Techniken (4,5, 38,45,88,99,111,118).

Die CMR liefert Informationen über die Funktion des Myokards. Die post-Gadolinium-Spätaufnahme (sog. „late Gadolinium enhancement“, LGE) erzielt mit hoher Aussagekraft Informationen über nicht-vitales myokardiales Gewebe (5,17,32,51,53,54,57,99,114), was die Beurteilung von Myokardnarben möglich macht.

In zahlreichen Studien wurde belegt, dass die CMR zu einer der sichersten, nicht strahlenbelastenden und patientenschonendsten Methode zur Diagnostik der KHK gehört (9,44,46,83). In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung, die eine stabile Angina pectoris im Sinne der CCS (Canadian Society of Cardiology) II-III aufwiesen, die Aussagekraft der CMR sowohl in der Detektion alter myokardialer Infarktnarben als auch im Nachweis von

Stenosen der Koronararterien im Vergleich zum Herzkatheter sehr hoch war ($p < 0.0001$).

Tabelle 1: Myokardiale Perfusions MRT Studien 2001-2007

Autor	Jahr	Patienten	Sensitivität	Spezifität	Vergleich
Schwitzer J (99)	2001	66 (inkl. 18 Freiwilliger)	91 / 87	94 / 85	PET / QCA ($\geq 50\%$)
Ibrahim T (41)	2002	59 (inkl. 34 Freiwilliger)	69 / 86	89 / 84	QCA ($> 75\%$) / PET
Nagel E (73)	2003	84	88	90	QCA ($\geq 75\%$)
Ishida N (45)	2003	104	90	85	QCA ($\geq 70\%$) + SPECT
Plein S (85)	2004	68	88	83	Angiographie ($\geq 70\%$)
Paetsch I (79)	2004	79	91	62	QCA ($> 50\%$)
Takase B (108)	2004	102	93	85	Angiographie ($> 50\%$)
Giang TH (29)	2004	80	94 / 91 / 94	25 / 78 / 71	QCA ($\geq 50\%$)
Plein S (86)	2005	102 (inkl. 10 Freiwilliger)	88	82	Angiographie ($> 70\%$)
					Kriterien (Stenosen in CXA)
Schwitzer et al. (98)	2005	44	91	67	$\geq 50\%$
Klem et al. (55)	2006	92	89	87	$\geq 70\%$ (linker Hauptstamm 50%)
Cury et al. (20)	2006	47	87	89	$\geq 70\%$
Pilz et al. (83)	2006	171	96	83	$\geq 70\%$
Ingkanisorn et al. (44)	2006	135	100	91	Zusammengefasste 1-Jahres Prognosen für Stenosen $> 50\%$ oder MACE

Es ist nicht hinreichend geklärt, ob die Aussagekraft der CMR bei Patienten mit Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung mit unauffälligem Stress-CMR-Befund ebenso zuverlässig ist wie bei pathologischem Stress-CMR-Befund. Diese Fragestellung betreffend existieren nur sehr wenige Studien. Ingkanisorn et al. konnten belegen, dass Adenosin-Perfusionsdefizite eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 93% aufwiesen. Bei keinem der Patienten mit unauffälligem Adenosin-Stresstestbefund trat im Verlauf eines Jahres ein unerwünschtes kardiales Ereignis auf oder es kam zur Diagnosestellung einer relevanten koronaren Herzerkrankung (44). Zur Beurteilung der Genauigkeit der Perfusions-CMR unter Belastung gegenüber dem SPECT in der Sicherheit der Diagnosestellung einer koronaren Herzerkrankung wurde eine große, internationale multizentrische Studie in 18 Zentren in den USA und Europa durchgeführt. Dabei war die diagnostische Performance der Perfusions-CMR für die Beurteilung einer KHK im Vergleich zum SPECT signifikant besser (98).

3.2.1 Physikalische Grundlagen der Kernspintomographie

Das Prinzip der MR beruht auf der Tatsache, dass Kerne mit einer ungeraden Nukleonenzahl einen Eigenspin besitzen und auch als magnetische Dipole wirken. Von entscheidender Bedeutung für die klinische Bildgebung ist hierbei das Proton (H^+), da es im Menschen in ausreichend messbarer Menge vorhanden ist. Diese ungefähr 10^{27} „Magnete“ besitzen jedoch gewöhnlich keine geordnete Richtung. Die Ausrichtung der Protonen gelingt mittels eines von außen einwirkenden Magnetfeldes B_0 , wobei sich hierbei ein energieärmerer paralleler und ein energiereicherer antiparalleler Zustand einstellen. Abhängig von Temperatur und

Stärke des Magnetfeldes überwiegt mengenmäßig die energieärmere parallele Orientierung. Zusätzlich reagieren die Protonen mit einer Rotation um die Hauptachse des Hauptmagnetfeldes, der Präzessionsbewegung (siehe Abb. 1). Die Frequenz dieser Bewegung bezeichnet man als Larmor- oder Präzessionsfrequenz, die sich direkt proportional zur Stärke des Magnetfeldes B_0 verhält (116).

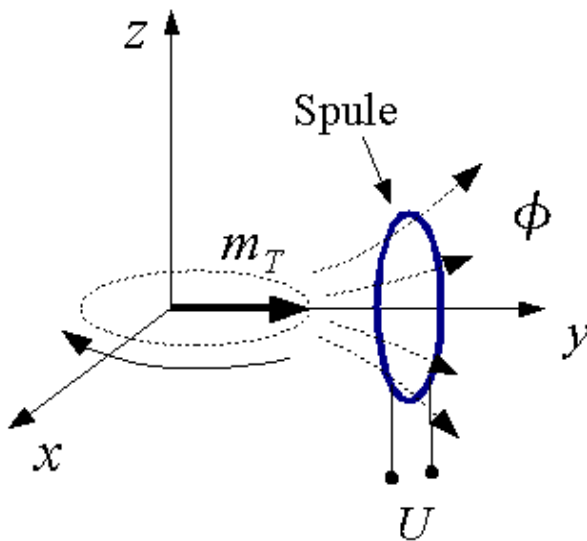


Abb. 2: Eigen- und Präzessionsbewegung eines Spins

U = Spannung (induziert in der Messspule durch den magnetischen Fluss

Φ (Phi) des rotierenden Dipols)), m_T = Quermagnetisierung, $x y z$ = Achsen

Achsen des dreidimensionalen Raumes

Durch die Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses, der genau der Larmorfrequenz entspricht, erfolgt eine Auslenkung der Spins aus der Z-Achse in die XY-Ebene. Infolgedessen zeigt der Gesamtmagnetisierungsvektor, der vorher in der Z-Achse

stand, nun in Richtung XY-Ebene. Am Ende des Hochfrequenzsignals fallen die angeregten Protonen wieder in ihren ursprünglich energieärmeren Zustand zurück. Dadurch wird eine Wechsellspannung induziert, deren Frequenz der Larmorfrequenz entspricht. Dieses sog. „MR-Signal“ kann mit Hilfe von Verstärkern und Computern zum MR-Bild weiterverarbeitet werden. Durch den Hochfrequenzimpuls wird der Vektor der Gesamtmagnetisierung der Protonen ausgelenkt, der vor Anregung der Hauptmagnetisierungsachse entspricht. Dabei kommt es zur Abnahme der Longitudinalmagnetisierung und zur Entstehung einer Transversalmagnetisierung. Nach Ende der Energiezufuhr kehrt der Vektor der Gesamtmagnetisierung wieder in seinen Ausgangszustand zurück. Die Phase nach einer Anregung durch ein Hochfrequenzsignal, der so genannten Relaxation, wird durch die gewebespezifischen Zeitkomponenten T_1 und T_2 beschrieben. Diese Zeiten sind voneinander unabhängige, aber gleichzeitig ablaufende Prozesse, die getrennt betrachtet werden. Die T_1 -Relaxation (longitudinale Relaxation) beschreibt den Wiederaufbau des Gesamtmagnetisierungsvektors parallel zum externen Magnetfeld. Die Zeitkonstante T_1 der longitudinalen Relaxation ist die Zeit, bei der 63 % der Protonen wieder in ihre Grundlagenausgangsposition zurückgekehrt sind. Eine weitere Bezeichnung der T_1 -Relaxation ist Spin-Gitter-Relaxation, da sie von der Energieabgabe an die umliegende Umgebung bestimmt und demzufolge abhängig von der Gewebestruktur ist. Die transversale Relaxation beschreibt den Zerfall der transversalen Magnetisierung. Die transversale Relaxationszeit T_2 ist die Zeit für die Abnahme des Magnetisierungsvektors auf 37 % ihres ursprünglichen Wertes in der transversalen Richtung. Die transversale Relaxation ist von der Inhomogenität des äußeren Magnetfeldes und von der Beeinflussung der einzelnen Spins untereinander gekennzeichnet, weshalb sie auch Spin-Spin-Relaxation genannt wird. Die

Relaxationszeiten T_1 und T_2 bestimmen zusammen mit der Protonendichte die Signalintensität und somit den Kontrast im MR-Bild. Durch geeignete Wahl der Repetitionszeit TR, die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen derselben Schicht, und Variation des Auslesezeitpunktes TE kann das MR-Bild verschieden gewichtet werden. Ein kurzes TR bedeutet eine starke T_1 -Gewichtung, ein langes TE dagegen eine starke T_2 -Gewichtung. Die verschiedenen in der MR erreichbaren Kontraste ermöglichen, abhängig von der klinischen Fragestellung, eine Differenzierung verschiedener Gewebe und eine Charakterisierung pathologischer Veränderungen. Für eine genaue räumliche Zuordnung eines MR-Signals benötigt man zum einen einzelne Schichten und zum anderen die Bildelemente in der jeweiligen Schicht. Dazu werden zusätzlich zum äußeren Magnetfeld drei inhomogene Magnetfelder benötigt, so genannte Magnetfeldgradienten, welche durch zusätzlich schaltbare Gradientenspulen erzeugt werden. Gradientenspulen bewirken eine Änderung der Larmorfrequenz innerhalb einer bestimmten Richtung, da die Larmorfrequenz direkt proportional zur Magnetfeldstärke ist. Zur Schichtselektion wird ein Gradient entlang der Hauptmagnetfeld-(Z-)Achse erzeugt, wodurch es möglich wird, eine bestimmte Schicht anzuregen, da ein Hochfrequenzimpuls nur die Schicht anregt, deren Larmorfrequenz mit der eingestrahlten Frequenz übereinstimmt. In dieser Schicht schließt sich eine Phasenkodierung mittels eines Gradienten in Y-Richtung (Zeilen) an. Dabei kommt es zu einer Phasenverschiebung, die abhängig von Dauer und Stärke des Gradienten sowie von der Entfernung der Spule ist. Außerdem wird in der Schicht mittels eines zweiten Gradienten in X-Richtung (Spalten) eine Frequenzkodierung durchgeführt. Hierbei erhält man ein Frequenzspektrum. Durch seine Frequenz und die jeweilige Phase in allen Phasenkodierschritten ist jedes Bildelement, sog. Pixel,

eindeutig charakterisiert. Die komplette Information der Frequenzspektren aller Phasenkodierschritte lässt sich mit Hilfe eines mathematischen Verfahrens, der Fourier-Transformation, dekodieren und in ein Bild umwandeln. Während die Frequenzanalyse innerhalb einer Messung vorgenommen werden kann, benötigt die Phasenkodierung als zeitlich aufwändigerer Teil der Ortskodierung vielfach wiederholte Einzelmessungen (91). Das zeitlich definierte Zusammenwirken einer Hochfrequenzimpuls- und einer Gradientenfolge, durch die das MR-Signal entsprechend gewichtet und räumlich kodiert wird, bezeichnet man als Sequenz. Grundsätzlich wird zwischen Spin-Echo-(SE-) und Gradienten-Echo-(GE-) Sequenzen unterschieden. Weiterentwicklungen der Sequenzen leiten sich von diesen ab. Die SE-Sequenzen zeichnen sich durch einen Anregungsimpuls mit einem Flip-Winkel von 90° und einem Rephasierungsimpuls von 180° aus. Dabei beschreibt der Flip-Winkel den Winkel, um den die Magnetisierung geklappt wird. Der Rephasierungsimpuls bewirkt eine Erhöhung der Signalausbeute, da er die durch Magnetfeldinhomogenitäten dephasierenden Spins in der Transversalebene wieder zusammenführt. Die Parameter TE und TR bestimmen dabei die Wichtung des Bildes. Dagegen verwendet man bei den GE-Sequenzen keinen zusätzlichen Rephasierungsimpuls, sondern meist einen Anregungsimpuls mit einem Winkel unter 90° . Für die Wichtung der Sequenz ist hier neben TE und TR der Flip-Winkel von Bedeutung. Die GE-Sequenzen sind schneller als SE-Sequenzen. Deswegen können mit ihnen auch Untersuchungen z.B. im Abdomen in Atemanhaltetechnik durchgeführt werden. Allerdings sind Gradienten-Echo-Sequenzen anfälliger für Suszeptibilitätsartefakte. Diese entstehen auf Grund inhomogener Magnetfelder zum Beispiel an Orten, an denen Gewebe mit unterschiedlichem Grad der Magnetisierbarkeit aufeinander treffen (14).

Der Bildkontrast in der MR wird durch die Differenz der Signalintensitäten zweier Gewebe bestimmt. Kontrastmittel können diese erhöhen und tragen somit zur besseren Gewebisdifferenzierung bei. Die am häufigsten in der MR verwendete kontrastgebende Substanz ist das paramagnetische Gadolinium (Gd), welches als Ion selbst toxisch ist und sich in Leber, Milz und Knochen anreichert. Um die Verträglichkeit zu steigern, wird es fest an ein Chelatmolekül gebunden. Die Wirkung besteht vor allem in einer T_1 -Verkürzung und geringer auch in einer T_2 -Verkürzung. Dies führt in T_1 -gewichteten Aufnahmen zu einer Signalintensitätszunahme. Die wasserlöslichen Gadolinium-Chelate verteilen sich im extrazellulären Raum des Körpers und werden unverändert über die glomeruläre Filtration nahezu vollständig renal eliminiert (49).

Die MR bereichert die Medizin durch ihre hochauflösende Bildgebung und hat den großen Vorteil, dass keine ionisierende Strahlung zur Anwendung kommt. Trotzdem kann bis heute noch nicht genau vorhergesagt werden, ab welcher Magnetfeldstärke eine Schädigung zu erwarten ist. Bisher sind jedoch keine den Patienten vital gefährdenden, gerätetechnisch bedingten Begleiterscheinungen bei MR-Untersuchungen mit 1,5 Tesla Feldstärke bekannt, sofern eine gründliche Abklärung der Risikofaktoren vor der Untersuchung, als auch eine regelrechte Durchführung dieser erfolgten. Um Komplikationen zu vermeiden, sind eine gewissenhafte Abklärung der Risikofaktoren (vor allem Asthma bronchiale, Niereninsuffizienz) notwendig (33).

Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung sind in der Regel Herzschrittmacher, da diese auf Grund ihrer magnetsteuerbaren Einstellung außer Funktion gesetzt oder die Elektrodenkabel erhitzt werden können. Weiterhin gelten Interne-Cardioverter-

Defibrillatoren (ICD), festimplantierbare Neurostimulatoren und Insulinpumpen, sowie Zahnprothesen und Bypassgefäße mit magnetischer Halterung als kontraindiziert. Das Gleiche gilt für Metallsplitter im Auge oder im Körper in der Nähe von Organen, Gefäßen und Nerven. Ferner sind Cochlea-Implantate und Aneurysma-Clips im Kopf abklärungsbedürftig, da diese ebenfalls ferromagnetische Metallteile enthalten können. Gelenkprothesen, Gefäß-Stents, künstliche Herzklappen und Drahtcerclagen (zum Beispiel nach Herz-Operation) stellen in der Regel kein Hindernis dar. Daneben muss auch die Belastungssituation für viele Menschen durch das relativ lange Liegen in einer engen Röhre sowie die nicht unerhebliche Lärmbelästigung durch das Schalten der Gradientenspulen berücksichtigt werden (82).

3.2.2 Besonderheiten der kardialen Kernspintomographie

Der große Vorteil der Cardio-MR ist die nahezu grenzenlose Kombinationsmöglichkeit von verschiedenen Abbildungsebenen und Sequenztechniken, die eine umfassende Darstellung der zu untersuchenden Strukturen auch beim echokardiographisch schlecht schallbaren Patienten ermöglicht. Wegen dieser freien Wahl der Schichtführung wird das Herz meist entlang standardisierter Herzachsen untersucht (56). Bei speziellen Fragestellungen können Zusatzebenen herangezogen werden. Die Vision von der Abklärung der dreidimensionalen Anatomie des Herzens, der Funktion, der Durchblutung, der Koronararterienanatomie, der Myokardvitalität und dem Herzstoffwechsel in einem Untersuchungsgang wird als „One-Stop-Shop“ bezeichnet (92).

Das Herz stellt aufgrund seiner schnellen Eigenbewegung und seiner unmittelbaren Nachbarschaft zur Lunge und dem Zwerchfell besondere Anforderungen an die CMR. Zur Vermeidung von Artefakten aus der zyklischen Herzaktion ist eine prospektive oder retrospektive EKG-Triggerung nötig. Der prospektiven Triggerung liegt die Sequenzsteuerung durch den QRS-Komplex zu Grunde. Dabei kann eine Planung der Datenaufnahme zu einem bestimmten Zeitpunkt des Herzzyklus oder die Aufnahme mehrerer Phasen des Herzzyklus in Korrelation zum QRS-Komplex erfolgen. Im Gegensatz dazu werden bei der retrospektiven Triggerung kontinuierlich aufgezeichnete Daten EKG-orientiert zugeordnet und rekonstruiert. Durch die EKG-Triggerung ist daher eine Darstellung von mehreren Phasen einer Schichtposition möglich (28). Im Durchschnitt können in einem RR-Intervall 15 Phasenbilder eines Herzzyklus von der Diastole über die Systole akquiriert werden. Innerhalb nur eines RR-Intervalls kann jedoch nur ein Teil der benötigten Bildinformationen gewonnen werden, so dass eine vollständige Datengewinnung eine Messung über mehrere Herzschläge erfordert. Diese Phasenbilder können mittels Gradienten-Echo-Sequenzen, deren Zeitauflösung mindestens 50ms betragen sollte, in einer Filmschleife („Cinematographie-Modus“) zusammengestellt werden. Mit Hilfe der Cine-Sequenz wird eine visuelle Auswertung der Wandbewegung möglich. Der Anwendung der EKG-Triggerung sind jedoch durch Arrhythmien Grenzen gesetzt. Alternativ kann bei Cine-Sequenzen auch die Triggerung auf den peripheren Puls hilfreich sein (93). Atembewegungen führen ebenfalls zu Bildartefakten. Eine Minimalisierung dieser erfolgt durch Verwendung einer Atemanhaltetechnik. Aus Gründen der Reproduzierbarkeit erfolgt diese bevorzugt in der Expirationsphase. Die Atemanhalteperiode beträgt mit modernen Sequenztechniken dabei meist elf bis 19 Herzschläge und liegt demzufolge bei einer Herzfrequenz von über 60

Schlägen/min unter 20 sec. Ist es dem Patienten nicht möglich, die Luft so lange anzuhalten, so empfiehlt sich die Anwendung einer Datenmittelung oder die Koppelung der Datenaufnahme an die Atembewegung, der sog. Atemtriggerung. Nachteil der Atemtriggerung ist allerdings eine Zunahme der Untersuchungsdauer mit der Gefahr von willkürlichen Bewegungen des Patienten, die ebenfalls mit einer Verschlechterung der Bildqualität einhergehen (47).

Die Cardio-MR ist inzwischen Goldstandard in der Untersuchung morphologischer Veränderungen des Herzens, da sie eine hervorragende Darstellung des Herzens ermöglicht. Aufgrund der freien Wahl der Schichtebene wird die MR-Bildgebung in der Diagnostik von kongenitalen Herzfehlern, anatomischen Varianten, z. B. der Koronararterien, sowie zur Detektion und Differenzierung kardialer und parakardialer Raumforderungen eingesetzt (81). Neben dem gesamten Herzen können auch die großen thorakalen Gefäße einschließlich des Aortenbogens abgebildet werden. Zusätzlich zur reinen Darstellung bietet eine starke T₂-Wichtung beispielsweise die Möglichkeit, ein Begleitödem im Prodromalstadium von ischämisch oder inflammatorisch bedingten Myokardschäden nachzuweisen. Außerdem gelingen mit stark T₁-gewichteten Bildern der Nachweis von Nekrosen und Narbengewebe mittels Beurteilung eines späten Kontrastmittel-Enhancements sowie die Erfassung von globalen und regionalen Funktionsparametern (106). Mittels Cine-Sequenzen besteht überdies die Möglichkeit einer funktionellen Beurteilung der Herzaktion. Hierbei sind eine Beurteilung der regionalen Wandbewegung und die Erfassung der globalen ventrikulären Funktion mit Berechnung rechts- und linksventrikulärer Funktionsparameter und Volumina möglich (16). Eine quantitative Analyse der Wandbewegung wird durch das MR-Tagging ermöglicht. Dieses beruht auf Gitternetzlinien-Verschiebungen während der Herzaktion, die durch den Einsatz

spezieller Sättigungstechniken verfolgt werden kann. Eine zweite Möglichkeit zur Charakterisierung der Herzwandbewegung stellt das Phasenkontrast-Verfahren dar. Dieses beruht auf direkter Messung von in MR-Phasenbildern kodierten Geschwindigkeiten der Herzwandbewegung (67). Die Beurteilung der Myokardperfusion ist mit der kontrastmittelgestützten First-pass-Perfusionsuntersuchung möglich. Mittels eines Kontrastmittelbolus von Gd-Chelat und Aufnahme mehrerer Schichtpositionen mit jeweils ca. 40-60 Bildern wird die myokardiale Perfusion gemessen (90). Durch die nicht vollständige Abbildung des linken Ventrikels sowie der Auswertung der Aufnahmen, welche qualitativ visuell oder (semi-)quantitativ computergestützt erfolgen kann, bestehen jedoch noch Einschränkungen. Zur Primärdiagnostik der koronaren Herzerkrankung kommt der medikamentöse Stressor Adenosin zum Einsatz. Durch eine maximale Vasodilatation der nicht stenosierten Koronararterien und der bereits ausgeschöpften koronaren Reserve des stenosierten Koronargefäßes kann es zum so genannten „Steal-Effekt“ kommen, d.h. zu einer Verstärkung der Minderperfusion im Versorgungsgebiet der stenosierten Koronararterie. Diese Änderung der Perfusionsverhältnisse kann mit Hilfe der First-Pass-Perfusionsbildgebung sichtbar gemacht werden. Eine weitere Einsatzmöglichkeit ist die Beurteilung der Reperfusion nach Myokardinfarkt als therapeutische Erfolgskontrolle nach Revaskularisierung (115).

Die MRT-Flussmessung kann zur sehr genauen Bestimmung von Herzminutenvolumina, Shuntvolumina, Regurgitationsvolumina bei insuffizienten Klappen und der maximalen Flussgeschwindigkeiten bei Klappen- oder Gefäßstenosen herangezogen werden. Ebenfalls ist die Messung von Flüssen in Bypassgefäßen oder Koronararterien sowie eine Berechnung der koronaren Flussreserve unter pharmakologischer Belastung möglich (94).

4. Untersuchungskollektiv, Material und Methodik

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Erhebungszeitraum und Einschlusskriterien

Von Januar 2005 bis März 2006 wurden 210 konsekutive Patienten prospektiv eingeschlossen. Die Patienten waren zur Abklärung des Verdachts auf eine koronare Herzerkrankung eingewiesen worden und erhielten eine Adenosin-Stress-Cardio-MR. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde in der CMR keine Minderperfusion unter Belastung und kein Late Enhancement diagnostiziert, so dass eine invasive Abklärung mittels Koronarangiographie zurückgestellt wurde. Alle Patienten wurden erstmals einer Cardio-MR unterzogen.

4.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren die bereits diagnostisch gesicherte koronare Gefäßerkrankung, stattgehabte diagnostische sowie interventionelle Herzkatheter und das Vorliegen eines Myokardinfarktes (im Elektrokardiogramm, anamnestisch oder im Herzkatheter). Darüber hinaus zählten sowohl Kontraindikationen für die Magnetresonanztomographie, wie implantierte Herzschrittmacher oder Defibrillatoren sowie metallische Augenimplantate, als Ausschlusskriterien, ebenso wie das Vorhandensein von Kontraindikationen für die, während der Magnetresonanztomographie durchgeführte Infusion mittels Adenosin, wie Asthma bronchiale oder einer COPD. Das Vorliegen einer instabilen Angina pectoris, Vorhofflimmern, geringgradige Klappenitien, die Einnahme von Betablockern oder anderen relevanten antianginös wirkenden Medikamenten zählten nicht zu den Ausschlusskriterien. Alle Patienten wurden einer klinischen Untersuchung unterzogen und nach dem kardiovaskulären Risikoprofil wie Adipositas, Hypertension, Nikotinabusus, Diabetes mellitus und familiärer Disposition befragt.

4.1.3 Einteilung der Patienten in Risikoklassen und Berechnung des Prä-Test-Risikos

In Anlehnung an den Morise-Risikoscore (6) wurden die Patienten bezüglich des kardiovaskulären Risikos beurteilt.

Folgende Punktzahlen wurden hierbei vergeben:

Männer jünger als 40 Jahre bzw. Frauen jünger als 50 Jahre	+3 Punkte
Männer zwischen 40 und 54 Jahren bzw. Frauen zwischen 50 und 64	+6 Punkte
Männer älter oder gleich 55 bzw. Frauen älter oder gleich 65 Jahre	+9 Punkte
Nur bei Frauen: positiver Östrogenstatus negativer Östrogenstatus (postmenopausale Frauen) die keine Hormonersatztherapie erhalten	-3 Punkte +3 Punkte
Typische Angina pectoris	+5 Punkte
atypische Angina pectoris	+3 Punkte
keine Angina pectoris	+1 Punkt.
Diabetes mellitus	+1 Punkt.
Hypercholesterinämie	+1 Punkt
Arterielle Hypertonie	+1 Punkt
Raucher	+1 Punkt
Positive Familienanamnese bezüglich KHK bei Verwandten ersten Grades	+1 Punkt
Übergewicht (body mass index >27 kg/m ²)	+1 Punkt

Der minimale zu erreichende Punktwert liegt bei 4 Punkten, maximal können 24 Punkte erreicht werden.

Gemäß der errechneten Punktzahl wurden die Patienten in 3 verschiedene Risikogruppen eingeteilt: - niedriges Risiko: 4 bis 8 Punkte

- intermediäres Risiko: 9 bis 14 Punkte

- hohes Risiko: 15-24 Punkte (22).

Als zusätzlicher Risikoscore wurde der Framingham-Score verwendet (117). Je nach Alter und Begleiterkrankungen kann in Tabellen anhand von Alter, Cholesterinwerten, Blutdruckwerten, Vorliegen eines Diabetes mellitus, Raucheranamnese das 10-Jahres-Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung abgelesen werden (siehe Anhang). Es werden Werte zwischen $<1\%$ und $\geq 32\%$ angegeben, d.h. die Wahrscheinlichkeit in den nächsten 10 Jahren eine koronare Herzerkrankung zu entwickeln, entspricht dem abgelesenen Wert.

Für jeden Risikofaktor kann aus den Tabellen (siehe Anhang) zusätzlich das relative Risiko abgelesen werden (sehr geringes Risiko, geringes Risiko, mäßiges Risiko, hohes Risiko, sehr hohes Risiko).

4.1.4 Datenerhebungsbogen und Follow-up

Zur einheitlichen Datenerhebung erfolgte die Befragung der Patienten mit einem standardisierten Datenerhebungsbogen (Abbildung 3).

Die Patienten wurden nach erfolgter Adenosin-Stress-CMR sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten telefonisch kontaktiert und unter Verwendung des standardisierten Fragebogens nach kardiologischen Ereignissen, sonstigen unerwünschten Ereignissen (nicht-kardialer Tod) und kardiovaskulären Risikofaktoren befragt:

Kardiovaskulärer Tod, Tod extrakardialer Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Koronarangiographie, aortokoronare Bypass-Operation, Durchführung eines kardialen Stresstestes. Ein eindeutig nicht-kardialer Tod wurde nicht den unerwünschten kardialen Ereignissen zugeordnet.

Datenerhebungsbogen

Name				
Geburtsdatum				
Untersuchungsdatum				
	6 Monate: Follow-up		12 Monate: Follow-up	
MACE-Rate	ja	nein	ja	nein
Herzinfarkt				
kardialer Tod				
Revaskularisation: Intervention / ACVB-Op				
Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer relevanten koronaren Herzkrankheit				
Framingham Score (117)	10- Jahresrisiko			
Morise Score (6,22)	niedrig (0-9)	intermediär (9-15)	hoch (>15)	
Kardiovaskuläre Risikofaktoren:	ja		nein	
Hypertonie				
Hypercholesterinämie				
Nikotinabusus				
Adipositas				
familiäre Disposition				
Diabetes mellitus				
	6 Monate: Nach- verfolgung		12 Monate: Nach- verfolgung	
weitere kardiale Diagnostik	ja	nein	ja	nein
Stress-Tests				
weitere invasive Diagnostik				
Nicht-kardiale Todesfälle				

Abb. 3: Datenerhebungsbogen

Bei nicht erreichbaren Patienten wurden neben deren Angehörigen zusätzlich deren Hausärzte telephonisch kontaktiert sowie, falls vorhanden, Patientenakten aus den jeweiligen Krankenhäusern herangezogen.

Der Beobachtungszeitraum endete im März 2006.

4.2 Adenosin-Stress-Cardio-MR

4.2.1 Vorbereitung der Patienten

Alle Patienten durften 24 Stunden vor der geplanten Magnetresonanztomographie weder Coffein, Theophyllin noch Nitrate zu sich nehmen.

Allen Patienten wurden zwei venöse Zugänge in die Ellenbeuge gelegt. Zwei Hochleistungsinjektoren (Medrad, USA) wurden mit Adenosin (Adenosinitem, Carinopharm, Deutschland) in gewichtsabhängiger Dosis und mit auf Gadolinium basierendem Kontrastmittel (Omniscan, Amersham Buchler, Deutschland) gefüllt. Das Adenosin wurde für die Infusion mit $140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ für 3 Minuten vorbereitet und mit 0,9% Kochsalzlösung auf ein Gesamtvolumen von 36 ml verdünnt, so dass eine standardisierte Infusionsrate bei allen Patienten mit den Hochleistungsinjektoren durchgeführt werden konnte.

Bei sämtlichen Formen einer Angststörung oder Klaustrophobie wurde eine geringe Dosis zur Sedierung mittels 1-2 mg Midazolam (Dormicum, Hoffmann-La Roche, Deutschland) angeboten.

4.2.2 Untersuchungsprotokoll

Alle Untersuchungen wurden in liegender Position in einem Ganzkörper Scanner 1.5T (Signa EXCITE, GE Medical Systems, USA) durchgeführt.

Für alle erforderlichen Sequenzen wurde eine 8-Element Phased Array-Spule (GE Medical Systems, USA) verwendet. Alle Untersuchungen wurden von einer erfahrenen Medizinisch-Technischen-Assistentin durchgeführt und von zwei erfahrenen Ärzten ausgewertet. Zu Beginn der Untersuchung erfolgte ein

“Realzeit-scan” mit Erstellung von drei Langachsenschnitten (4-Kammerblick, 2-Kammerblick, 3-Kammerblick) und 4-5 benachbarten Kurzachsenschnitten. In diesen Schnittebenen erfolgte die Beurteilung der linksventrikulären Funktion in Ruhe mittels steady-state free precession (SSFP)-Sequenzen.

Zu Beginn der Stressperfusion wurde Adenosin mit einer konstanten Rate von 140µg/kg/min über drei Minuten injiziert. Im Anschluss daran wurde die „First-pass-Kinetik“ eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels (0,1 mmol/kg KG) gemessen. Es erfolgte in Atem-Anhalte-Technik die Bild-Aquisition von 4 bis 5 Kurzachsenschnitten pulsgetriggert über ein Pulsoxymeter. Es kam ein Hybrid-Gradienten-Echo bzw. eine Echo-Planar-Pulssequenz zur Anwendung (Echozeit 1,2 ms; 25° Flipwinkel, Schichtdicke 8 mm; Messfeld/field of view 32-34 x 24-25,5 cm; Matrix 128 x 96) wie bereits beschrieben (9). 10 Minuten nach der ersten Messung wurde ein zweiter Kontrastmittelbolus mit derselben Infusionsrate wie bei der Stressperfusion infundiert. Die Bild-Aquisition erfolgte mit exakt derselben Einstellung wie während der Stressperfusion.

Weitere 10 Minuten nach dem zweiten Bolus wurden die Bilder der post-Gadolinium Spätaufnahme (sog. “Late enhancement”) unter Verwendung einer Inversion-Recovery-Fast-Gradienten-Echo-Pulssequenz erstellt (Repetitionszeit 6,7 ms; Echozeit 3.3 ms; 20° Flipwinkel; individuell angepasste Repetitionszeit; Schichtdicke 8 mm; rechtwinkeliges Messfeld/field of view 30x34 cm; Matrix 256 x 160). Erneut wurden drei lange Achsen, 4-5 benachbarte kurze Achsen unter Verwendung der 3D Schnittsequenzen angefertigt.

4.2.3 Analyse der CMR-Befunde

Zwei voneinander unabhängige Untersucher beurteilten alle gesammelten CMR-Befunde. Falls kein Konsens gefunden werden konnte, wurde ein dritter unabhängiger Arzt hinzugezogen. Das linksventrikuläre Volumen, die Ejektionsfraktion (EF) und die linksventrikuläre Masse wurden unter Verwendung der Kurzachsen-Bilder als Teil des klinischen Routineprogramms aufgezeichnet. Die Perfusionsbilder wurden visuell beurteilt. Ein Perfusionsdefizit wurde als relevant eingestuft, wenn mehr als 1/3 der Myokardwanddicke betroffen war (mehr als nur

subendokardiale Abschnitte (69) und mindestens zwei benachbarte myokardiale Segmente (80) eine Hypoperfusion zeigten und die Minderperfusion länger als fünf Herzschläge nach maximaler Intensität im linken Ventrikel noch nachweisbar war (15,8). Das Vorliegen eines Late Enhancement wurde ebenfalls visuell beurteilt und nach den üblichen Kriterien klassifiziert. Bei den von uns eingeschlossenen Patienten zeigte sich kein pathologisch einzustufender Befund (Abb. 4a und 5a), da sowohl ein Perfusionsdefizit als Zeichen der Ischämie (Abb. 5b) als auch eine Infarkt Narbe als Zeichen für nicht vitales Myokardgewebe ein Ausschlusskriterium für die vorliegenden Untersuchung waren (Abb. 4b). Eingeschlossene Patienten zeigten eine normale Ruhe-Gadolinium-First-Pass-Perfusion (Abb. 6a), eine normale Adenosin-Stress-Gadolinium-First-Pass-Perfusion (Abb. 6b) und das Fehlen eines Late Enhancement nach Gabe von Gadolinium (Abb. 6c).



Abb. 4a: 4-Kammerblick; post-Gadolinium Spätaufnahme ohne Nachweis eines Late Enhancement (Normalbefund)

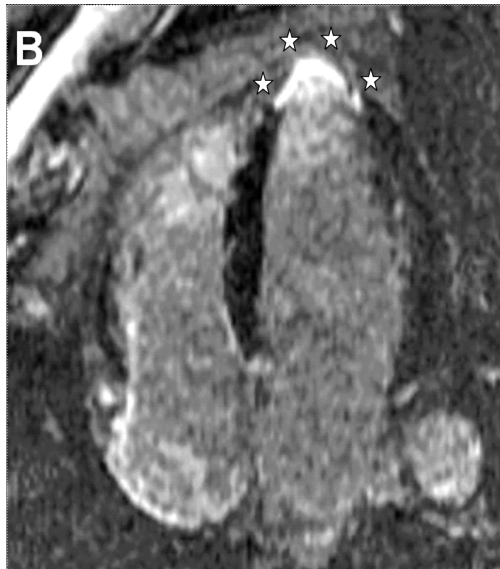


Abb. 4b: 4-Kammerblick; post-Gadolinium Spätaufnahme mit Nachweis eines Late Enhancement apikal (weiße Sterne) als Zeichen einer apikalen Vorderwandinfarktscarbe (Ausschlusskriterium für unser Patientenkollektiv)

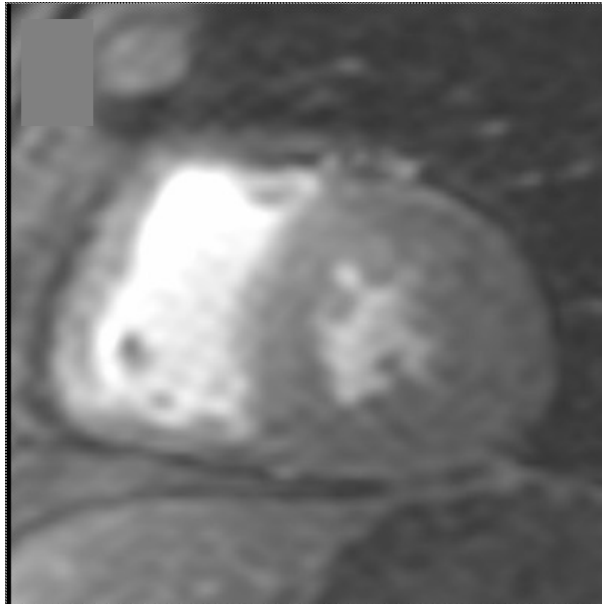


Abb. 5a: Kurz-Achsen-Schnitt mit Adenosin-Stress-First-Pass-Perfusion ohne Nachweis eines Perfusionsdefizits (Normalbefund)

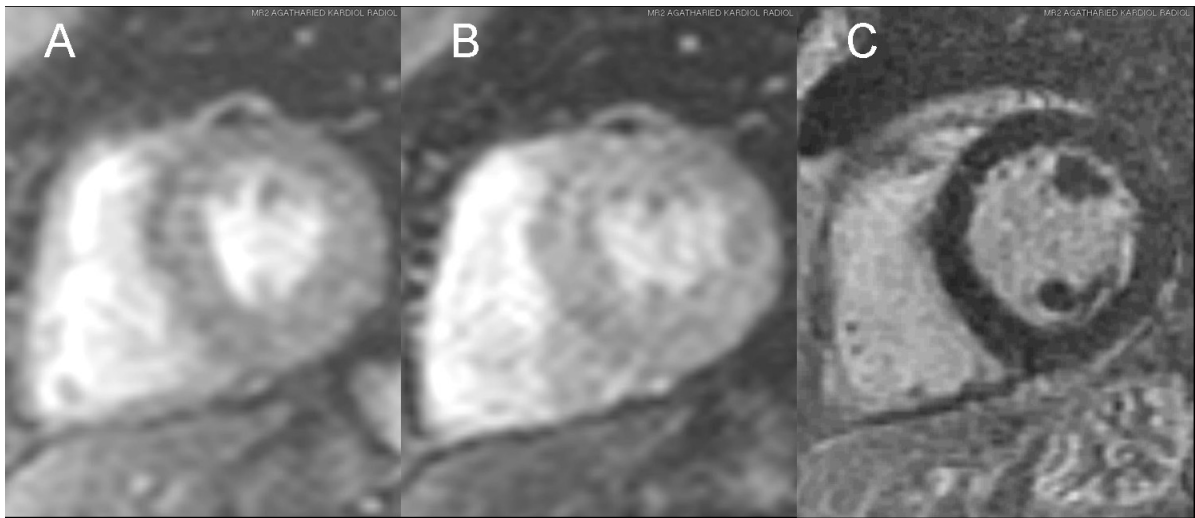


Abb. 5b: Typische Sequenz eines eingeschlossenen Patienten mit normaler Ruhe-First-Pass-Perfusion (A), normaler Adenosin-Stress-First-Pass-Perfusion (B) und Fehlen eines Late Enhancement nach Gabe von Gadolinium (C).

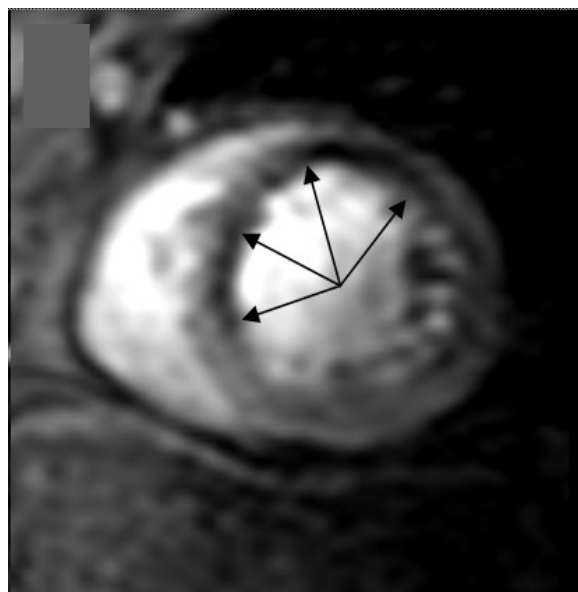


Abb. 6. Kurz-Achsen-Schnitt mit Adenosin-First-Pass-Perfusion mit Nachweis eines Perfusionsdefizits anterior und septal im LAD-Versorgungsgebiet (Ausschlusskriterium für unser Patientenkollektiv)

4.3 Koronarangiographie

Koronarangiographien sowie Verfahren zur Reperfusion wurden in Übereinstimmung mit den Richtlinien des „American College of Cardiology“ (95) durchgeführt. Der Grad einer Koronarstenose wurde als klinisch nicht relevant (Lumeneinschränkung von 0-50%), mittelgradig (50-70%), sowie klinisch relevant (>70%) eingestuft.

4.4 Definition der Endpunkte

4.4.1 Primärer Endpunkt

Als primäre Endpunkte nach 12 Monaten Beobachtungszeit wurden definiert: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation (PCI oder aortokoronare Bypass-Operation). Diese Ereignisse wurden als unerwünschte kardiale Ereignisse zusammengefasst (MACE = major adverse cardiovascular events).

4.4.2 Sekundärer Endpunkt

Als sekundärer Endpunkt wurde der nicht-kardiale Tod definiert. Weiterhin wurde die Durchführung einer Koronarangiographie ohne Reperfusion registriert und das Ergebnis in die Auswertung integriert.

Darüber hinaus wurde die beobachtete 1-Jahres-Mortalität mit der kalkulierten Mortalität unter Verwendung des Morise-Scores (6) verglichen.

4.5 Statistische Analyse

Die Darstellung von kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwert mit Angabe der Standardabweichung. Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft.

Beim Vergleich der Mittelwerte wurden Tests für normalverteilte Stichproben und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen. Beim Vergleich von 2 unabhängigen, normalverteilten Stichproben wurde der t-Test verwendet, während bei den nicht normalverteilten Stichproben der Mann-Whitney-U-Test als nicht parametrisches Verfahren durchgeführt wurde.

Die kategorisierten Daten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde. In den graphischen Darstellungen wurden zur Veranschaulichung der Mittelwerte Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß die Standardabweichung aufgeführt wurde. Die kategorisierten Daten wurden graphisch mit Hilfe von einfachen und gruppierten Balkendiagrammen dargestellt.

Überlebensanalysen wurden unter Verwendung von Kaplan-Meier-Kurven durchgeführt. Der Unterschied zwischen der beobachteten und der vorhergesagten Überlebenswahrscheinlichkeit wurde unter Verwendung des log-rank Tests berechnet.

Die statischen Auswertungen wurde mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, U.S.A.) und XLSTAT, Version 2007.6 (Addinsoft Paris, Frankreich) durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1 Patienten

5.1.1 Basischarakteristika und Risikofaktoren

Das mittlere Alter der Patienten lag im Median bei 64 Jahren (Tab 2). Mit einem Body-Mass-Index von im Mittel 26,8 kg/m² waren die Patienten leicht übergewichtig. Es waren etwa gleich viele Männer wie Frauen im Untersuchungskollektiv. Mehr als zwei Drittel der Patienten litten unter einer arteriellen Hypertonie. Etwa 8% hatten einen Diabetes mellitus. Ein Drittel der Patienten waren Raucher, etwas mehr als ein Drittel hatte eine Hypercholesterinämie. Vier von zehn Patienten hatten eine positive Familienanamnese (Verwandte erster Ordnung) für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung.

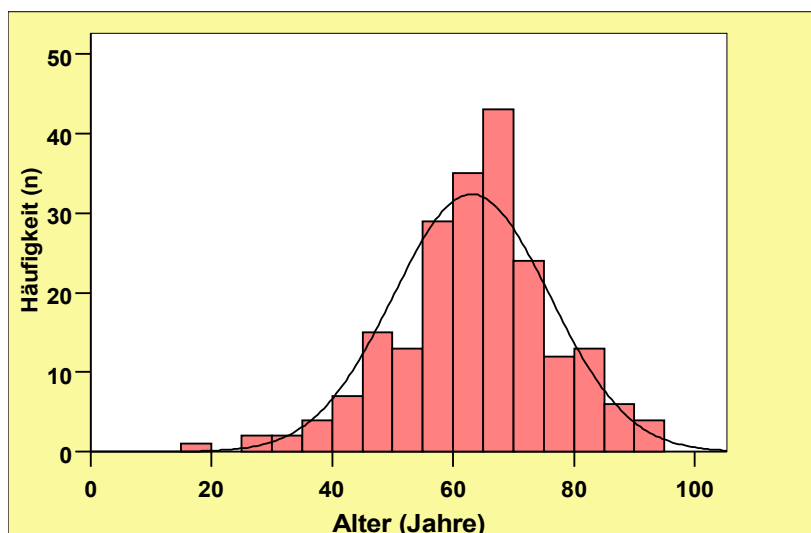


Abb. 7: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Tabelle 2: Patientencharaktereristika und Risikofaktoren

Variable	Alle Patienten (n=210)
Alter (Jahre) (Median±Standardabweichung)	64 ±12,9
Gewicht (kg) (Mittelwert±Standardabweichung)	81,2 ±16,9
Größe (cm) (Mittelwert±Standardabweichung)	1,73 ±0,81
Body mass index (kg/m ²) (Mittelwert±Standardabweichung)	26,8 ±4,6
Männer	118 (56,2%)
Arterieller Hypertonus	146 (69,5%)
Diabetes mellitus	17 (8,1%)
Raucher	73 (34,8%)
Hypercholesterinämie	76 (36,2%)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	216 ±48,0
HDL-Cholesterin (mg/dl)	60,3 ±17,6
Positive Familienanamnese für KHK	86 (41%)

5.1.2 Kalkuliertes Mortalitätsrisiko

Die Ein-, Drei- als auch die Zehn-Jahresprognose für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens künftiger kardialer Ereignisse wurde mittels des Morise-Scores und des Framingham-Scores berechnet. Im Morise-Score wurden die Patienten in drei Risikogruppen unterteilt (niedrig, intermediär, hoch). In der Gruppe mit dem niedrigsten Risiko für künftige kardiale Ereignisse waren 18 Patienten (8,6%), die mittlere Risikogruppe enthielt die meisten Patienten (n=123; 58,6%) und in der Hochrisikogruppe befanden sich 69 (32,9%) Patienten. Dabei fand sich ein Einjahresrisiko von 0,26% für die niedrige Risikogruppe, 1,23% für die mittlere und 2,43% für die Hochrisikogruppe. Das Dreijahresrisiko nach Morise-Score lag bei 0,8% für diejenigen Patienten, die sich in der niedrigen Risikogruppe, sowie 3,7% bei denen, die sich in der mittleren Risikogruppe befanden. In der Hochrisikogruppe lag das Dreijahresrisiko nach Morise-Score bei 7,3% (siehe Tab 3).

Für alle Patienten betrug nach Morise-Score das vorhergesagte Einjahresrisiko im Mittel $1,54\% \pm 0,67$ und das vorhergesagte Dreijahresrisiko $4,63\% \pm 2,03$.

Unter Verwendung des Framingham-Scores wurde das kardiovaskuläre Risiko für die nächsten 10 Jahre erfasst. Das mittlere Risiko für unser Patientenkollektiv lag bei 8,8% (siehe Tabelle 4, vergleiche Tabellen im Anhang).

Tabelle 3: Kalkuliertes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse nach Morise-Score

Risikogruppe nach Morise-Score	Patientenkollektiv (n)
gering	18 (8,6%)
intermediär	123 (58,6%)
hoch	69 (32,9%)

Risikogruppe nach Morise-Score	1-Jahresrisiko (%) kalkuliert
gering	0,27
intermediär	1,23
hoch	2,43

Risikogruppe nach Morise-Score	3- Jahresrisiko (%) kalkuliert
niedrig	0,8
intermediär	3,7
hoch	7,3

Tabelle 4: 10-Jahres Risiko des Patientenkollektivs nach Framingham-Score

Variable	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Framingham-Score			
Hypercholesterinämie	1,69	1	1,84
HDL-Cholesterin	-0,7	0	1,02
Systolischer Blutdruck	1,54	1	1,29
Alter	9,85	10	5,29
Gesamtpunktzahl	12,8	13	5,22
10-Jahres-Risiko (kalkuliert)	8,82	8	7,35

5.1.3 Indikationen zur Durchführung der Diagnostik

Indikationen für die CMR Untersuchung waren eine stabile Angina pectoris entsprechend der Canadian Cardiovascular Society (CCS) I (n=46; 21,9%), CCS II (n=61; 29,0%), CCS III (n=3; 1,4%) oder eine Belastungsdyspnoe (als Anginaäquivalent gedeutet), die nach der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation graduiert wurde: NYHA I (n= 9; 4,3%), NYHA II (n=36; 17,1%), NYHA III (n=9; 4,3%). Weitere Indikationen waren eine pathologische Ergometrie (n=15; 7,1%), Synkopen (n=3;1,4%) und Herzrhythmusstörungen (n=4;1,9%).

Die Angina pectoris wurde weiter unterteilt (siehe Abb.8) in typische (n=97; 46,2%) und atypische Beschwerden, bzw. keine Angina pectoris (n=11; 5,2%).

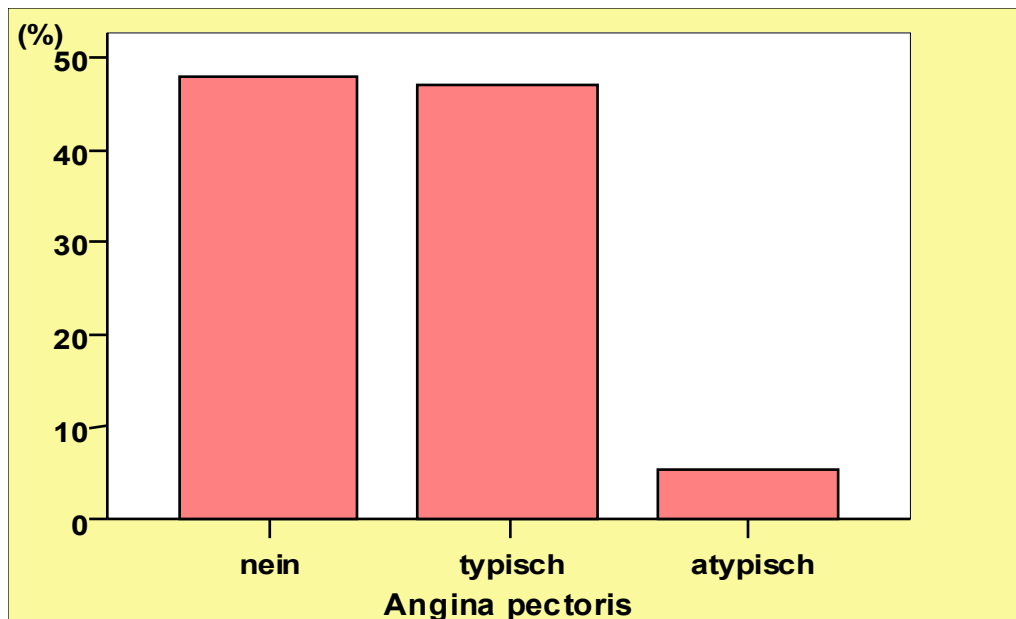


Abb. 8: Einteilung der Angina pectoris (keine, typisch oder atypisch)

5.2 Ergebnisse der Adenosin-Stress-Cardio-MR

Es kam zu keinerlei Komplikationen während der CMR-Stress-Tests unter der Gabe von Adenosin. Keine der 210 Untersuchungen musste aufgrund von Klaustrophobie, Panikattacken oder anderer klinisch relevanter Ereignisse abgebrochen werden, so dass alle 210 Patienten einer kompletten CMR-Untersuchung unterzogen werden konnten.

Die Herzfrequenz stieg während der Adenosin-Infusion von 68 ± 11 auf 87 ± 14 ($p < 0,0001$) an. Die Bildqualität war in allen Fällen für eine Analyse geeignet. Die CMR-Parameter für die linksventrikulären Parameter waren enddiastolisches und endsystolisches Volumen, linksventrikuläre Masse und Ejektions-Fraktion (EF), siehe Tabelle 5. Gemäß den Einschlusskriterien zeigten alle Fälle eine normale First-pass-Perfusion und kein pathologisches Late-Enhancement.

Tabelle 5: Während der Cardio-MR erhobene Werte (CMR-Daten und klinische Messwerte)

CMR-Daten	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Linksventrikuläre Muskelmasse (g)	133	131	38,1
Linksventrikuläre Muskelmasse (%)	0,64	0,7	0,34
Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (ml)	139	135	34,9
Linksventrikuläres endsystolisches Volumen (ml)	55,4	53,8	19,6
Ejektionsfraktion (%)	60,8	62	8,91
Klinische Messwerte			
Systolischer Blutdruck (mmHg)	138	140	21,7
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	81,5	80	12,1
Herzfrequenz vor Adenosin (min ⁻¹)	68,7	67	10,9
Herzfrequenz während Adenosin (min ⁻¹)	87,4	87	14,3
Herzfrequenz nach Adenosin (min ⁻¹)	67,2	66	10,2
Sauerstoffsättigung (%)	96,4	97	6,84

5.3 Primärer und sekundärer Endpunkt

Von allen 210 Patienten konnten Informationen über den klinischen Verlauf nach 6 und nach 12 Monaten erhoben werden. Dies erfolgte durch telefonischen Kontakt mit den Patienten oder deren Angehörigen. Es erfolgte eine Befragung mittels standardisierten Fragekatalogs (siehe 4.1.4.). Waren der Patient oder seine Familie nicht erreichbar, so wurde Rücksprache mit dem Hausarzt oder mit den Ärzten der zuletzt behandelnden Klinik gehalten.

Als primäre Endpunkte waren definiert kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisation (perkutane koronare Intervention oder aortokoronare Bypass-Operation (siehe 4.4.1.).

Während der Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten kam es zu keinem einzigen kardiovaskulären Tod und zu keinem einzigen Myokardinfarkt. Innerhalb der ersten 6 Monate nach der Index-CMR-Untersuchung wurde ein Patient aufgrund einer symptomatischen 75%igen proximalen LAD-Stenose dilatiert und mit einem Stent versorgt.

Nach 12 Monaten wurde ein zweiter primärer Endpunkt dokumentiert. Ein Patient wurde 7 Monate nach der Index-CMR-Untersuchung zu einer aortokoronaren Bypassoperation verlegt. Der primäre Endpunkt wurde somit im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten in 2 von 210 Fällen erreicht (0,95%).

Als sekundäre Endpunkte waren definiert der nicht-kardiale Tod und die Durchführung einer Koronarangiographie ohne Reperfusion (siehe 4.4.2. Sekundärer Endpunkt).

Während der Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten kam es zu einem nicht-kardialen Todesfall aufgrund einer letalen Lungenembolie. Fünf Patienten wurden innerhalb der ersten 6 Monate nach der Index-CMR-Untersuchung einer diagnostischen Koronarangiographie unterzogen mit Ausschluss einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit in 4 Fällen. In einem Fall wurde eine 60%ige Stenose der LAD und eine 70%ige Stenose des Ramus circumflexus diagnostiziert, jedoch nicht interveniert. Zwischen 6 und 12 Monaten wurde in 2 weiteren Fällen eine relevante koronare Herzerkrankung mittels Koronarangiographie ausgeschlossen.

5.3.1 Negativ prädiktiver Wert der Adenosin-Stress-CMR

Der negativ prädiktive Wert des Stress-CMR für Tod und Myokardinfarkt liegt bei 100% (vgl. oben).

Der negativ prädiktive Wert für den kombinierten Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, PCI, aortokoronare Bypass-Operation) liegt für die ersten 6 Monate bei 99,5% und für 12 Monate bei 99,1% (siehe Abb. 9).

Ereignis-freies Überleben

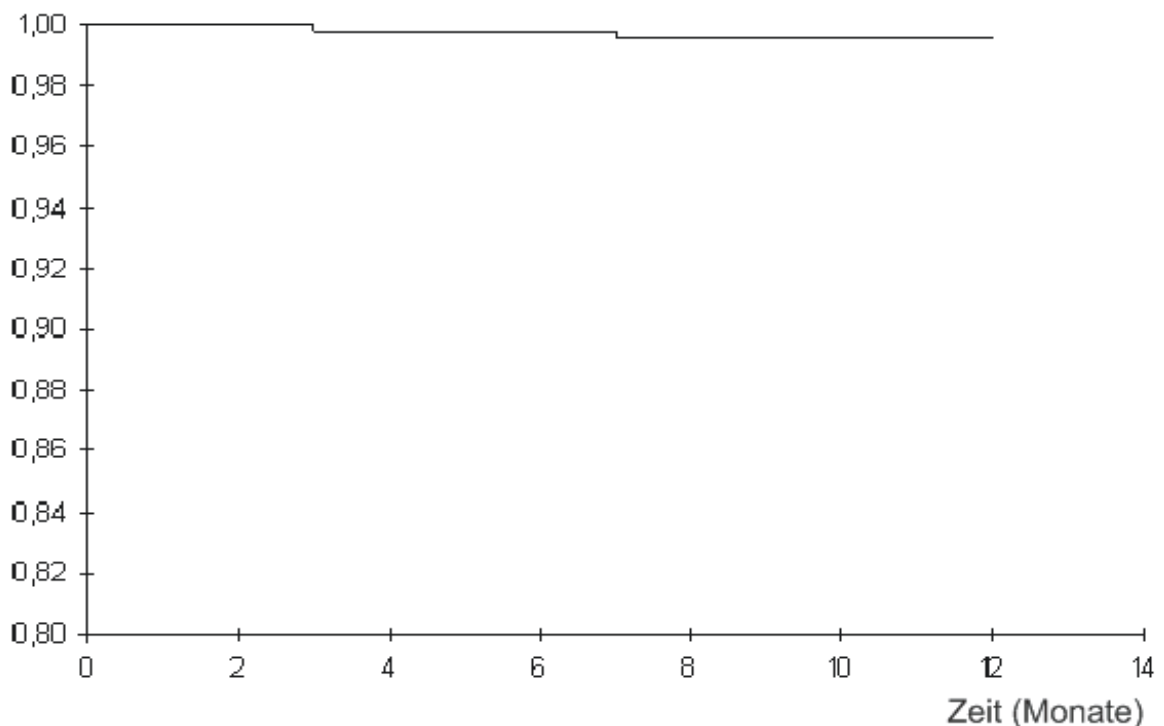


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve für das Ereignis-freie Überleben in Bezug auf den kombinierten Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, PCI, aortokoronare Bypass-Operation)

5.3.2 Vergleich der ermittelten und vorhergesagten Prognose

Die beobachtete Einjahres-Mortalität (0%) bei einer normalen Adenosin-Stress-CMR lag signifikant unter der vorhergesagten Prätest-Mortalität, die aufgrund des Alters und der Begleiterkrankungen mittels Morise-Score berechnet wurde. Die Kaplan-Meier-Kurve für das beobachtete Überleben lag signifikant über der vorhergesagten Mortalität (p log-rank test = 0,046, Abb. 10).

Überleben

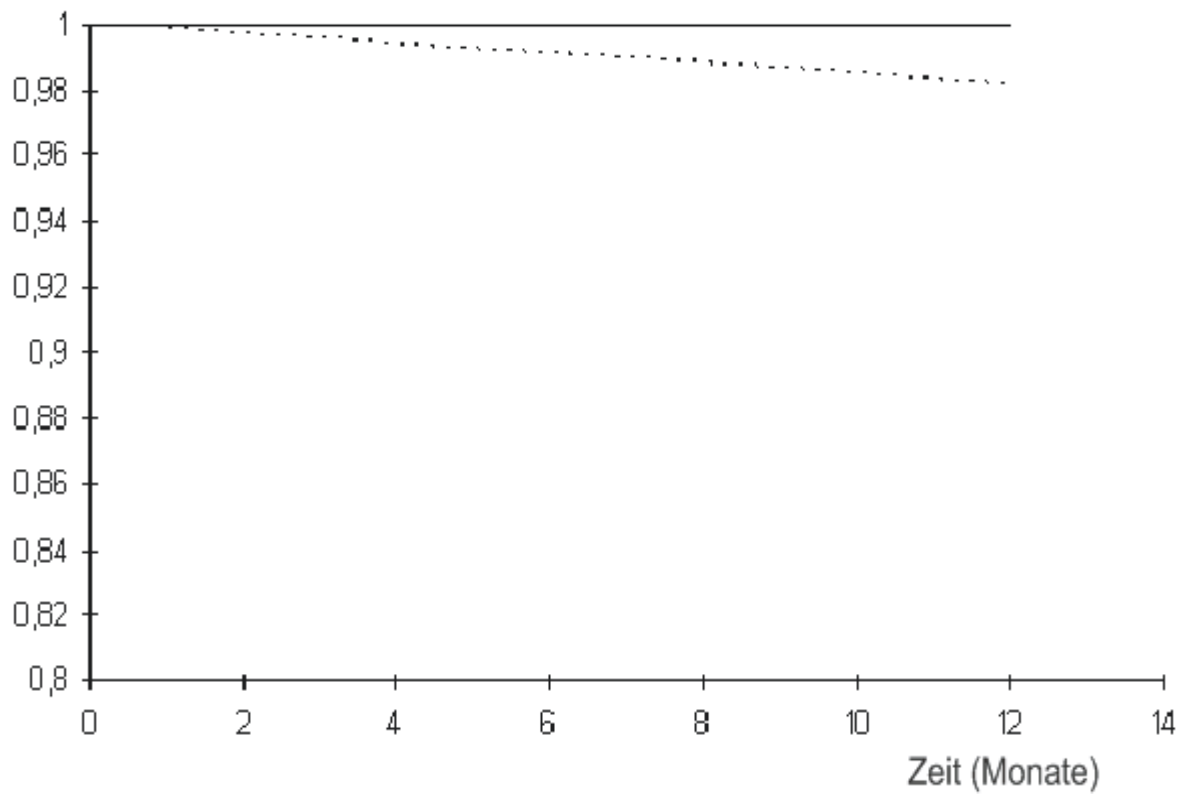


Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebens-Kurve. Vergleich der beobachteten Mortalität (durchgezogene Linie) mit der mittels Morise-Score vorhergesagten Mortalität (gestrichelte Linie), p log-rank test = 0,046.

5.3.3 Vergleich der Patienten mit und ohne primären Endpunkt

Bei dem Hauptergebnis einer sehr hohen negativ prädiktiven Wertigkeit der CMR als primären Endpunkt der Studie mit einer niedrigen Rate an unerwünschten Ereignissen (n=2) reicht die Power nicht aus, eine weitergehend statistisch basierte Ursachenforschung dieser seltenen Ereignisse durchzuführen. Aus diesem Grund wird auf einen statistischen Vergleich von Patienten mit und ohne primären Endpunkt verzichtet und lediglich eine deskriptive Darstellung vorgenommen.

Die zwei Patienten mit primärem Endpunkt waren 13 Jahre älter als die übrigen Patienten ohne primären Endpunkt. Ein Patient mit primärem Endpunkt war ein Mann (1%), der andere Patient war eine Frau (1%). Beide Patienten mit primärem Endpunkt hatten eine als „typisch“ angegebene Angina pectoris. Ein Patient mit primärem Endpunkt war Diabetiker. Beide Patienten mit primärem Endpunkt waren Raucher. Beide Patienten mit primärem Endpunkt hatten keine familiäre Vorbelastung bezüglich einer koronaren Herzerkrankung. Beide Patienten mit primärem Endpunkt hatten eine arterielle Hypertonie und eine Hypercholesterinämie. Patienten mit und ohne primärem Endpunkt unterschieden sich nicht hinsichtlich des HDL-Cholesterins und des Gesamt-Cholesterins. Ebenso unterschieden sie sich nicht hinsichtlich der CMR-Parameter: absolute und relative Muskelmasse, LVEDV und LVESV sowie der Ejektionsfraktion. Patienten mit und ohne primärem Endpunkt unterschieden sich nicht hinsichtlich des 10-Jahres-Risikos nach Framingham, des Framingham Alters-Scores, des Framingham Cholesterin-Scores, des Framingham HDL-Scores, des Framingham Blutdruck-Scores und des Framingham Gesamt-Scores. Ebenso unterschieden sie sich nicht hinsichtlich der berechneten Ein- und Dreijahresmortalität nach Morise und der berechneten Risikogruppe nach Morise.

6. Diskussion

In der vorliegenden Studie konnten wir als Hauptergebnis zeigen, dass Patienten mit einer normalen Adenosin-Stress-CMR eine sehr niedrige Rate ungünstiger kardialer Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE) und eine hervorragende Ein-Jahres-Prognose aufweisen. Diese Ergebnisse erhalten eine besondere Bedeutung vor dem Hintergrund, dass die Prätestwahrscheinlichkeit für das Auftreten kardialer Ereignisse (70) in der Mehrzahl der untersuchten Patienten intermediär bis hoch war. Damit handelt es sich um ein für die Abklärung einer koronaren Herzerkrankung repräsentatives Kollektiv. Eine wesentliche Stärke der vorliegenden Untersuchung ist die prospektive Validierung der Hypothese, dass bei Patienten mit normaler Adenosin-Stress-CMR eine Koronarangiographie zurückgestellt werden kann, ohne dass es zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten unerwünschter kardialer Ereignisse kommt. Wir konnten zeigen, dass eine derartige - auf dem Ergebnis der CMR beruhende - Entscheidung verlässlich ist und es nicht zu einer Unterschätzung einer relevanten koronaren Herzerkrankung kommt. Obwohl es nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei einigen Patienten eine intermediäre Koronarstenose übersehen wurde, belegt unsere Studie, dass eine klinisch relevante koronare Herzerkrankung in der Adenosin-Stress-CMR nicht übersehen wird.

6.1 Die Rolle der Stufendiagnostik der koronaren Herzerkrankung

Durch die auch im 21. Jahrhundert zunehmende Inzidenz und Prävalenz der koronaren Herzerkrankung mit hoher Mortalität besteht ein zunehmender Bedarf an

nicht-invasiver Methoden im Sinne einer Stufendiagnostik vor der Indikationsstellung zur Durchführung einer Koronarangiographie. Obwohl die Herzkatheteruntersuchung derzeit den Goldstandard für Diagnose und Therapie(entscheidung) bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung darstellt (95), zeigen Registerdaten, dass im klinischen Alltag durch eine Katheteruntersuchung nur in 50 bis 70% der Fälle eine KHK diagnostiziert wird (63, 123). Daraus ergibt sich der Bedarf, präziser als bisher jene Patienten zu identifizieren, bei denen auf eine Invasivdiagnostik verzichtet werden kann. Eine Studie konnte kürzlich zeigen, dass der Ansatz einer Stufendiagnostik mittels myokardialer Perfusions-Szintigraphie in der Beurteilung des Verdachts auf koronare Herzerkrankung etwa die Hälfte der Herzkatheteruntersuchungen überflüssig machen kann (37). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sogar in den Hochrisikogruppen Kosten eingespart werden können. Das Risiko, Patienten mit einer schweren Erkrankung zu übersehen, war in dieser Studie vernachlässigbar gering (37). Neben der klinischen Relevanz konnte gezeigt werden, dass der Ansatz einer Ischämie-getriggerten selektiven Invasivdiagnostik dazu beitragen kann, erhebliche Kosten im Gesundheitswesen einzusparen. Dies wurde inzwischen für die nuklearmedizinischen myokardialen Perfusionsuntersuchungen belegt (103).

Im Konzept, überflüssige Herzkatheter einzusparen und gleichzeitig Patienten mit relevanter koronarer Herzerkrankung nicht zu übersehen, ist als entscheidender Baustein eine Stufendiagnostik nötig, die Patienten sicher als Niedrigrisikopatienten identifiziert.

Aktuelle Entwicklungen im Bereich der CT-Technologie haben die nicht-invasive Bildgebung der Koronararterien möglich gemacht (1). Die diagnostische Stärke dieser Technik ist ein hoher negativ-prädiktiver Wert für die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung (95-100%) (26,62,68,87). Dies belegt die Annahme, dass

die CT-Angiographie der Koronarien ein nützliches Diagnostikum darstellt, um das Vorliegen einer relevanten Koronarstenose in einer bestimmten Gruppe von Patienten auszuschließen, insbesondere in der Subgruppe mit niedrigem Prätestrisiko für das Vorliegen von Koronarstenosen. Als Limitation dieser Methode muss jedoch das Vorhandensein der Strahlenbelastung angesehen werden. Darüber hinaus besteht die aktuelle Expertenmeinung, dass für eine optimale Entscheidungsfindung es bezüglich Indikation zur Herzkatheteruntersuchung prognostisch wichtiger ist, eine Ischämie auszuschließen oder zu bestätigen, als eine Koronarstenose zu quantifizieren (75).

6.2 Beurteilung der kardiovaskulären Prognose im Rahmen der nicht-invasiven Stufendiagnostik

Die aktuelle Entwicklung zeigt, dass sich der Schwerpunkt wissenschaftlicher Publikationen in diesem Gebiet zunehmend über die diagnostische Genauigkeit hinaus zur prognostischen Aussage der Methoden verlagert (104). Sensitivität und Spezifität sind nur eingeschränkt hilfreich für die Therapieentscheidung. Als Maß der Testperformance wird daher vermehrt die Verwendung prognostischer Parameter empfohlen (104).

So wird als kritischer Teil in der Beurteilung der Wertigkeit eines bildgebenden nicht-invasiven Tests sein Einfluss auf die Prognose des Patienten und auf Änderungen in der weiteren Behandlung angesehen (10). Für die Qualität eines nichtinvasiven diagnostischen Tests ist der Einfluss auf die Prognose wichtiger als die diagnostische Genauigkeit. Die Einteilung in Risikogruppen durch einen

diagnostischen Test ist immer dort notwendig, wo die weitere invasive Diagnostik und Therapie auf Hochrisikogruppen beschränkt ist (13). Die Intensität und Invasivität einer Behandlung ist direkt proportional zu dem eingeschätzten Risiko der Patienten, so dass kostenintensive Behandlungen auf Hochrisikopatienten beschränkt bleiben (13). Der ökonomische Nutzen dieser Risikostratifikation liegt darin, dass im Falle einer Nichtbehandlung Patienten mit hohem Risiko häufiger unerwünschte kardiale Ereignisse erleiden, die wiederum in höheren Folgekosten resultieren. Darüber hinaus kann die Identifizierung von Hochrisikopatienten vor dem Beginn einer klinischen Manifestation der Erkrankung die Kosten einer fortgeschrittenen Erkrankung mit signifikanter Morbidität und Mortalität wieder ausgleichen. Umgekehrt sollte ein niedriges Risiko auch niedrigen Gesundheitsausgaben entsprechen.

Das relative Risiko in einem Kollektiv wird statistisch definiert als die Wahrscheinlichkeit (meist mit 95%-Konfidenzintervallen) für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Das relative Risiko zeigt den x-fachen Anstieg des Ereignisrisikos in Hoch- gegenüber Niedrigrisikopatienten an. Da das kardiovaskuläre Risiko häufig additiv und/oder multifaktoriell ist, helfen multivariate Regressionsmodelle unter der Voraussetzung einer unabhängigen Verteilung von Variablen in der Abschätzung von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (104). Daher kann ein multivariates prädiktives Modell benutzt werden, um die interaktive Natur eines Risikofaktors zu beschreiben im Verhältnis zu den pathologischen Befunden in der Bildgebung. Es stellt somit eine verbesserte Methode in der Beurteilung des prognostischen Wertes eines Testes dar (18,19,21, 30,31,39,50,60,89,101,102). Ein Schlüssel für die Interpretation des relativen Risikos bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist das Verständnis, dass das kardiovaskuläre Risiko mit pathologischen Befunden in der Myokardperfusion

ansteigt (d.h. ein direktes proportionales Verhältnis vorliegt). Wie Shaw ausführt (104), ist bei den Berechnungen der Unterschied zwischen dem absoluten und dem relativen Risiko zu berücksichtigen. In zwei Populationen mit unterschiedlichem Risiko (z. B. V.a. KHK und chronische KHK) kann das relative Risiko gleich hoch sein. Jedoch ist die absolute Ereignisrate in der einen Population möglicherweise höher (23). Als Beispiel könnte man dafür einen Patienten mit intermediärem Risiko für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung nehmen und einen mit bekannter koronarer Herzerkrankung, beide mit unauffälligem Perfusionsergebnis, in denen das relative Risiko gering sein mag, jedoch das absolute Risiko bei <1% vers. 1-2% pro Jahr liegt. Ein Unterschied, der durchaus bedeutsam sein kann (104).

6.3 Allgemeiner Stellenwert der CMR in der kardialen Diagnostik

Als ein Ergebnis des raschen technischen Fortschritts im Bereich von Hard- und Software gewinnt die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) zunehmend einen Stellenwert als wichtige Methode in der kardialen Diagnostik. Zahlreiche klinische und experimentelle Studien haben die Gleichwertigkeit und sogar Überlegenheit der CMR im Vergleich zu anderen Bildgebungsverfahren belegt (61,84). Besondere Stärken der CMR sind die Fähigkeit, anatomische Einschränkungen bei der Bildgebung zu überwinden, der multimodale Ansatz sowie das Fehlen einer Strahlenbelastung. Die wichtigsten klinischen Anwendungsgebiete der CMR umfassen die Beurteilung der linksventrikulären Funktion, der

Myokardvitalität und –perfusion, von Klappenerkrankungen und der Differentialdiagnose entzündlicher Herzerkrankungen und Kardiomyopathien (84).

6.4 Stellenwert der CMR in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung

Zur Beurteilung der koronaren Herzerkrankung integriert die CMR die Analyse der globalen und regionalen myokardialen Pumpfunktion mit Aussagen über die Myokardvitalität und –perfusion (42). Diese nicht-invasive diagnostische Trias der CMR stellt eine einmalige methodische Stärke zur umfassenden Beurteilung der koronaren Herzerkrankung in einem einzigen Untersuchungsgang dar (84). Weitere Merkmale sind die ausgezeichnete räumliche Auflösung und der hohe Kontrast. Der Stellenwert der CMR in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung ist kürzlich in einer Metaanalyse von 37 Studien belegt worden (77). Für die Perfusionsanalyse fand sich eine mittlere Sensitivität von 91% (in den aktuellsten Studien 96-97%) für die Erkennung relevanter Koronarstenosen bei einer mittleren Spezifität von 81%. Durch diese diagnostischen Fähigkeiten erreicht und übertrifft die Perfusions-CMR die Genauigkeit von SPECT (110) und Stressechokardiographie (65,77,98). Diesbezüglich kommt als besondere Stärke die höhere räumliche Auflösung zum Tragen, welche eine genauere Unterscheidung zwischen subendokardialen und transmuralen Perfusionsdefiziten erlaubt (119). Dies ist für die Früherkennung einer Ischämie von Bedeutung, welche sich primär durch lediglich subendokardiale Perfusionsdefizite manifestiert (77).

6.5 Prognostische Bedeutung der Adenosin-Stress-CMR

Für das SPECT ist die prognostische Sicherheit gut etabliert (104). So beträgt die jährliche kardiale Ereignisrate nach einem unauffälligen SPECT weniger als 1% bis zu drei Jahre nach der Untersuchung (104).

Während die hohe diagnostische Genauigkeit zur Detektion einer relevanten koronaren Herzerkrankung mittels CMR mittlerweile vielfach belegt werden konnte (44,46,63,70,77,83,95), liegen nur wenige Daten zum prognostischen Stellenwert des CMR vor (11,40).

Vereinzelt konnte der prognostische Nutzen der Dobutamin-Stress-CMRs gezeigt werden (40,58), sowie zuletzt auch für die Dipyridamol-Stress-CMR (11). In zwei Arbeiten wird die prognostische Aussagekraft auf die Adenosin-Stress-CMR ausgedehnt: Bei 135 Patienten mit Thoraxschmerzen, die bisher keinen Herzinfarkt erlitten hatten, konnten Ingkanisorn et al. zeigen, dass bei normaler Adenosin-Stress-CMR im Follow-up bei keinem einzigen Patienten eine koronare Herzerkrankung diagnostiziert wurde. Ebenso kam es zu keinen anderen unerwünschten kardialen Ereignissen in dieser Studie (negativ prädiktiver Wert 100%). In einer parallel zu unserer Untersuchung am Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführten und kürzlich veröffentlichten Studie über 461 Patienten mit bekannter oder wahrscheinlicher koronarer Herzerkrankung berichteten Jahnke et al., dass für eine unauffällige Adenosin-Stress-CMR und für eine Dobutamin-Stress-CMR das ereignisfreie Überleben innerhalb der nächsten 3 Jahre bei 99,2% liegt (46). Diese Studie demonstrierte, dass die Stress-CMR eine wichtige zusätzliche Information jenseits von Risikofaktoren und Wandbewegungsstörungen in Ruhe liefern kann. Dabei waren die Adenosin-Stress-CMR und die Analyse von

Wandbewegungsstörungen in der Dobutamin-Stress-CMR äquivalent in der Voraussage kardialer Ereignisse. Letzteres ist von Bedeutung, da bei der Stress-Untersuchung mit dem Vasodilatator Adenosin weniger häufig Komplikationen auftreten wie bei der Dobutamin-Stress-CMR.

Unsere Ergebnisse zeigen in Übereinstimmung mit den Daten von Jahnke et al., dass die CMR in der Lage ist, Patienten mit niedrigem Risiko für zukünftige kardiale Ereignisse zu identifizieren. Zusammengefasst betrug der negativ-prädiktive Wert einer unauffälligen Adenosin-Stress-CMR 99,5% zum 6-Monats-Follow-up und 99,0% nach 12 Monaten. Für die harten Endpunkte Tod und Myokardinfarkt lag der negativ-prädiktive Wert für ein Jahr bei 100%. Die Kaplan-Meier-Kurve für das beobachtete Überleben der durch die CMR als unauffällig identifizierten Patienten war signifikant besser als die vorhergesagte Prätestmortalität ($p=0,048$). Somit bestätigt unsere Untersuchung die guten Ergebnisse der Adenosin-Stress-CMR im Hinblick auf die kardiovaskuläre Prognose. Insbesondere wurde prospektiv die Hypothese validiert, dass bei Patienten mit normaler Adenosin-Stress-CMR eine Koronarangiographie zurückgestellt werden kann, ohne dass es zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten unerwünschter kardialer Ereignisse kommt. In Erweiterung der in der Literatur untersuchten Subgruppen (Notfallpatienten (44), retrospektive Daten einer Klinik der Maximalversorgung (46) beziehen sich unserer Ergebnisse auf prospektive Entscheidungsfindung bei Routinepatienten, die in ein Krankenhaus der Akutversorgung zur primären KHK-Diagnostik eingewiesen wurden und zumeist ein intermediäres bis hohes Prätestrisiko für das Vorliegen einer relevanten koronaren Herzerkrankung hatten.

Unsere Daten zeigen, dass eine normale Adenosin-Stress-CMR ein niedriges Risiko impliziert, innerhalb des nächsten Jahres eine relevante koronare Herzerkrankung

oder unerwünschte kardiale Ereignisse zu entwickeln. Sie unterstützen die These, dass die Adenosin-Stress-CMR eine hohe prognostische Aussagekraft aufweist und im Rahmen der Stufendiagnostik erlaubt, Patienten zu identifizieren, bei denen eine Herzkatheteruntersuchung zurückgestellt werden kann.

6.6 Sicherheit der Adenosin-Stress-CMR

Wie in bereits früher publizierten Untersuchungen (44) gab es in unserer Studie keine schwerwiegenden Komplikationen bei der Verwendung von Adenosin. Die Adenosin-Stress-CMR besitzt ein exzellentes Sicherheitsprofil, wenn potentielle Nebenwirkungen und Kontraindikationen beachtet werden. Einer der größten Vorteile der Adenosin-Stress-CMR gegenüber der koronaren Computertomographie ist die Vermeidung der ionisierenden Strahlung. Da die koronare Herzerkrankung als chronische Erkrankung mit dem Älterwerden der Patienten fortschreitet, erfordert die Verlaufskontrolle der Erkrankung wiederholte Durchführungen der nicht-invasiven Testung. In dieser Hinsicht ist das günstige Sicherheitsprofil der Stress-CMRs anderen nicht-invasiven Untersuchungsmethoden überlegen (43,64,97).

6.7 Limitationen

Folgende Limitationen unserer Studie müssen erwähnt werden. Als erstes fand in unserer Studie kein Vergleich des prädiktiven Wertes einer normalen mit dem einer pathologischen Adenosin-Stress-CMR statt. Da jedoch die prognostische Bedeutung einer pathologischen Stress-CMR gut untersucht ist (44,46,59), erschien es uns sinnvoll zu sein, in unserer Untersuchung auf den negativ prädiktiven Wert einer unauffälligen Adenosin-Stress-CMR zu fokussieren. Zweitens führten wir keinen Vergleich mit anderen nicht invasiven Stress-Untersuchungen durch. Drittens ist nicht auszuschließen, dass aufgrund unserer Fallzahl das Auftreten von seltenen kardialen Ereignissen, darunter kardiovaskulärer Tod und nicht tödlicher Myokardinfarkt trotz einer unauffälligen Adenosin-Stress-CMR unterschätzt wurde. Daher erscheint es wünschenswert, unsere Erfahrungen in einer groß angelegten, multizentrischen, randomisierten Studie zu überprüfen. Dies gilt auch für eine weitergehend statistisch basierte Ursachenforschung dieser seltenen Ereignisse, nachdem die statistische Power unserer Studie diesbezüglich limitiert ist und dazu keine statistisch abgesicherte Aussage erlaubt.

6.8 Schlussfolgerung

Eine normale Adenosin-Stress-CMR erlaubt die Vorhersage einer sehr niedrigen Rate unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse und somit einer exzellenten Einjahresprognose bei Patienten mit intermediärem bis hohem Risiko für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung. Unsere Ergebnisse erlauben eine klinische Rückversicherung, dass Patienten mit Risiko für eine KHK-assoziierte Komplikationsrate von einer unauffälligen Adenosin-Stress-CMR nicht übersehen werden. Zusammenfassend kann daher die CMR als zuverlässige nicht-invasive Stufendiagnostik dienen, um die Anzahl an überflüssigen diagnostischen Koronarangiographien zu reduzieren.

7. Zusammenfassung

Als ein Ergebnis des raschen technischen Fortschritts im Bereich von Hard- und Software gewinnt die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) zunehmend einen Stellenwert als wichtige Methode in der kardialen Diagnostik. Zur Beurteilung der koronaren Herzerkrankung integriert die CMR die Analyse der globalen und regionalen myokardialen Pumpfunktion mit Aussagen über die Myokardvitalität und –perfusion. Diese nicht-invasive diagnostische Trias der CMR stellt eine einmalige methodische Stärke zur umfassenden Beurteilung der koronaren Herzerkrankung in einem einzigen Untersuchungsgang dar.

Wenngleich der diagnostische Stellenwert der CMR in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung in vielen Studien belegt worden ist, fehlen Daten zur prognostischen Bedeutung dieser Ergebnisse. Dabei wird zur Beurteilung der Wertigkeit neuer diagnostischer Verfahren zunehmend über die diagnostische Genauigkeit hinaus eine prognostische Aussage der Methoden gefordert. Da Sensitivität und Spezifität für die Therapieentscheidung nur eingeschränkt hilfreich sind, wird als Maß der Testperformance vermehrt die Verwendung prognostischer Parameter empfohlen.

Unsere Studie untersuchte daher die bislang ungeklärte Frage der prognostischen Wertigkeit eines unauffälligen Stress-CMR-Befundes in der Stufendiagnostik der koronaren Herzerkrankung. Dafür wurde bei 210 Patienten mit normalem Adenosin-Stress-CMR-Befund die Vorhersagekraft der CMR im Hinblick auf zukünftige unerwünschte kardiale Ereignisse innerhalb von 12 Monaten evaluiert. Es wurden prospektiv Patienten untersucht, bei denen innerhalb der Abklärung des Verdachts auf eine koronare Herzerkrankung aufgrund einer unauffälligen CMR auf eine Koronarangiographie verzichtet wurde. Diese Patienten wurden anschließend über

12 Monate hinsichtlich des Auftretens unerwünschter kardialer Ereignisse nachbeobachtet und unter Verwendung eines standardisierten Fragebogens nach kardiologischen Ereignissen, sonstigen unerwünschten Ereignissen (nicht-kardialer Tod) und kardiovaskulären Risikofaktoren befragt.

Als primäre Endpunkte nach 12 Monaten Beobachtungszeit wurden definiert: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation (PCI oder aortokoronare Bypass-Operation). Diese Ereignisse wurden als unerwünschte kardiale Ereignisse zusammengefasst (MACE = major adverse cardiovascular events). Die beobachtete 1-Jahres-Mortalität wurde mit der kalkulierten Mortalität unter Verwendung des Morise-Scores verglichen.

In der vorliegenden Studie konnten wir als Hauptergebnis zeigen, dass Patienten mit einer normalen Adenosin-Stress-CMR eine sehr niedrige Rate ungünstiger kardialer Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE) und eine hervorragende Ein-Jahres-Prognose aufweisen. Zusammengefasst betrug der negativ-prädiktive Wert eines unauffälligen Adenosin-Stress-CMR 99,5% zum 6-Monats-Follow-up und 99,0% nach 12 Monaten. Für die harten Endpunkte Tod und Myokardinfarkt lag der negativ-prädiktive Wert für ein Jahr bei 100%. Die Kaplan-Meier-Kurve für das beobachtete Überleben der durch das CMR als unauffällig identifizierten Patienten war signifikant besser als die vorhergesagte Prätestmortalität ($p=0,048$).

Diese Ergebnisse erhalten eine besondere Bedeutung vor dem Hintergrund, dass die Prätestwahrscheinlichkeit für das Auftreten kardialer Ereignisse in der Mehrzahl der untersuchten Patienten intermediär bis hoch war. Damit handelt es sich um ein für die Abklärung einer koronaren Herzerkrankung repräsentatives Kollektiv. Eine wesentliche Stärke der vorliegenden Untersuchung ist die prospektive Validierung

der Hypothese, dass bei Patienten mit normaler Adenosin-Stress-CMR eine Koronarangiographie zurückgestellt werden kann, ohne dass es zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten unerwünschter kardialer Ereignisse kommt. Wir konnten zeigen, dass eine derartige - auf dem Ergebnis der CMR beruhende - Entscheidung verlässlich ist und es nicht zu einer Unterschätzung einer relevanten koronaren Herzerkrankung kommt. Obwohl es nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei einigen Patienten eine intermediäre Koronarstenose übersehen wurde, belegt unsere Studie, dass eine klinisch relevante koronare Herzerkrankung in der Adenosin-Stress-CMR nicht übersehen wird.

Unsere Daten zeigen, dass eine normale Adenosin-Stress-CMR ein niedriges Risiko impliziert, innerhalb des nächsten Jahres eine relevante koronare Herzerkrankung oder unerwünschte kardiale Ereignisse zu entwickeln. Sie unterstützen die These, dass die Adenosin-Stress-CMR eine hohe prognostische Aussagekraft aufweist und im Rahmen der Stufendiagnostik erlaubt, Patienten zu identifizieren, bei denen eine Herzkatheteruntersuchung zurückgestellt werden kann.

Es erscheint dennoch wünschenswert, unsere Erfahrungen in einer groß angelegten, multizentrischen, randomisierten Studie zu überprüfen.

Literatur

1. Achenbach S. Computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1919–28
2. Achenbach S, Ropers D, Phole F. Detection of coronary artery stenosis using multi-detector CT with 16 x 0.75 collimation and 375 ms rotation. *Eur. Heart J.* 2005; 26, 1978-1986
3. Al-Saadi N, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Fleck E, Nagel E. Comparison of various parameters of determining an index of myocardial perfusion reserve in detecting coronary stenosis with cardiovascular magnetic resonance tomography. *Z. Kardiol* 2001; 90:824-834
4. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2000; 101(12), 1379-1383
5. Ansari M, Aroz PA, Gerard SK, Watzinger MN, Lund GK, Massie BM, Higin CB, Saloner DA. Comparison of late enhancement cardiovascular magnetic resonance and thallium SPECT in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction. *J. Cardiovasc Magn Reson* 2004; 2:15-22
6. Anthony P, Morise, Jalisi Farrukh. Evaluation of pretest and exercise test scores to assess all-cause mortality in unselected patients presenting for exercise testing with

symptoms of suspected coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42:842-850

7. Beller GA., Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 101 (12), 1465-1478 (2000)

8. Bernhardt P, Engels T, Levenson B, Haase K, Albrecht A, Strohm O. Prediction of necessity for coronary artery revascularization by adenosine contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol* 2006;112:184-90

9. Bernhardt P., Steffens M., Kleinertz K., Morell R., Budde R., Leischik R., Krämer A., Overhoff U., Strohm O. Safety of adenosine stress magnetic resonance using a mobile cardiac magnetic resonance system. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8:475-478

10. Berry E, Kelly S, Hutton J, et al. A systematic literature review of spiral and electron beam computed tomography: with particular reference to clinical applications in hepatic lesions, pulmonary embolus and coronary artery disease. *Health Tech Assess* 1999; 3:1-121

11. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Monmeneu JV, Husser O, Dominguez E, Chorro FJ, Llacer A. Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected

coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007 Sep 18;50(12):1174-9. Epub 2007 Sep 4.

12. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease. Results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) Trial. (J Am Coll Cardiol 2008;52:1724–32)

13. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. Stratification of patients into high, medium, and low risk subgroups for purposes of risk factor management. J Am Coll Cardiol 1996;27:964-1047

14. Cardoza JD, Herfkens RJ. MRT-Basiskurs. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1999; 1-16

15. Cerqueira, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA., Ryan T., Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare Professional from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation 2002; 105:539–542

16. Chien D, Oesingmann N, Laub G. Klinische Anwendung der

Magnetresonanztomographie in der kardiologischen Diagnostik. *Electromedica* 2000; 68: 38-44

17. Chiu CW, So NM, Lam WW, Chan KY, Sanderson JE. Combined first-pass perfusion and viability study at MR imaging in patients with non-ST segment-elevation acute coronary syndromes: feasibility study. *Radiology* 2003; 226:717-722

18. Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med* 1993;118:201-10

19. Cox D. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* 1972;34:187-220

20. Cury RC, Cattani CAM, Gabure LAG, Racy DJ, de Gois JM, Siebert U., Lima SS., Brady TJ. Diagnostic performance of stress perfusion and delayed-enhancement MR imaging in patients with coronary artery disease. *Radiology* 2006; 240:39-45

21. DeLong ER, Nelson CL, Wong JB, et al. Using observational data to estimate prognosis: an example using a coronary artery disease registry. *Stat Med* 2001;20:2505-32

22. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;32:173–206

23. Diaz LA, Brunken RC, Blackstone EH, Snader CE, Lauer MS. Independent contribution of myocardial perfusion defects to exercise capacity and heart rate recovery for prediction of all-cause mortality in patients with known or suspected coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1558-64
24. Elhendy A, Sozzi FB, van Domburg RT, et al. Accuracy of exercise stress technetium 99m sestamibi SPECT imaging in the evaluation of the extent and location of coronary artery disease in patients with an earlier myocardial infarction. *J Nucl Cardiol*. Sep-Oct 2000;7(5):432-438
25. Erdmann E. *Klinische Kardiologie*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag; 2000 5.Auflage, Seite 341
26. Fine JJ, Hopkins CB, Ruff N, Newton FC. Comparison of accuracy of 64-slice cardiovascular computed tomography with coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;97:173– 4
27. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, et al. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *Jama*. Sep 9 1998;280(10):913-920
28. Forder JR, Pohost GM. Cardiovascular nuclear magnetic resonance: basic and clinical applications. *The Journal of Clinical Investigation* 2003; 111: 1630-9
29. Giang T., Nanz D., Coulden R. Detection of coronary artery disease by magnetic

resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium does: first European multicenter experiment. *Eur. Heart J.* 2004; 25, 1657-1665

30. Gjorup T, Kelbaek H, Stenbygard L, et al. Effect of knowledge of serum enzyme concentrations on doctors' interpretation of electrocardiographic manifestations in suspected myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:27

31. Goldman L, Mudge GH Jr, Cook EF. The changing "natural history" of symptomatic coronary artery disease: basis versus bias. *Am J Cardiol* 1983;51:449-54

32. Grebe O, Kestler HA, Merkle N, Wohrle J, Kochs M, Hoher M, Hombach V. Assessment of left ventricular function with steady-state-free-precession magnetic resonance imaging. Reference values and a comparison to left ventriculography. *Z. Kardiol* 2004; 93:686-695

33. Hahn D, Beer M, Sandstede J. MR tomography of the heart. *Der Radiologe* 2000; 40: 888-96

34. Hartiale J, Knuuti J. Imaging of the heart by MRI and PET. *Ann Med.* 1995 Feb;27(1):35-45

35. Hendel RC, Berman DS, Cullom SJ. Multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of correction for photon attenuation and scatter in SPECT myocardial

perfusion imaging. *Circulation* 99, 2742-2749 (1999)

36. Hoffmann R, Marwick TH, Poldermans D. Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur. Heart J.* 2002; 23, 821-829

37. Høilund-Carlsen P, Johansen A, Christensen H, et al. Potential impact of myocardial perfusion scintigraphy as gatekeeper for invasive examination and treatment in patients with stable angina pectoris: observational study without posttest referral bias. *Eur Heart J* 2006; 27:29-34

38. Horstick G, Petersen SE, Voigtländer T, Mohrs OK, Schreiber WG. Cardio-MRT: The multimodal functional analysis of the future. *Z. Kardiol* 2005; 93 Suppl 4:IV36-47

39. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied survival analysis: regression modeling of time to event data. New York: John Wiley and Sons, Inc; 1999

40. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, Hamilton CA, Rerkpattanapipat P, Link KM. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation* 2002;106:2328-33

41. Ibrahim T, Nekolla SG, Schreiber K, Odaka K, Volz S, Mehilli J. Assessment of coronary flow reserve: Comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J. Am Coll Cardiol* 2002; 39:864-70

42. Ishida N, Sakuma H, Motoyasu M. Noninfarcted myocardium: correlation between dynamic first-pass contrast-enhanced myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography. *Radiology* 2003;229:209–16
43. Francis JM, Pennell DJ. The treatment of claustrophobia during cardiovascular magnetic resonance; use and effectiveness of mild sedation. *J. Cardiovasc. Magn. Reson* 2000; 2: 130-41
44. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, Paterson DI, Syed MA, Aletras AH, Arai AE. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J. Am Coll Cardiol* 2006; 47:1427-32
45. Ishida N, Sakuma H, Motoyasu M, Okinaka T, Isaka N, Nakano T, Takeda K. Noninfarcted myocardium: correlation between dynamic first-pass contrast-enhanced myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography. *Radiology* 2003; 229:209-216
46. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007; 115:1769-76
- 47 Johnson T, Hahn D, Sandstede J. Quantitative Analyse der linksventrikulären Wandbewegung mit MR-Tagging. *Der Radiologe* 2004; 44: 158-63

48. Kaiser C, Bremerich J, Haller S. Limited diagnostic yield of non-invasive coronary angiography by 16-slice multidetector spiral computed tomography in routine patients referred for evaluation of coronary angiography. *Eur. Heart J.* 2005; 26, 1987-1992
49. Kauffmann G, Moser E, Sauer R. *Radiologie*. 2. Auflage. Urban & Fischer Verlag München, Jena 2001; 104-17
50. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Soc* 1958;53:457-81
51. Keijer JT, van Rossum AC, Wilke N, van Eenige MJ, Jerosch-Herold M, Bronzwaer JG, Visser CA. Magnetic resonance imaging of myocardial perfusion in single-vessel coronary artery disease: implications for transmural assessment of myocardial perfusion. *J Cardiovasc Magn Reson* 2000; 2:189-200
52. Kim RJ, Fieno DS, Parish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999; 100:1992-2002
53. Kitagawa K, Sakuma H, Hirano T, Okamoto S, Makino K, Takeda K. Acute myocardial infarction: myocardial viability assessment in patients early thereafter – comparison of contrast-enhanced MR imaging with resting 201Tl SPECT. *Radiology* 2003; 226:138-144

54. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, Schnackenburg B, Delius W, Mudra H, Wolfram D, Schwaiger M. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105:162-167
55. Klem I., Heitner JF., Shah DJ., Sketch MH., Behar V., Weinsaft J., Cawley P., Parker M., Elliott M., Judd RM., Kim RJ. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J. Am. Coll Cardiol* 2006; 47:1630-38
56. Kramer CM. Kardiovaskuläre MRT: Wenn sich Gegenwart und Zukunft im Heute treffen. *Electromedica* 2001; 69: 120-4
57. Knuesel PR., Nanz D., Wyss C., Buechi M., Kaufmann PA., von Schulthess GK., Lüscher TF., Schwitler J. Characterization of dysfunctional myocardium by positron emission tomography and magnetic resonance: relation to functional outcome after revascularization. *Circulation* 2003; 108:1095-1100
58. Kuijpers D, van Dijkman PR, Janssen CH, Vliegenthart R, Zijlstra F, Oudkerk M. Dobutamine stress MRI. Part II. Risk stratification with dobutamine cardiovascular magnetic resonance in patients suspected of myocardial ischemia. *Eur Radiol* 2004;14:2046-52
59. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients

presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:2733-43

60. Lauer MS, Blackstone EH, Young JB, Topol EJ. Cause of death in clinical research: time for a reassessment? *J Am Coll Cardiol* 1999;34:618-20

61. Lauerma K., Virtanen KS., Sipilä LM., Hekali P., Aronen HJ. Multislice MRI in assessment of myocardial perfusion in patients with single-vessel proximal left anterior descending coronary artery disease before and after revascularization. *Circulation* 1997; 96:2859-2867

62. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography. A comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:147-54

63. Madsen J, Bech J, Jørgensen E, Kastrup J, Kelbæk H, Saunamäki K. Yield of 5,536 diagnostic coronary arteriographies: Results from a data registry. *Cardiology* 2002;98:191-4

64. Martin ET., Coman JA., Shelock FG. Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla. *J. Am. Coll Cardiol* 2004; 43: 1315-24

65. Marwick T, D'Hondt AM, Baudhuin T, Willemart B, Wijns W, Detry JM, Melin J. Optimal use of dobutamine stress for the detection and evaluation of coronary artery

disease: combination with echocardiography or scintigraphy or both? *J Am Coll Cardiol* 1993;22:159-167

66. Marwick T., Willemart B., D'Hondt AM. Selection of the optimal nonexercise stress for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion. Comparison of dobutamine and adenosine using echocardiography and 99m Tc-MIBI single photon emission computed tomography. *Circulation* 1993; 87 (2), 345-354

67. McVeigh ER. MRI of Myocardial Function: Motion Tracking Techniques. *Magn Reson Imaging* 1996; 14: 137-50

68. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CAG, et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation* 2005;112:2318-23

69. Morise A. Are the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for exercise testing for suspected coronary artery disease. *Chest* 2000; 118:535-541

70. Morise AP, Jalisi F. Evaluation of pretest and exercise test scores to assess allcause mortality in unselected patients presenting for exercise testing with symptoms of suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:842– 50

71. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic Performance of Coronary Angiography by 64-Row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324-36
72. Muzik O, Durvenoy C, Beanlands RS. Assessment of diagnostic performance of quantitative flow measurements in normal subjects and patients with angiographically documented coronary artery disease by means of nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31(3), 534-540
73. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108:432-7
74. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999; 99(6), 763-770
75. Nagel E, Lima JAC, George RT, and Kramer CM. Newer Methods for Noninvasive Assessment of Myocardial Perfusion: Cardiac Magnetic Resonance or Cardiac Computed Tomography? *J Am Coll Cardiol Img* 2009 2: 656-660
76. Namdar M, Hany TF, Koepfli P, Siegrist PT, Burger C, Wyss CA, Luscher TF, von Schulthess GK, Kaufmann PA. Integrated PET/CT for the assessment of coronary artery disease: a feasibility study. *J Nucl Med* 2005;46:930-935.

77. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 2;50(14):1343-53. Epub 2007 Sep 17. Review
78. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:126-40
79. Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, Gebker R, Neuss M, Fleck E. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation* 2004; 110:835-45
80. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, Pennell DJ. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002; 346:1948-1953
81. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report . *European Heart Journal* 2004; 25: 1940-65
82. Pennell DJ., Sechtem Udo P., Higgins Charles B., Manning Warren J., Pohost Gerald M., Rademakers Frank E., van Rossum Albert C., Shaw Leslee J., Yucel E.

Kent. Clinical indications of cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart Journal* 2004; 25: 1940-65

83. Pilz G., Bernhardt P., Klos M., Ali E., Wild M., Höfling B. Clinical implication of adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging as potential gatekeeper prior to invasive examination in patients with AHA/ACC class II indication for coronary angiography. *Clin Res Cardiol* 2006; 95:531-38

84. Pilz G, Heer T, Harrer E, Ali E, Hoefling B. Clinical applications of cardiac magnetic resonance imaging. *Minerva Cardioangiol.* 2009 Jun;57(3):299-313

85. Plein S., Greenwood JP., Ridgway JP., Cranny G., Ball SG., Sivananthan MU. Assessment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with cardiac magnetic resonance imaging. *J. Am Coll Cardiol* 2004; 44:2173-81

86. Plein S., Radjenovic A., Ridgway JP., Barmby D., Greenwood JP., Ball SG. Coronary artery disease: myocardial perfusion MR imaging with sensitivity encoding versus conventional angiography. *Radiology* 2005; 235:432-30

87. Raff GJ, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552-7

88. Rehwald WG., Fieno DS., Chen EL., Kim RJ., Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible

ischemic injury. *Circulation* 2002; 105:224-229

89. Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores.

Ann Intern Med 1997;127:757-63

90. Sandstede J, Kreitner KF, Kivelitz D, Miller S, Wintersprenger B, Gutberlet M, Becker C, Beer M, Pabst T, Kopp A, Hahn D. Klinischer Einsatz von MRT und CT in der Herzdiagnostik. *Deutsches Arzteblatt* 2002; 27: 1892-7

91. Sandstede J, Kreitner KF, Kivelitz D, Miller S, Wintersprenger B, Gutberlet M, Becker C, Beer M, Pabst T, Kopp A, Hahn D. Neue Untersuchungsverfahren in der Herzdiagnostik. *Deutsches Arzteblatt* 2002; 26: 1836-40

92. Sandstede J, Lipke C, Beer M, Harre K, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D. Analysis of First-Pass and Delayed Contrast-Enhancement Patterns of Dysfunctional Myocardium on MR Imaging: Use in the Prediction of Myocardial Viability. *AJR* 2000; 174: 1737-40

93. Sandstede J, Lipke C, Beer M, Kenn W, Pabst T, Neubauer S, Hahn D. Signalintensitätsbeurteilung motilitätsgestörter Myokardareale in MR-Spötaufnahmen nach Gabe von Gd-DTPA – Korrelation zur regionalen Kontraktilitätszunahme nach Revaskularisierung. *Der Radiologe* 2000; 40:150-4

94. Sandstede J, Pabst T, Beer M, Lipke C, Baurle K, Butter F, Harre K, Kenn W, Voelker W, Neubauer S, Hahn D. Assessment of Myocardial Infarction in Humans

with ²³Na MR Imaging: Comparison with Cine MR Imaging and Delayed Contrast Enhancement . Radiology 2001; 221: 222-8

95. Scanlon PJ., Faxon DP., Audet AM., Carabello B., Dehmer GJ., Eagle KA., Legako RD., Leon DF., Murray JA., Nissen SE., Pepine CJ., Watson RM., Ritchie JL., Gibbons RJ., Cheitlin, Gardner TJ., Garson A. Jr., Russel RO. Jr., Ryan TJ., Smith SC. Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography).Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Circulation 1999; 99:2345-2357

96. Schwaiger M, Melin J. Cardiological applications of nuclear medicine. Lancet. Aug 21 1999;354(9179):661-666

97. Schwitter, J. Future strategies in the management of coronary artery disease. Future Cardiol 2006;2:555-66

98. Schwitter J., Wacker CM, van Rossum A, Lombardi M, Al-Saadi N. Ahlstrom H, Dill T, Larsson HB, Flamm SD, Marquart M, Johansson L. MR-IMPACT: Comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicenter, multivendor randomized trial. Eur Heart J. 2008 Feb;29(4):480-9. Epub 2008 Jan 21

99. Schwitter J., Nanz D., Kneifel S., Bertschinger K., Buchi M., Knusel PR., Marincek B., Luscher TF., von Schulthess GK. Perfusion in coronary artery disease

by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 2001; 103: 2230-2235

100. Sechtem U., Vöhringer M. The clinical role of “non-invasive” coronary angiography by multidetector spiral computed tomography: yet to be defined. *Eur. Heart J.* 2005; 26, 1942-1944

101. Shaw RE, Anderson HV, Brindis RG, et al. Development of a risk adjustment mortality model using the American College of Cardiology— National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR) experience: 1998-2000. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1104-12

102. Shaw LJ, Eisenstein EL, Hachamovitch R, et al. A primer of biostatistic and economic methods for diagnostic and prognostic modeling in nuclear cardiology: part II. *J Nucl Cardiol* 1997;4:52-60

103. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:661-9

104. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-85

105. Sketch MH, Mooss AN, Butler MN, Nair CK, Mohiuddin SM. Digoxin-induced positive exercise tests: their clinical and prognostic significance. *Am J Cardiol* 1981;48:655–659
106. Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, et al. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol*. Dec 1997;30(7):1687-1692
107. Strohm O, Heinemann S, Kleinertz K, Sechtern U. Aktueller Stand der kardiovaskulären MRT und CT. *Herz* 2004; 29: 223-8
108. Takase B., Nagata M., Kihara T., Kameyawa A., Noya K., Matsui T. Whole-heart dipyridamole stress first-pass myocardial perfusion MRI for the detection of coronary artery disease. *Jpn Heart J*. 2004; 45:475-86
109. Takeuchi M., Araki M. Nakashima Y., Kuroiwa A. Comparison of dobutamine stress echocardiography and stress thallium-201 single-emission computed tomography for detecting coronary artery disease. *J. Am Soc Echocardiogr*. 1993; 6:593-602
110. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence consensus conference organised by the British Cardiac Society, the British Nuclear Cardiology Society and the British Nuclear Medicine Society, endorsed by the Royal College of Physicians of London and the Royal College of Radiologists. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;31:261-91

111. van Buuren F., Mannebach H., Horstkotte D. 20. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Z. Kardiol* 2003;94:212-215
112. van Train KF., Garcia EV., Maddahi J. Multicenter trial validation for quantitative analyses of same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi myocardial tomograms. *J. Nucl. Med.* 1994; 35(4), 609-618
113. Wackers FJT., Bodenheimer M., Fleiss JL., Brown M. Multicenter Study on Silent Ischemia Investigators: Factors affecting uniformity in interpretation of planar Thallium-201 imaging in a multicenter trial. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1993; 21, 1064-1074
114. Wagner A., Marholdt H., Holly TA., Elliott MD., Regenfus M., Parker M., Klocke FJ., Bonow RO., Kim RJ., Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003; 361:374-379
115. Watzinger N, Maier R, Furnau G, Wonisch M, Fruhwald FM, Klein W. Magnetresonanz zur Beurteilung der Myokardvitalität: derzeitige Lösungen und zukünftige Konzepte. *J Kardiol* 2003; 10(1-2): 32-5
116. Weishaupt D, Kochli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 4. Auflage. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 2003

117. Wilson PWF., D'Agostino RB., Levy D., Belanger AM., Silbershatz H., Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Framingham Heart Study Prediction Score Sheets. *Circulation* 1998; 97:1837-1847
118. Wolff S., Schwitter J., Coulden R. Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter does-ranging study. *Circulation* 2004; 110, 732-737
119. Wu E., Judd RM., Vargas JD., Klocke FJ., Bonow RO., Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 2001; 357:21–28
120. Zaret BL., Rigo P., Wackers EJ. Myocardial perfusion imaging with 99mTc tetroformin. Comparison to 201TI imaging and coronary angiography in phase III multicenter trial. Tetrofosmin International Trial Study Group. *Circulation* 1995; 91 (2), 313-319
121. Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear cardiology (1). *N Engl J Med*. Sep 9 1993;329(11):775-783
122. Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear cardiology (2). *N Engl J Med*. Sep 16 1993;329(12):855-863

123. Zeymer U, Zahn R, Hochadel M, et al. Indications and complications of invasive diagnostic procedures and percutaneous coronary interventions in the year 2003. Results of the quality control registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). Z Kardiol 2005;94:392-8

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

- Abb.1a u. b Abbildung 1a und 1b Todesursachen in Deutschland im Jahr 2007. Statistisches Bundesamt Deutschland. Statistik der Todesursachen nach Geschlechtern, Abb. 1 Frauen und Abb. 2 Männer
- Abb.2 Eigen- und Präzessionsbewegung eines Spins
- Abb.3 Datenerhebungsbogen
- Abb.4a 4-Kammerblick; post-Gadolinium Spätaufnahme ohne Nachweis eines Late Enhancement (Normalbefund)
- Abb.4b 4-Kammerblick; post-Gadolinium Spätaufnahme mit Nachweis eines Late Enhancement apikal (weiße Sterne) als Zeichen einer apikalen Vorderwandinfarkttnarbe (Ausschlusskriterium für unser Patientenkollektiv)
- Abb.5a Kurz-Achsen-Schnitt mit Adenosin-Stress-First-Pass-Perfusion ohne Nachweis eines Perfusionsdefizits (Normalbefund)
- Abb.5b Typische Sequenz eines eingeschlossenen Patienten mit normaler - First-Pass-Perfusion (A), normaler Adenosin-Stress-First-Pass-Perfusion (B) und Fehlen eines Late Enhancement nach Gabe von Gadolinium (C).
- Abb. 6 Kurz-Achsen-Schnitt mit Adenosin-Stress-First-Pass-Perfusion mit Nachweis eines Perfusionsdefizits anterior und septal im LAD-Versorgungsgebiet (Ausschlusskriterium für unser Patientenkollektiv)

- Abb.7 Altersverteilung des Patientenkollektivs
- Abb.8 Einteilung der Angina pectoris (keine, typisch oder atypisch)
- Abb.9 Kaplan-Meier-Kurve für das Ereignis-freie Überleben in Bezug auf den kombinierten Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, PCI, aortokoronare Bypass-Operation)
- Abb.10 Kaplan-Meier-Überlebens-Kurve. Vergleich der beobachteten Mortalität (durchgezogene Linie) mit der mittels Morise-Score vorhergesagten Mortalität (gestrichelte Linie), p log-rank test = 0,048

Tabellen

- Tab.1 Myokardiale Perfusions MRT Studien 2001-2007
- Tab.2 Patientencharakteristika und Risikofaktoren
- Tab.3 Kalkuliertes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse nach Morise-Score
- Tab.4 10-Jahres Risiko des Patientenkollektivs nach Framingham-Score
- Tab.5 Während der Cardio-MR erhobene Werte (CMR-Daten und klinische Messwerte)

10. Abkürzungsverzeichnis

CCS: Canadian Cardiovascular Society

CMR: Cardiale Magnetresonanztomographie

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

KHK: koronare Herzerkrankung

LAD: left anterior descending = Ramus interventricularis anterior

MACE: major adverse cardiovascular events

MSCT: Mehrschicht-Spiral-CT

MDCT: Multidetektor-Computertomographie

NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt

PET: Positron Emissions Tomographie

SPECT : Single Photon Emissionscomputertomographie

STEMI: ST-Hebungsinfarkt

11. Anhang

Morise-Score (6,70)

Testerhebung				
Variable			ausgewählte Antwort	Summe
Alter	Männer			
	Frauen			
<40	<50		3	
40-54	50-64		6	
>55	>65		9	
Östrogen Status			Positive = -3	
nur Frauen			Negative = +3	
Angina Status			typische = 5	
			atypische = 3	
			keine Angina = 1	
Diabetes?			2	
Hyperlipidämie?			1	
Hypertonie?			1	
Nikotinabusus?			1	
familiäre Disposition einer CAD 1°			1	
Adipositas? BMI < 27			1	
			erreichte Punktzahl:	
Angina			sichergestellt/typisch = 10	
			wahrscheinlich/atypisch = 6	
			nicht-kardial bedingte Schmerzen = 2	
Nikotinabusus?			Ja = 10	
Diabetes?			Ja = 10	
Belastungs-Test			erfolgt = 9	
induzierte Angina			Gründe eines Abbruchs = 15	
Östrogen Status			Positive = -5, Negative = 5	
			erreichte Punktzahl:	

Framingham-Score (117)

Schlüssel	
Farbe	Risiko
grün	sehr gering
weiß	gering
gelb	mittel
orange	hoch
rot	sehr hoch

Pre-Test-Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Koronaren Gefäßerkrankung – Männer

Alter Jahre	Punkte	Total Cholesterin		Punkte
		mg/dl	mmol/l	
30-34	-1	<160	<4.14	-3
35-39	0	160-199	4.15-5.17	0
40-44	1	200-239	5.18-6.21	1
45-49	2	240-279	6.22-7.24	2
50-54	3	>280	>7.25	3
55-59	4			
60-64	5			
65-69	6			
70-74	7			

LDL-Cholesterin		Punkte
mg/dl	mmol/l	
<100	<2.59	-3
100-129	2.60-3.36	0
130-159	3.37-4.14	0
160-189	4.15-4.91	1
>190	>4.92	2

Diabetes	
	Punkte
nein	0
ja	2

HDL-Cholesterin		Punkte
mg/dl	mmol/l	
<35	<0.90	2
35-44	0.91-1.16	1
45-49	1.17-1.29	0
50-59	1.30-1.55	0
>60	>1.56	-2

Raucher	
	Punkte
nein	0
ja	2

Blutdruck systolisch (mmHg)	Punkte				
	<80	80-84	85-89	90-99	>100
<120	0				
120-129		0			
130-139			1		
140-159				2	
>160					3

ermitteltes Risiko einer KHK aus der gesamten Punktezahl

gesamte Punktezahl	10-Jahresrisiko
<1	2%
0	3%
1	3%
2	4%
3	5%
4	7%
5	8%
6	10%
7	13%
8	16%
9	20%
10	25%
11	31%
12	37%
13	45%
>14	>53%

Vergleich zwischen zwei Männern gleichen Alters

Alter	relatives Risiko	
	durchschnittliches 10-J.-Risiko	geringes 10-J.-Risiko
30-34	3%	2%
35-39	5%	3%
40-44	7%	4%
45-49	11%	4%
50-54	14%	6%
55-59	16%	7%
60-64	21%	9%
65-69	25%	11%
70-74	30%	14%

Pre-Test-Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer koronaren Gefäßerkrankung – Frauen

Alter		Total Cholesterin		
Jahre	Punkte	mg/dl	mmol/l	Punkte
30-34	-9	<160	<4.14	-3
35-39	-4	160-199	4.15-5.17	0
40-44	0	200-239	5.18-6.21	1
45-49	3	240-279	6.22-7.24	2
50-54	6	>280	>7.25	3
55-59	7			
60-64	8			
65-69	8			
70-74	8			

LDL-Cholesterin		Punkte
mg/dl	mmol/l	Punkte
<100	<2.59	-2
100-129	2.60-3.36	0
130-159	3.37-4.14	0
160-189	4.15-4.91	2
>190	>4.92	2

Diabetes	
	Punkte
nein	0
ja	4

HDL-Cholesterin		Punkte
mg/dl	mmol/l	Punkte
<35	<0.90	5
35-44	0.91-1.16	2
45-49	1.17-1.29	1
50-59	1.30-1.55	0
>60	>1.56	-2

Raucher	
	Punkte
nein	0
ja	2

Blutdruck					
systolisch (mmHg)	<80	80-84	85-89	90-99	100
<120	0				
120-129		0			
130-139				1	
140-159					2
>160					3

Ermitteltes Risiko einer KHK aus der gesamten Punktezahl	
gesamte Punktzahl	10-Jahresrisiko
≤2	1%
-1	2%
0	2%
1	2%
2	3%
3	3%
4	4%
5	5%
6	6%
7	7%
8	8%
9	9%
10	11%
11	13%
12	15%
□3	17
□4	20
15	24
16	27
≥17	≥32%

Vergleich zwischen zwei Frauen gleichen Alters	
relatives Risiko	
Alter	durchschnittliches 10-J.-Risiko geringes 10-J.-Risiko
30-34	≤1% □ ≤1%
35-39	1% ≤1%
40-44	2% 2%
45-49	5% 3%
50-54	8% 5%
55-59	12% 7%
60-64	12% 8%
65-69	13% 8%
70-74	14% 8%

*das geringe Risiko wurde für eine Frau/einen Mann des gleichen Alters kalkuliert mit normalem Blutdruck, einem Wert für das totale Cholesterin von 160-199mg/dl, HDL von 55mg/dl, Nichtraucher und kein Diabetes.

12. Danksagung

Bei Herrn Professor Dr. med. Berthold Höfling möchte ich mich für die Überlassung des Themas und die Arbeitsmöglichkeiten in seiner Abteilung bedanken. Er hat den Fortgang der Arbeit stets unterstützt.

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. Günter Pilz für die umfassende Betreuung bedanken. Er stand mir jederzeit mit Rat und Geduld zur Seite. Insbesondere bei den Korrekturen und Verbesserungen der Arbeit war er mir stets ein kompetenter und konstruktiver Lehrer.

Seine stetige Bereitschaft und zeitnahen Überarbeitungen haben sehr dazu beigetragen, dass die Dissertation zügig fertiggestellt werden konnte.

Auch die Ärzte und medizinischen Mitarbeiter in der Abteilung standen mir hilfreich zur Seite.