

**Kardiale Magnetresonanz-Tomographie,
Koronarangiographie, Fraktionale Flussreserve und
Myokardperfusionsszintigraphie zur Beurteilung
der myokardialen Perfusion**

Silvia Maria Theresia Müller

Aus der Medizinischen Poliklinik - Innenstadt
der Universität München
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Kardiale Magnetresonanztomographie, Koronarangiographie,
Fraktionale Flussreserve und Myokardperfusionsszintigraphie zur
Beurteilung der myokardialen Perfusion**

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

vorgelegt von
Silvia Maria Theresia Müller

aus
Wertingen

2008

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Volker Klauss

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. P. Bartenstein
Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Johannes Rieber

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 03. April 2008

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

I. EINLEITUNG.....	1
I.1. Die koronare Herzerkrankung im Blickpunkt der Öffentlichkeit	1
I.2. Physiologie der Ischämie	1
I.3. Nicht-invasive Diagnostik.....	2
I.3.1. Belastungs-Echokardiographie.....	2
I.3.2. Myokardszintigraphie.....	3
I.3.3. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	4
I.3.4. Magnetresonanz-Tomographie.....	5
I.4. Invasive Diagnostik	6
I.4.1. Koronarangiographie	6
I.4.2. Fraktionale Flussreserve (FFR)	7
I.4.3. Pharmakologische Stressoren.....	8
I.5. Studienziele	9
II. PATIENTEN UND METHODIK.....	10
II.1. Patienten und Studiendesign	10
II.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	10
II.1.2. Risikofaktoren und Patientendaten	10
II.2. Koronarangiographie.....	12
II.2.1. Gerät und verwendete Materialien.....	12
II.2.2. Durchführung	12
II.2.3. Qualitative und Quantitative Auswertung.....	13
II.2.4. Intrakoronare Druckdrahtmessung.....	16
II.2.5. Fraktionale Flussreserve (FFR).....	16
II.2.6. Gerät und verwendete Materialien.....	17
II.2.7. Durchführung der Messung	17
II.2.8. Auswertung	18
II.3. Myokardszintigraphie.....	18
II.3.1. Geräte und Medikamente	18
II.3.2. Durchführung	19
II.3.3. Auswertung	20
II.4. Kardiale Magnetresonanz-Tomographie	22
II.4.1. Geräte und Materialien.....	22
II.4.2. Durchführung der Untersuchung	23

II.4.3. Bildauswertung	24
II.5. Statistik	28
III. ERGEBNISSE.....	29
III.1. Patientencharakteristika.....	29
III.2. Koronarangiographie	30
III.3. Druckdrahtmessung	32
III.4. Kardiale-Magnetresonanz-Tomographie (K-MRT).....	32
III.4.1. MPRI-Mittelwerte der verschiedenen Untergruppen.....	33
III.4.2. MPRI-Grenzwert	34
III.5. Myokardszintigraphie	35
III.5.1. Grenzwert der Myokardszintigraphie	36
III.5.2. Vergleich der Sensitivität und Spezifität der nicht-invasiven Untersuchungstechniken	38
III.5.3. Gesamtsensitivität und -spezifität der Kardialen-Magnetresonanz-Tomographie	39
III.5.4. Gesamtsensitivität und –spezifität der Myokardszintigraphie.....	40
III.5.5. Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Untergruppen.....	42
III.5.6. Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Zielgefäß.....	44
III.5.6.1. Kardiale-Magnetresonanz-Tomographie	45
III.5.6.2. Myokardszintigraphie	45
III.6. Korrelation	46
III.6.1. Korrelation FFR, Stenosendurchmesser, MPRI und Koronarangiographie	46
III.6.2. Korrelation von FFR, SSSr, SDSr und MPRI	47
III.7. Vergleich der Methoden.....	47
IV. DISKUSSION.....	49
IV.1. Studienpopulation.....	49
IV.2. Vergleich von K-MRT und Szintigraphie mit früheren Publikationen ...	49
IV.3. Der myokardiale Perfusionsreserve Index (MPRI).....	50
IV.4. Korrelation der Methoden	53
IV.5. Vergleich von Sensitivität und Spezifität	54
V. LIMITATIONEN	58
VI. ZUSAMMENFASSUNG	60

VII. ABKÜRZUNGEN.....	62
VIII. LITERATUR.....	64
IX. LEBENSLAUF	73
X. DANKSAGUNG	74

I. EINLEITUNG

I.1. Die koronare Herzerkrankung im Blickpunkt der Öffentlichkeit

„How New Heart-Scanning Technology could save your life“³⁵ – so lautete die Überschrift der Titelbildreportage des TIME Magazins im September 2005. In diesem Artikel wird beschrieben, wie Fortschritte in der kardialen Bildgebung die Diagnostik koronarer Herzerkrankungen verbessern und die mit diagnostischen Eingriffen verbundenen Risiken minimieren können. Dieser Bericht in einem auflagenstarken Magazin zeigt, wie groß nicht nur in fachlichen Kreisen das Interesse an diesem Thema ist. Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die häufigste Todesursache und eine der am meisten diagnostizierten Krankheiten in Deutschland⁹³. Die Diagnostik der koronaren Herzerkrankung kann mit invasiven und nicht-invasiven Methoden betrieben werden. Zu den nicht-invasiven Methoden zählen die Belastungsechokardiographie und Ergometrie, die Positronen-Emissions-Tomographie, die Myokardszintigraphie, die funktionelle Magnetresonanztomographie und die kardiale Computertomographie. Zur invasiven Diagnostik gehört die Koronarangiographie, die im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wird und ggf. mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS) oder der Druckdrahtmessung ergänzt werden kann. Ziel der funktionellen Untersuchungsmethoden ist es, hämodynamische Auswirkungen einer Gefäßläsion auf die Durchblutung des abhängigen Myokardareals zu erfassen. Mit der gewonnenen Information kann dann z.B. eine individuelle Risikostratifizierung und Therapieplanung durchgeführt werden⁹¹. Es hat sich nämlich in den letzten Jahren gezeigt, dass es durch eine verbesserte Diagnostik und eine darauf aufbauende optimierte Therapie zu einer Senkung der Mortalität der KHK kam^{12;31}.

I.2. Physiologie der Ischämie

Das Myokard wird von zwei Koronargefäßen, die kurz über den Aortenklappen aus der Aorta entspringen, versorgt. Klinisch spricht man von drei Koronararterien: die linke Koronararterie (LCA), die sich bald in den Ramus interventricularis anterior (LAD) und den Ramus circumflexus (RCX) aufteilt und die rechte Koronararterie (RCA). Unter physiologischen Bedingungen entspricht der Koronararteriendruck dem Druck in der Aorta. Die Durchblutung kann unter körperlicher Belastung und erhöhtem Sauerstoffbedarf durch eine Verminderung des Widerstands der distalen Koronargefäße gesteigert werden⁵⁶. Dieser Mechanismus wird koronare Flussreserve (CFR) genannt und gewährleistet eine

ausreichende Versorgung des Myokards mit Sauerstoff unter Belastung¹⁰. Die normale Perfusion kann trotz Vorhandenseins einer epikardialen Stenose durch Autoregulationsmechanismen, wie z.B. der Erweiterung der poststenotischen Widerstandsgefäße, in Ruhe bis zu einem Stenosedurchmesser von circa 70 - 85% aufrechterhalten bleiben³⁷. Wird dieses Ausmaß überschritten, kommt es bereits in Ruhe zu einer Minderdurchblutung und damit zu einer Ischämie im Versorgungsbereich des Gefäßes³⁸. Hält die Ischämie weiter an, kommt es im weiteren Verlauf zu ventrikulären Dysfunktionen, gefolgt von EKG-Veränderungen. Diese Abfolge pathophysiologischer Ereignisse wird „ischämische Kaskade“ genannt. Eine mögliche klinische Manifestation sind pectanginöse Beschwerden. Da die Angina-Pectoris-Beschwerden erst am Ende der ischämischen Kaskade liegen, kann eine myokardiale Ischämie somit auch bei Patienten ohne Angina-Pectoris-Beschwerden vorliegen⁶³.

I.3. Nicht-invasive Diagnostik

I.3.1. Belastungs-Echokardiographie

Die Belastungs-Echokardiographie verwendet Ultraschall zur Darstellung der Funktion des Herzens. Bei einem Gesunden sieht man unter Belastung eine verstärkte homogene Kontraktion des Myokards⁵⁴. Eine belastungsinduzierte Ischämie äußert sich in Wandbewegungsstörungen des Myokards, also einer regionalen Hypo- oder Akinesie. Den Wandbewegungsstörungen, welchen im Rahmen der ischämischen Kaskade Perfusionsstörungen im entsprechenden Gefäß vorausgehen, folgen elektrokardiographische Veränderungen. Durch die Darstellung der Wandbewegungsstörungen können also schon sehr früh Ischämien festgestellt werden. Die kardiale Belastung wird entweder mit Hilfe des Fahrradergometers oder medikamentös, meist mit Dobutamin, provoziert. Mittels der Belastungs-Echokardiographie kann sowohl das Vorhandensein einer koronaren Belastungsinsuffizienz diagnostiziert werden, als auch Aussagen über die Lokalisation einer KHK getroffen werden⁸⁵.

Viele Studien haben gezeigt, dass die Sensitivität der Belastungs-Echokardiographie mit der der nuklearen Bildgebung vergleichbar ist^{57;90}. Die mittlere Sensitivität der Belastungsechokardiographie zum Nachweis einer KHK ist mit 85% höher als beim Belastungs-EKG (bis zu 78%)⁸². Vorteile der Echokardiographie sind zudem eine schnelle Verfügbarkeit der Ergebnisse und die niedrigen Kosten. Als Nachteile der Echokardiographie gelten die Abhängigkeit des Untersuchungsergebnisses vom Geschick

und der Erfahrung des Untersuchers und die eingeschränkte Schallbarkeit bei adipösen Patienten. Bei fehlender Ausbelastung, wenn also während des Tests weniger als 85% der maximalen Herzfrequenz erreicht wurden, kann keine sichere diagnostische Aussage gemacht werden. An Nebenwirkungen treten insbesondere bei medikamentöser Belastung häufig Herzrhythmusstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen und Hypotension auf¹⁰⁷.

I.3.2. Myokardszintigraphie

Eine etablierte nuklearmedizinische Methode zur nicht-invasiven Beurteilung der hämodynamischen Relevanz einer Gefäßläsion ist die Myokardszintigraphie. Durch die Injektion eines Tracers, der sich in Korrelation zum Blutfluss im Myokard anreichert, wird die Durchblutung des Myokards dargestellt. Die Verteilung des Radiopharmakons wird mittels Single Photon Emissions Tomographie (SPECT) aufgezeichnet. Beurteilt man im Myokard die Aktivitätsverteilung des Tracers, z.B. ^{99m}Tc-Technetium-sestamibi (^{99m}Tc-MIBI), und vergleicht Belastungs- und Ruheuntersuchung, kann man zwischen einer belastungsinduzierten Ischämie und Myokardnarbe unterscheiden. Die Myokardszintigraphie liefert also wichtige Informationen zur Durchblutungssituation. Da zur Unterscheidung einer belastungsinduzierten Ischämie und einer Myokardnarbe eine Belastungs- und Ruheuntersuchung nötig ist, muss der Tracer jeweils vor beiden Untersuchungen appliziert werden. Auch hier erfolgt die Belastung entweder ergometrisch oder, wenn eine körperliche Belastung nicht möglich ist, medikamentös. In der vorliegenden Studie wurde Dobutamin als pharmakologischer Stressor verwendet: durch positiv inotrope und chronotrope Effekte wird eine körperliche Belastung simuliert, wobei der Anstieg der Herzfrequenz jedoch geringer ausfällt als bei körperlicher Belastung.

Vorteil dieser Untersuchung ist die hohe Sensitivität, die bis zu 86% beträgt^{71;106}. Mittels der Myokardszintigraphie können auch Aussagen zum Verlauf der KHK gemacht werden: Patienten mit einer stabilen Angina Pectoris und einer unauffälligen Stress-SPECT haben ein geringes Infarkt- oder Sterberisiko⁴⁷.

Als Nachteil gilt jedoch, dass bei adipösen Patienten und Frauen häufig Artefakte auftreten⁸⁷. Zudem führen Tracersubstanzen, die durch die Leber und Gallenblase ausgeschieden werden, zu einer Streustrahlung und damit zu einer Verschlechterung der Ortsauflösung. Hinzu kommen die Strahlenbelastung und die hohen Kosten der Untersuchung. In einigen Fällen ist die diagnostische Aussagekraft der Myokardszintigraphie eingeschränkt. Zum Beispiel weist die Myokardszintigraphie Schwächen in der Evaluierung fluss-limitierender

Koronarstenosen bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung auf, denn die Perfusionsunterschiede können hier aufgehoben sein¹⁵. Auch die Zuordnung von Perfusionsdefekten zum entsprechenden epikardialen Gefäß ist vor allem in den so genannten „watershed regions“ schwierig, also dort, wo durch die Überlappung der Versorgungsgebiete die Region nicht eindeutig einem Koronargefäß zugeordnet werden kann^{15;17;97}.

I.3.3. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist der Goldstandard zur Quantifizierung des myokardialen Blutflusses³⁴. Über die Bestimmung der myokardialen Perfusion kann eine Aussage über die hämodynamische Bedeutung einer Gefäßstenose gemacht werden⁹⁸. Das Prinzip der PET beruht auf der Injektion von radioaktiven Isotopen in die Blutbahn, die sich im Myokard anreichern. Dann erfolgt die Erfassung der von den Isotopen ausgehenden Strahlung durch eine Gammakamera (Scanner). Je nach Tracer, also dem mit einem Molekül verbundenem radioaktivem Isotop, kann die Perfusion oder der Zuckermetabolismus des Myokards dargestellt werden, ersteres erfolgt mit N¹³-Ammoniak, letzteres mit ¹⁸F-Desoxyglukose (FDG). Die Untersuchung des myokardialen Glucoseverbrauchs mit FDG wurde schnell zu einer wichtigen Methode um die Myokardvitalität und potentiell reversible kontraktile Dysfunktionen zu bestimmen. Beim sogenannten „Blood flow metabolism mismatch“ geht ein verminderter Blutfluss mit einer Zunahme des Glucoseverbrauchs, der durch radioaktiv markiertes FDG angezeigt wird, einher⁸⁶.

Weitere Indikationen der PET sind die Bestimmung von Infarktlokalisierung und -ausmaß, der Ischämienachweis und die Beurteilung der Signifikanz von Koronararterienstenosen¹.

Werden sowohl die Perfusion als auch die Vitalität bestimmt, kann zwischen reversibel und irreversibel geschädigtem Myokard unterschieden werden. Da häufig nur reversibel geschädigtes Myokard durch rechtzeitige Revaskularisationsmassnahmen erhalten werden kann, ist diese Untersuchungsmethode von besonderer klinischer Relevanz¹¹.

Bei der Diagnostik der KHK weist die PET eine höhere Sensitivität und Spezifität als die Single Photon Emissions Computed Tomographie (SPECT) auf (53%-95% vs. 83%-95%)^{1;87}. Nachteile sind jedoch die geringere Ortsauflösung und die radioaktive Belastung. Die geringe Isotopenhalbwertszeit führt außerdem zu hohen Kosten und beschränkt die PET auf wenige spezialisierte Zentren⁹⁹.

I.3.4. Magnetresonanztomographie

1977 wurde erstmals ein diagnostisch verwertbares Bild des Menschen mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) erstellt. Erst seit Anfang der 80er Jahre wird sie zur medizinischen Diagnostik angewendet. Im Gegensatz zur kardiovaskulären MRT, bei der die Bildakquisition durch ein pulsierendes Herz und eine notwendige hohe Orts- und Zeitauflösung erschwert wird, entwickelten sich die Techniken zur MR-Darstellung von muskuloskeletalen und neuroradiologischen Strukturen schnell weiter. Durch die Weiterentwicklung der Bildgebungstechniken gewinnt die kardiale MRT (K-MRT) zunehmend an Bedeutung als nicht-invasive Methode zum Ischämienachweis und als nicht-invasive Darstellungsmöglichkeit der Koronararterien^{13;76}. Bei der Untersuchung angeborener Herzfehler, großer Gefäße, Kardiomyopathien und Herztumoren sind die K-MRT Untersuchungen bereits etabliert⁸⁹. Anfang der 90er Jahre wurde erstmals die Myokardperfusion bei Patienten mit KHK erfolgreich mit der MR-Perfusionsdarstellung untersucht⁵⁵. Die Aussagekraft der Untersuchung wurde jedoch durch fehlende Anwendung von pharmakologischen Stressoren, langsame Scanning-Techniken, lange Bildakquisitionszeiten, suboptimale zeitliche und örtliche Auflösung, fehlende mathematische Fitting-Modelle und Bewegungsartefakte eingeschränkt²⁶. Die Weiterentwicklung verschiedener MRT-Techniken ermöglicht es heute, die Herzanatomie, die Vitalität, Perfusion und Funktion des Myokards darzustellen⁸⁴. Um den Kontrast zwischen gesundem und ischämisch geschädigtem Myokard zu verbessern und eine frühere Darstellung einer Myokardschädigung zu ermöglichen, werden zur Perfusionsmessung Kontrastmittel (KM) eingesetzt⁸⁴. Diese Kontrastmittel zeichnen sich durch unterschiedliche Eigenschaften aus und beeinflussen die Spins der Protonen, die Relaxationszeiten (T1 und T2) und die magnetischen Eigenschaften des Gewebes⁸⁴.

Durch die Aufzeichnung der myokardialen Signalintensitätskurve während des „first pass“ des die T1-Relaxationszeit verkürzenden KM kann der myokardiale Perfusionsreserve Index (MPRI) und damit der myokardiale Blutfluss bestimmt werden^{48;50;55;94;104}. Studien haben gezeigt, dass mittels der myokardialen Perfusionsreserve (MPR) signifikante Koronarstenosen ermittelt werden können^{2;5;61;75}. Auch im Vergleich mit der KA oder der PET-Untersuchung zeigte die K-MRT vielversprechende Ergebnisse^{4;88}.

Folgende Eigenschaften machen die MRT zu einer aussagekräftigen Methode in der Diagnostik der KHK: die MRT verfügt über eine hohe örtliche Auflösung, die im

dreidimensionalen Raum eine variable Schnittführung erlaubt. Ein hoher Weichteilkontrast ermöglicht eine gute Darstellung unterschiedlicher Weichteilstrukturen und die Unterscheidung zwischen fließendem Blut und anatomischen Strukturen. Dadurch ist es möglich, ischämisches Myokard, dessen transmurales Ausmaß und Reversibilität zu beurteilen. Außerdem wird der Patient nicht ionisierender Strahlung ausgesetzt, was eine beliebig häufige Wiederholung von Bildakquisitionen erlaubt. Je nach Aufnahmemodus lassen die Bilder morphologische und funktionelle Aussagen zu^{2;45;84}. Als Nachteile der Untersuchung gelten die hohen Kosten und die eingeschränkte Anwendbarkeit bei bestimmten Patienten. Bei Vorliegen einer Klaustrophobie oder nach Implantation ferromagnetischen Materials (z.B. Schrittmacher, Kardioverter-Defibrillatoren) kann keine MRT-Untersuchung durchgeführt werden. Auch Arrhythmien können zu Schwierigkeiten mit der EKG-Triggerung und zu Bildartefakten führen.

I.4. Invasive Diagnostik

I.4.1. Koronarangiographie

Seit ihrer Einführung in den frühen 60er Jahren ist die Koronarangiographie die am häufigsten genutzte Methode, um eine Stenose der Koronararterien zu untersuchen^{49;92}. Durch das Einbringen von Kontrastmittel in die Herzkranzarterien kann visuell das Ausmaß einer Koronarstenose ermittelt werden. In zahlreichen Studien wurde jedoch gezeigt, dass die angiographische Bestimmung einer epikardialen Gefäßstenose nicht streng mit ihrer physiologischen Relevanz korreliert⁹⁶. Die Beurteilung einer Stenose ist zudem stark vom Operateur und vom Referenzsegment abhängig. So werden Stenosen über 60% häufig unterbewertet, Stenosen kleiner 60% werden sowohl über- als auch unterbewertet¹⁰³. Weitere Limitationen der Koronarangiographie sind fehlende Informationen über die myokardiale Mikrozirkulation und die Bedeutung multipler Läsionen hintereinander. Eine klinische Entscheidungsfindung basierend auf dem Ergebnis der Koronarangiographie allein ist schwierig, vor allem wenn es sich um mittelgradige Stenosen (50-70%) handelt³⁰.

Als invasive Methode birgt die Koronarangiographie seltene, aber typische und gegebenenfalls schwerwiegende Komplikationen, wie zu Beispiel zerebrovaskuläre Ereignisse. Diese treten in Abhängigkeit von der Erfahrungheit des Untersuchers und vom Patientengut auf.

Als Vorteil der Koronarangiographie gilt, dass Gefäßläsionen noch während der gleichen Sitzung therapiert werden können. Eine Stenose kann zum Beispiel im Rahmen einer

perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) mittels Ballonkatheter erweitert und ein Stent implantiert werden.

I.4.2. Fraktionale Flussreserve (FFR)

Als eine intrakoronare Technik kann über die fraktionale Flussreserve (FFR) selektiv die physiologische Bedeutung einer Koronarstenose bestimmt werden⁷⁰. Ergebnisse einiger Studien zeigen außerdem den Zusammenhang zwischen der hämodynamischen Relevanz einer Stenose und der Verlaufsprognose der KHK^{8;33}. Des Weiteren wurde in einer Studie die Langzeitsicherheit einer FFR-basierten Therapiestrategie bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung bestätigt⁸⁰.

Der FFR-Wert wird berechnet, indem man unter maximaler Hyperämie den maximalen Blutdruck distal der Stenose mit dem Blutdruck in der Aorta vergleicht. Distal der Stenose wird der Blutdruck mit dem Druckdraht, in der Aorta mit dem Führungskatheter gemessen. Da unter maximaler Hyperämie der Druck proportional zum Blutfluss ist, entspricht die FFR also dem Anteil des maximalen koronaren Blutflusses, der trotz einer Stenose noch vorhanden ist.

Diese Methode hat sich, verglichen mit anderen nicht-invasiven Tests, als sehr sensitiv und spezifisch in der Diagnose von Myokardischämien erwiesen^{29;70}. Der maximale FFR Wert physiologischer epikardialer Gefäße beträgt eins. Die Messung ist weitgehend unabhängig von Herzfrequenz, Blutdruck und Mikrozirkulationsstörungen^{68;74}. In verschiedenen Studien konnte bei Patienten mit Ein- und Mehrgefäßerkrankungen eine FFR unter 0,75 funktionell relevante Stenosen identifizieren^{28;70;74}. Bei FFR-Werten zwischen 0,75 und 0,80 besteht jedoch Unsicherheit über die Signifikanz einer Stenose⁶⁷. Auch beim Vorliegen von mikrovaskulären Schäden, diffuser Artherosklerose und linksventrikulärer Hypertrophie ist die Aussagekraft der FFR eingeschränkt^{22;66}. Die Bestimmung der hämodynamischen Relevanz einer Stenose dient ebenfalls der Therapieplanung: Patienten mit einem FFR-Wert $>0,75$ profitieren im Hinblick auf ihre klinischen Symptome, Überlebensdauer und Restenoserate nicht von einer koronaren Intervention^{7;78}. Die Fraktionale Fluss Reserve hat sich zudem als guter unabhängiger Prädiktor für kardiale Ereignisse nach Stent-Implantationen erwiesen^{53;73;79}. Als Vorteil der FFR-Untersuchung gilt, dass in einer Sitzung die hämodynamische Relevanz der Stenose bestimmt und die Stenose therapiert werden kann. Die Invasivität der FFR-Bestimmung und die Strahlenbelastung durch die Durchleuchtung gelten als Nachteil.

I.4.3. Pharmakologische Stressoren

Eine wichtige Voraussetzung zur Bestimmung der Fraktionalen Flussreserve ist das Vorhandensein einer maximalen arteriolen Vasodilatation. Dies führt zu einem minimalen myokardialen Widerstand während der Druckmessungen²³. Eine maximale arteriolen Gefäßerweiterung kann beispielsweise pharmakologisch herbeigeführt werden¹⁰⁵.

Als pharmakologischer Stressor während der Belastungsuntersuchung kann zum Beispiel Dobutamin oder Adenosin verwendet werden. In der vorliegenden Studie wurde bei der kardialen Magnetresonanztomographie und der Koronarangiographie Adenosin eingesetzt. Über die Bindung an Adenosinrezeptoren des Endothels der myokardialen Widerstandsgefäße führt Adenosin zu einer maximalen Dilatation dieser Gefäße und damit zu einer maximalen Hyperämie. In hohen Dosierungen bewirkt Adenosin eine transmurale Vasodilatation. Dabei bleibt die systemische Hämodynamik beinahe unverändert¹⁰⁵. In seltenen Fällen kann es zu einer Blockade des sinuatrialen und atrioventrikulären Knotens, zu einem Blutdruckabfall mit reflektorischer Tachykardie und zu Angina-Pectoris-Symptomatik kommen¹⁰⁵.

Dobutamin besitzt als Derivat des Dopamins ebenfalls β -adrenerge Wirkung, jedoch mit geringer Stimulation der β_1 - und α -Rezeptoren. Durch die Stimulation der β_2 -Rezeptoren kommt es zu einer positiv inotropen und chronotropen Wirkung. Der vasodilatierenden Wirkung der β_2 -Rezeptoren wirkt die Stimulation der α -Rezeptoren entgegen, so dass die systemische Wirkung ausbleibt. Über den Anstieg der Herzfrequenz kommt es ggf. zur Auslösung einer Ischämiereaktion. Da die Halbwertszeit unter zwei Minuten liegt, muss Dobutamin über einen Perfusor kontinuierlich verabreicht werden. Als Nebenwirkungen können Tachykardien, Rhythmusstörungen und pektanginöse Beschwerden auftreten.

I.5. Studienziele

In dieser Studie soll der diagnostische Stellenwert der kardialen Magnetresonanztomographie (K-MRT) zur funktionellen Beurteilung von Koronarläsionen untersucht werden. Dabei wird die K-MRT mit der Koronarangiographie (KA), der fraktionierten Flussreserve (FFR) und der Myokardperfusionsszintigraphie (MPS) verglichen. Weiterhin soll ein Grenzwert der mittels der K-MRT gemessenen myokardialen Perfusionsreserve (MPR) für signifikante Stenosen bestimmt werden.

Folgende Fragestellungen werden besonders untersucht:

- Wie hoch ist die diagnostische Wertigkeit der MPS und K-MRT?
- Wie korrelieren K-MRT und die anderen Methoden?
- Welcher Grenzwert der myokardialen Perfusionsreserve bietet das beste Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität?

II. PATIENTEN UND METHODIK

II.1. Patienten und Studiendesign

Das Studienkollektiv bestand aus 43 Patienten (38 Männern und fünf Frauen), welche wegen des Verdachts auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung oder wegen vermuteter Progression einer bekannten koronaren Herzerkrankung zwischen 2001 und 2004 an der medizinischen Poliklinik der Universität München einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden. Zusätzlich wurde bei allen Patienten im Zeitraum von vier Wochen eine Myokardszintigraphie und eine kardiale Magnetresonanztomographie zur Perfusionssmessung durchgeführt. Bei Patienten mit einer angiographischen Diameterstenose zwischen 50% und 99% wurde zusätzlich eine Druckdrahtmessung in der betreffenden Arterie zur invasiven Bestimmung der hämodynamischen Relevanz der Stenose durchgeführt.

II.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Das Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie war, dass die drei oben genannten Untersuchungen im Zeitraum von vier Wochen durchgeführt werden konnten. In dieser Zeit sollte keine Intervention an den Herzkranzgefäßen geplant sein. Die Durchführung der Untersuchungen musste technisch einwandfrei sein. Für die jeweiligen Untersuchungen musste von jedem Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung vorliegen.

Eine höhergradige Hauptstammstenose, das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms und schlechte, die Beurteilung beeinträchtigende Darstellbarkeit, galten als Ausschlusskriterien. Kontraindikationen für eine der Untersuchungen waren das Vorhandensein eines Schrittmachers, ferromagnetische Implantate oder das Vorliegen einer Klaustrophobie. In diesen Fällen wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen.

II.1.2. Risikofaktoren und Patientendaten

Zusätzlich zu Alter, Geschlecht und Anzahl anti-anginöser Medikamente wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus und einer Hypercholesterinämie erfasst. Die familiäre Disposition und der Nikotinabusus wurden ebenso dokumentiert.

Eine arterielle Hypertonie lag vor, wenn der systolische Blutdruck 140mmHg und der diastolische Blutdruck 90mmHg überschritten, oder wenn zum Zeitpunkt der Untersuchung eine antihypertensive medikamentöse Therapie durchgeführt wurde.

Patienten mit Diabetes mellitus wurden nach insulin- oder nicht-insulinabhängiger Therapie unterteilt.

Eine Hypercholesterinämie wurde definiert über einen Gesamtcholesterinwert von über 235mg/dl oder durch die Notwendigkeit der Durchführung einer cholesterinsenkenden Therapie zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Das Auftreten eines schwerwiegenden kardialen Ereignisses bei männlichen Verwandten vor dem 55. und bei weiblichen Verwandten vor dem 65. Lebensjahr wurde als familiäre Disposition gewertet.

Der Anamnese zum Nikotinabusus wurde eingeteilt in Nichtraucher, früherer Raucher (Stopp vor >2 Jahren), leichte Raucher (<1 Packung / Tag) und starke Raucher (>1 Packung / Tag).

Neben den Risikofaktoren wurden auch Angina-Pectoris-Beschwerden (AP) dokumentiert. Dabei wurde eine stabile von einer instabilen Angina-Pectoris unterschieden. Erstere wurde nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) Klassifikation eingeteilt (siehe Tabelle 1). Patienten mit einer instabilen Angina-Pectoris wurden aus der Studie ausgeschlossen. Im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung wurde zwischen einer Ein- und Mehrgefäßerkrankung unterschieden. Eine Mehrgefäßerkrankung wurde definiert als zwei oder mehr Gefäße mit einer Stenose >50%.

Tabelle 1: CCS-Klassifikation der stabilen Angina Pectoris (CCS=Canadian Cardiovascular Society).

Grad 0	stumme Ischämie
Grad I	keine AP bei normaler körperlicher Belastung, AP bei schwerer körperlicher Belastung
Grad II	geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
Grad III	erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
Grad IV	AP bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

II.2. Koronarangiographie

II.2.1. Gerät und verwendete Materialien

Zur Durchführung der Koronarangiographie wurde eine digitale biplane Röntgenanlage vom Typ Polydiagnost C LARC (Philips, Eindhoven, Niederlande) verwendet. Das Ostium der linken und rechten Herzkranzgefäße wurde mit Hilfe eines 6 French (F) Koronarkatheters sondiert (JR 4/JL 4 Cordis, Haan). Als Röntgenkontrastmittel wurde Iopromid (Ultravist 370, Schering AG, Berlin) verwendet.

II.2.2. Durchführung

Die Leistenregion wurde abgedeckt und lokal mit 1%iger Xylocainlösung infiltriert. Danach wurde die Femoralarterie in der von Seldinger / Judkins ⁴⁹ beschriebenen Technik punktiert und eine 6 F Schleuse eingebracht. Durchschnittlich wurden 5000 I.E. Heparin zur Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen verabreicht. Alle Systeme wurden sorgfältig entlüftet. Dann wurde ein linker oder rechter Koronarkatheter unter Durchleuchtungskontrolle zum Ostium der Koronararterien vorgeschoben. Eine intrakoronare Nitroglycerinapplikation von 0,25mg diente zur Vermeidung von Koronarspasmen und zur Weitstellung der Koronargefäße. Diese wurden dann mittels einer Kontrastmittelgabe von 7 - 12ml im Bolus dargestellt. Eine verkürzungs- und überlagerungsfreie Aufnahme der betreffenden Koronarsegmente wurde durch multiple, standardisierte Angulationen und Rotationen der zwei orthogonalen Durchleuchtungsebenen rechts anterior oblique (RAO) und links anterior oblique (LAO) erreicht. Diese Angiographiesequenzen wurden digital gespeichert.

Abbildung 1: Koronarangiographischer Befund einer 50%igen exzentrischen Stenose der proximalen LAD (Pfeil)



II.2.3. Qualitative und Quantitative Auswertung

Die qualitative Auswertung der Aufnahmen erfolgte geblindet von einem erfahrenen Untersucher. Zur besseren Lokalisationsbeschreibung wurden die Koronararterien anhand der Nomenklatur der American Heart Association (AHA) in 15 Segmente unterteilt (siehe Abbildung 2)³². Jedes Herzkrankgefäß wurde nach dem „Coronary artery segment identification system“⁵¹ (CASS) in verschiedene, distal oder proximal lokalisierte Segmente unterteilt (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). Jede Stenose wurde dann einem Segment zugeordnet.

Abbildung 2: 15-Segmentmodell der Herzkranzgefäße

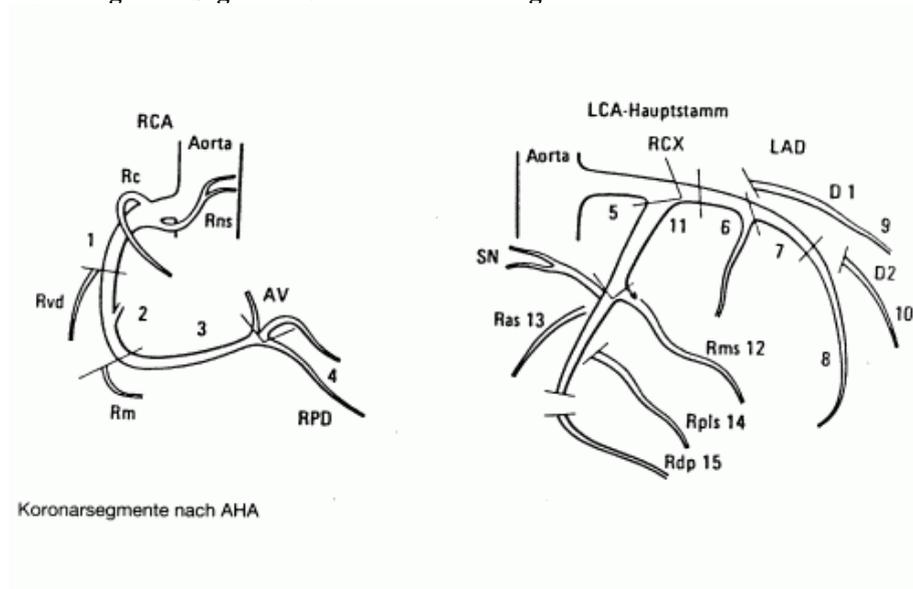


Tabelle 2: Zuordnung der Segmente zu einem Herzkranzgefäß

Arteria coronaria dextra (RCA)	1, 2, 3, 4
Arteria coronaria sinistra (LM), A. coronaria sinistra, Ramus interventricularis anterior (LAD)	5, 6, 7, 8, 9, 10
Arteria coronaria sinistra, Ramus circumflexus (RCX)	11, 12, 13, 14, 15

Tabelle 3: Einteilung der Segmente in distale und proximale Segmente

proximale Segmente	1, 2, 5, 6, 11
distale Segmente	3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15

Die Stenosen wurden anhand eines angiographischen Scores in vier verschiedene Typen eingeteilt (siehe Tabelle 4)⁸³. Bei einem kompletten oder funktionellen Verschluss eines epikardialen Gefäßes erfolgte zusätzlich die Beurteilung der Kollateralisierung nach der Rentrop-Klassifikation⁷⁷ (siehe Tabelle 5).

Zur semiquantitativen Beurteilung des Blutflusses distal der Stenose wurde die vierstufige „Thrombolysis in myocardial infarction“ (TIMI)-Klassifikation angewandt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 4: Stenosegraduierung modifiziert nach AHA/ACC

Typ A	umschrieben (<1cm), konzentrisch, glatt konturiert, leicht erreichbar, wenig anguliert (<45°), kein oder wenig Kalk, entfernt vom Ostium, nicht am Abgang von Seitenästen, kein Thrombus, PTCA Erfolgsrate >95%
Typ B 1/2	tubulär, exzentrisch, irreguläre Kontur, geschlängeltes Gefäß, stark anguliert (>45°, <90°), geringe bis ausgedehnte Verkalkung, Ostiumstenose, Bifurkationsstenose, sichtbarer Thrombus, PTCA Erfolgsrate 90-95% (B1) und 80-85% (B2)
Typ C	diffuse Stenosierung (>2cm), stark geschlängeltes Gefäß, starke Angulierung (>90°), Einbeziehung eines großen Seitenastes, Gefäßverschluss, PTCA Erfolgsrate 75%

**Legende: Typ B1: bei Vorliegen eines Kriterium,
Typ B2: bei Vorliegen von mehr als einem Kriterium**

Tabelle 5: Rentrop-Klassifikation der verschlossenen Gefäße;

Grad 0	keine Kollateralisierung
Grad 1	Seitenastfüllung der Arterie über die Kollateralen
Grad 2	partielle Füllung der epikardialen Arteriensegmente über die Kollateralen
Grad 3	vollständige Füllung des epikardialen Arteriensegments über die Kollateralen

Tabelle 6: TIMI-Klassifizierung

TIMI 0	Verschluss mit fehlender Darstellung im distalen Gefäßanteil
TIMI I	Verschluss mit Darstellung weniger Teile des distalen Gefäßabschnittes
TIMI II	Darstellung des Gefäßes distal der Stenose mit verlangsamtem Fluss des Kontrastmittels im Vergleich zu anderen Gefäßarealen
TIMI III	normaler Ein- und Abstrom des Kontrastmittels

Bei der semiquantitativen Auswertung mittels der „Quantitativen Angiographie“ (QCA) (CAAS II, Pie Medical) wurde die stärkste Verengung eines Segmentes vermessen. Die engste Stenose wurde durch Betrachten mindestens zweier orthogonaler Projektionen ermittelt. Die angrenzenden Gefäßabschnitte proximal und distal der Stenose, die als angiographisch unverändert imponierten, dienten dabei als Referenzsegmente. Unter Verwendung dieser Referenzsegmente wurde aus dem Quotient des Mittelwertes der Referenzsegmente und dem Stenosendurchmesser der prozentuale Stenosendurchmesser ermittelt.

II.2.4. Intrakoronare Druckdrahtmessung

II.2.5. Fraktionale Flussreserve (FFR)

Die Messung der fraktionalen Flussreserve (FFR) während einer Druckdrahtuntersuchung ist eine etablierte Methode, um die hämodynamische Relevanz einer Stenose zu bestimmen. Dabei entspricht die FFR dem Anteil des maximalen Blutflusses, der trotz Stenose noch aufrecht erhalten werden kann. Bei der Untersuchung wird unter maximaler Gefäßdilatation der mittlere Druck in der Aorta (Pa) und der mittlere Perfusionsdruck distal der Stenose (Pd) bestimmt. Unter Hyperämie ist der Blutfluss proportional zum Druck. Aus dem Verhältnis des maximalen myokardialen Blutflusses mit Stenose (QS) zum normalen maximalen Blutfluss im gleichen Gefäß ohne Stenose (Q) wird die fraktionale Flussreserve (FFR) berechnet:

$$\text{FFR} = \text{QS} / \text{Q} \quad (1)$$

Dabei ergibt sich der maximale Blutfluss mit Stenose (QS) unter Hyperämie aus dem Quotienten der Differenz aus poststenotischem Druck (Pd) und venösen Druck (Pv) zum myokardialen Widerstand (R):

$$\text{QS} = (\text{Pd} - \text{Pv}) / \text{R} \quad (2)$$

Aus dem Quotienten der Differenz von aortalem Druck (Pa) und venösem Druck (Pv) zum myokardialen Widerstand (R) ergibt sich der maximale myokardiale Blutfluss ohne Stenose:

$$\text{Q} = (\text{Pa} - \text{Pv}) / \text{R} \quad (3)$$

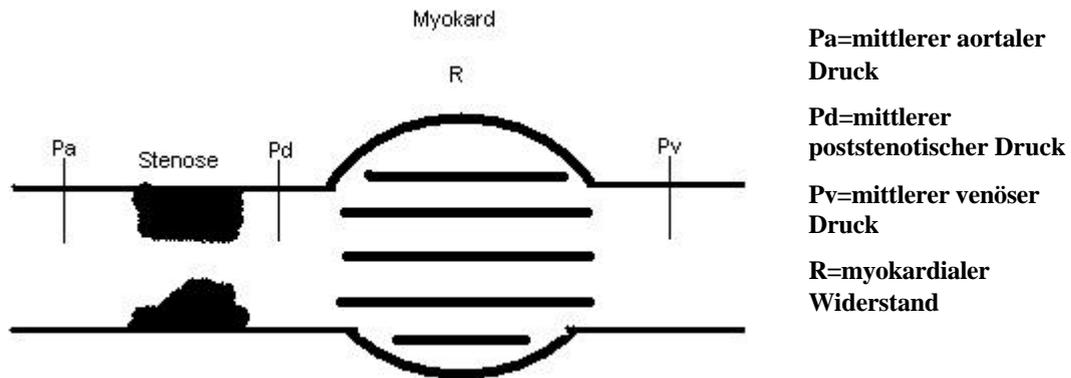
R ist für (1) und (2) identisch. Bei medikamentöser Hyperämie gilt $\text{Pd} \gg \text{Pv}$. Somit kann der zentralvenöse Druck (Pv) vernachlässigt werden⁶⁹. Aus (1), (2) und (3) ergibt sich damit für die fraktionale Flussreserve folgende Gleichung:

$$\text{FFR} = \text{Pd} / \text{Pa} \quad (4)$$

In einem gesunden Gefäß gilt theoretisch $\text{FFR} = 1,00$. Als Schwellenwert zur Bestimmung der hämodynamischen Relevanz einer Stenose wurde ein FFR-Wert von 0,75 festgelegt, da

frühere Studien zeigen konnten, dass ein Grenzwert von 0,75 Patienten mit ischämischen und nicht-ischämischen Stenosen voneinander unterscheidet. Ein Vergleich mit nicht-invasiven Methoden zeigt zudem eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse. Dieser Grenzwert dient somit auch als Schwellenwert für die klinische Entscheidungsfindung^{21;70;74}.

Abbildung 3: Koronararterie mit Myokard



II.2.6. Gerät und verwendete Materialien

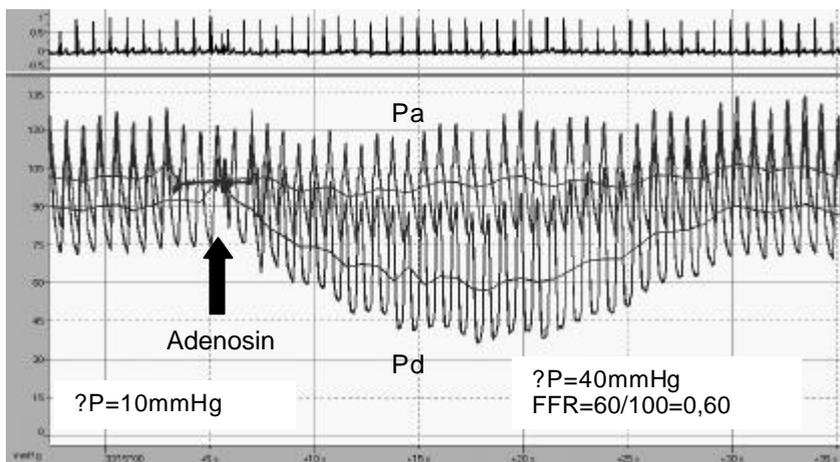
Für die Messung der FFR wurde ein 175 cm langer 0,014 inch-PTCA-Führungsdraht mit einem 3cm proximal der Spitze integrierten Drucksensor (Pressure WireTMsensor; Radi Medical Systems, Uppsala, Schweden) verwendet. Der Messbereich lag zwischen -30 und +300mmHg. Die Aufzeichnungen des Sensors wurden in der Basiseinheit, über die der Sensor mit einem Interface verbunden war, in Druckwerte umgerechnet und als Druckkurve aufgezeichnet. Daraus wurden dann die jeweiligen FFR-Werte bestimmt⁶⁹. Da für die Messung ein minimaler myokardialer Widerstand nötig ist, wurden 140µg/kg/min Adenosin (AdrekarTM, Sanofi, München) intravenös zur Hyperämieinduktion verabreicht. Innerhalb kurzer Zeit kommt es durch Bindung an Adenosinrezeptoren zu einer maximalen Gefäßweitstellung der myokardialen Widerstandsgefäße¹⁰⁵.

II.2.7. Durchführung der Messung

Nach der Durchführung der Koronarangiographie wurde über den Führungskatheter der Druckdraht bis an das Ostium des Zielgefäßes vorgeschoben. Nun wurden sowohl die Druckkurven des Katheters, als auch die des Druckdrahtes abgeglichen. Um den poststenotischen Druck bestimmen zu können, wurde der Druckdraht mit seiner Sensorspitze distal der Stenose platziert. Durch intravenöse Adenosingabe von 140µg/kg/min (AdrekarTM,

Sanofi, München) wurde eine maximale Hyperämie erzeugt. Während der Adenosinapplikation wurden gleichzeitig der aortale und der poststenotische Druckverlauf aufgezeichnet. Um einen Drift der Drähte während der Untersuchung auszuschließen, wurde am Ende der Untersuchung am Koronarostium eine Überprüfung der Druckgleichheit des Druckdrahtes und des Führungskatheters vorgenommen. Dabei sollte die Differenz nicht höher als 5mmHg/h sein.

Abbildung 4: FFR-Druckkurven



Der transstenotische Druckgradient in Ruhe beträgt 10mmHg und unter maximaler Hyperämie 40mmHg, dies entspricht einem FFR-Wert von 0,60.

Pa: obere Kurve mit aortalem Druck

Pd: untere Kurve mit dem Druck distal der Stenose

?P: Pa-Pd

II.2.8. Auswertung

Für die Berechnung der gemittelten Daten wurden die phasischen und gemittelten Werte in Ruhe, nach intravenöser Adenosingabe von 16µg und bei maximaler Dosierung verwendet. Aus diesen Berechnungen wurden die FFR-Werte bestimmt und einem Perfusionsareal zugeordnet.

II.3. Myokardszintigraphie

II.3.1. Geräte und Medikamente

Um die koronare Perfusion darzustellen, wurde ein dreiköpfiges SPECT-Kamerasystem (Picker Prism 3000XP 3-Kopf-Kamera in SPECT-Technik; 360° Kreisbogen) verwendet. Im „step and shoot“-Modus mit 120 Projektionen in Winkelabständen von 3° wurden die grundlegenden Daten für die 3-D Rekonstruktion aufgezeichnet (10 Sekunden pro Winkelschritt). Mit ¹⁵³Gd-Linienquellen (STEP®) wurden gleichzeitig Transmissions-

messungen durchgeführt. Ein Low-Energy-Cardio-Fan-Kollimator wurde zur Strahlenfokussierung und Abschirmung von Streustrahlung eingesetzt.

Als radioaktiver Tracer wurde ^{99m}Tc -Metoxy-Isopropyl-Isonitrit (^{99m}Tc -MIBI) verwendet. ^{99m}Tc -MIBI ist lipophil, hat eine hohe Blutclearance und diffundiert sehr schnell passiv ins Myokard¹⁰⁰. Die Redistribution ist gering⁹⁵. ^{99m}Tc -MIBI wird abhängig vom Körpergewicht appliziert. Die Belastungsaktivität wird durch Gabe von 4 MBq/kg KG erreicht, die Ruheaktivität durch 10 MBq/kg KG.

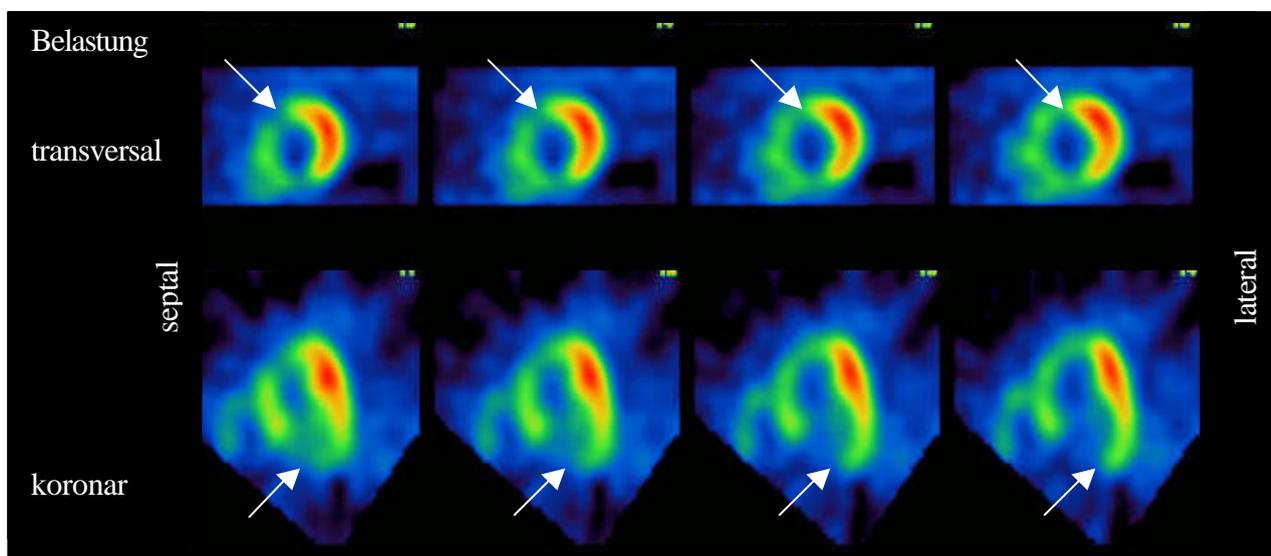
Für die Belastungsuntersuchung wurden die Patienten einem Dobutaminstufen-Belastungstest unterzogen. Dobutamin führt über die Stimulation von Adrenorezeptoren zu einer positiv inotropen und chronotropen Wirkung. Vor allem die positiv inotrope Wirkung führt zu einem Anstieg des myokardialen O_2 -Verbrauchs und damit eventuell zu einer Ischämie-reaktion. Wegen der niedrigen Halbwertszeit werden $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ über einen Perfusor verabreicht. Alle fünf Minuten wurde die Dosis um weitere $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ erhöht, bis entweder die altersabhängige submaximale Herzfrequenz (Herzfrequenz = $220 - \text{Alter in Jahren} \times 0,85$) bzw. die Maximaldosis ($40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) erreicht waren oder ein anderes, der im folgenden erläuterten Abbruchkriterien eintrat. Zu diesen zählen entsprechend den Leitlinien starke Brustschmerzen, ST-Senkung $>0,2\text{mV}$, Rhythmusstörungen, Angina Pectoris, Bluthochdruck $>240/120\text{mmHg}$, systolischer Blutdruckabfall $>40\text{mmHg}$, und starke nichtkardiale Dobutamin-Nebenwirkungen¹⁶.

II.3.2. Durchführung

Die Myokard-Perfusions-Szintigraphie wurde als Ein-Tages-Protokoll aufgezeichnet. Die Patienten mussten nüchtern sein und β -Blocker mindestens 24 Stunden vor Durchführung der Belastungsuntersuchung abgesetzt haben. Zuerst wurde die Belastungs- und dann die Ruheuntersuchung durchgeführt. Nach Erreichen des Endpunktes des Dobutaminstufen-Belastungstests wurde das Radiopharmakon ^{99m}Tc -MIBI als Bolus mit 20ml Kochsalzlösung injiziert. Da sich das lipophile ^{99m}Tc -MIBI auch intestinal und hepatobiliär anreichert und so zu Bildartefakten führt, wurde die Entleerung des biliodigestiven Systems durch eine Reizmahlzeit nach dem Belastungstest beschleunigt. Sechzig Minuten nach Injektion wurden die Belastungsaufnahmen angefertigt. Die Ruheinjektion wurde mindestens 120 Minuten nach Belastungsende appliziert. Allen Patienten mit einem arteriellen Blutdruck $>120/80\text{mmHg}$ wurde zur Vermeidung prolongierter Ischämien zehn Minuten vor der Ruheinjektion

eine Kapsel Nitrolingual[®] verabreicht. Weitere 60 Minuten nach Injektion wurden die Ruheaufnahmen angefertigt.

Abbildung 5: Myokardperfusionsszintigraphie mit Ischämie (Pfeile) im LAD-Gebiet



II.3.3. Auswertung

Ein aus Rohdaten aufaddierter und iterativ rekonstruierter Datensatz wurde nach Filterung mit einem 3D-Post-Filter (Low-Pass/Butterworth, Cut-Off: 0,32, 8.Order) und unter Anwendung eines Off-Center-Zooms (64x64 Matrix) in transversal-oblique, sagittale und koronare Schnitte formatiert. Anschließend wurden die Bildserien während Belastung und Ruhe auf das myokardiale Aktivitätsmaximum normiert. Gleiche Schichten der verschiedenen Schnittebenen wurden getrennt nach Belastungs- und Ruheuntersuchung zur Auswertung auf Filmen ausgedruckt.

Alle Untersuchungen wurden von zwei erfahrenen Nuklearmedizinern geblendet befundet und unabhängig voneinander ausgewertet. Bei der qualitativen Auswertung wurde zwischen einem unauffälligen Normalbefund, einem persistierenden oder belastungsinduzierten Defekt und einer isolierten Ruheperfuisionsstörung unterschieden.

Bei der semiquantitativen-visuellen Auswertung wurde das linksventrikuläre Myokard in 20 Segmente (siehe Abbildung 6) unterteilt³⁹. Jedes Segment wurde einem Versorgungsgebiet zugeordnet. In den „watershed regions“, also den Segmenten, die bei typischem koronarem Versorgungstyp im Überlappungsbereich von mehreren Gefäßen liegen¹⁵, wurden die Segmente dem Areal mit dem schwerwiegenderen Defekt zugeordnet. Die Anzahl der betroffenen Segmente wurde ebenfalls vermerkt. Je nach Schwere der Perfuisionsstörung wurde jedes Segment einem Wert zwischen 0 und 4 zugeordnet (siehe Tabelle 7), wobei 0 einer normalen und 4 einer fehlenden Perfusion entsprach. Die Werte der

Belastungsuntersuchung der einzelnen Segmente eines Versorgungsgebietes wurden aufaddiert. Dies entsprach dem regionalen, also einem Perfusionsareal entsprechenden, „Summed Stress Score“ (SSSr). Genauso wurde bei der Ruheuntersuchung vorgegangen, um den „Summed Rest Score regional“ (SRSr) für ein Perfusionsareal zu bestimmen. Die Summen aus den einzelnen Differenzen aus SSSr und SRSr ergab den „Summed Difference Score regional“ (SDSr), welcher ebenfalls berechnet wurde. Für jedes Versorgungsgebiet der Koronararterien LAD, RCX und RCA wurden SSSr, SRSr und SDSr Werte bestimmt. Die Werte für SSSr, SRSr, SDSr können theoretisch zwischen 0 und 80 liegen. Der SDSr spiegelt den Grad einer Ischämie wieder. Um den prozentualen Anteil des Myokards zu berechnen, das von einem Defekt betroffen ist, wurden die SSSr, SRSr und SDSr jeweils durch ihren maximal möglich Wert (4x Anzahl der Segmente pro Perfusionsareal) geteilt, und als Prozentwert angegeben⁴⁰. Somit wurden %SSSr, %SRSr und %SDSr für jedes Perfusionsareal berechnet. Bei nicht übereinstimmenden Ergebnissen legten die Untersucher nach einer gemeinsamen Beurteilung einen Konsens fest. Als Cut-Off-Wert für %SSSr wurde 6% festgelegt.

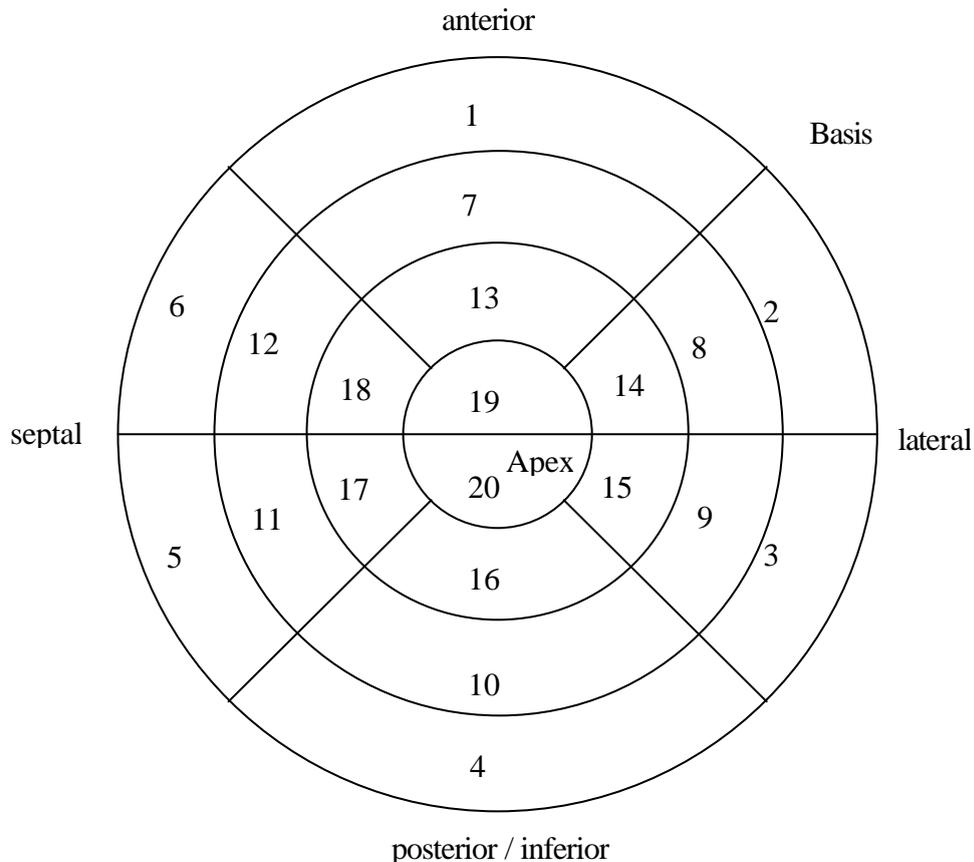
Tabelle 7: Perfusions-Score pro Segment

0 =	normale Perfusion
1 =	geringe Perfusion
2 =	moderate Perfusionsminderung
3 =	schwere Perfusionsminderung
4 =	keine / fehlende Perfusion

Tabelle 8: Zuordnung der Segmente zu einem Perfusionsareal (Szintigraphie)

	Segmente	Anzahl der Segmente
LAD	1, 2, 7, 8, 9, 13, 14, 15, 9, 20	10
RCX	5, 6, 11, 12, 17, 18	6
RCA	3, 4, 10, 16	4

Abbildung 6: 20-Segmentmodell nach Hachamovitch et al.



II.4. Kardiale Magnetresonanztomographie

II.4.1. Geräte und Materialien

Die Untersuchung wurde mit einem 1,5 Tesla-Ganzkörper-Magnetresonanztomograph (Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen) durchgeführt. Dieser war mit einer speziellen Zwölf-Element-body-phased-array-Spule mit acht Empfangskanälen ausgestattet. Mit einer prospektiven EKG-Triggerung und einer T1-gewichteten Turbo-Gradientenecho-Sequenz mit einem Inversionsvorpuls (Inversionszeit 100ms, Akquisitionsfenster 192 ms, Flipwinkel 12° , TE 1,0 ms) wurden die Bilder aufgenommen. Die Schichtdicke betrug 10mm mit einer räumlichen Auflösung von $2,7 \times 2,1 \text{ mm}^2$ und einem typischen „Field-of-view“ von $340 \times 265 \text{ mm}^2$. Zur Induktion der Hyperämie während der Belastungsuntersuchung wurde Adenosin (Adrekar[®]) intravenös mit einer Dosis von $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ über sechs Minuten kontinuierlich verabreicht. Als Kontrastmittel wurde ein Gadodiamide-Bolus (Omniscan, GE Healthcare, Buckinghamshire, England) in der Dosierung von $0,05 \text{ mmol}/\text{kg}$ KG mit einer

Flussgeschwindigkeit von 5mL/s über einen MR-kompatiblen Perfusor (Spectris, Medrad, Indianola, PA, USA) am kontralateralen Arm verabreicht. Gadodiamide ist ein nichtionisches Gadolinium-Chelat. Als extrazelluläres Kontrastmittel verteilt es sich schnell im Gefäßbett und im Interstitium²⁵. Somit wird die Kontrastmittelanflutung, und damit auch die Signal-Intensitäts-(SI)-Kurve, zuerst von der Perfusion und dann von der Diffusion bestimmt. Da der Upslope im ersten Teil der SI-Kurve berechnet wird, wird er damit hauptsächlich von der Perfusion beeinflusst.

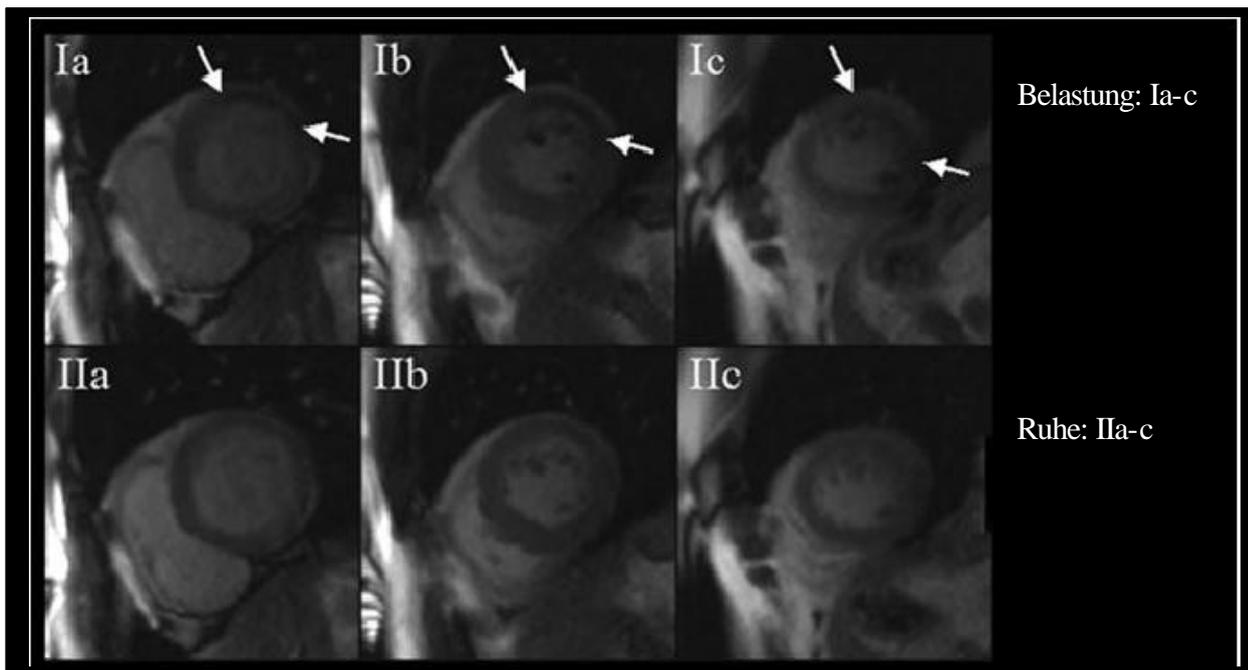
II.4.2. Durchführung der Untersuchung

Die Patienten wurden auf dem Rücken liegend, unter Kontrolle des Blutdrucks, der Herzfrequenz und des EKGs untersucht. Nach zwei Übersichtsaufnahmen zur Beurteilung der exakten Lage und Achse des Herzens wurden drei parallele Kurzachsenbilder (basal, mid-papillär und apikal) ausgewählt und für die Perfusionsuntersuchungen genutzt. Nun folgten während eines kurzen Atemanhaltmanövers die Aufnahme von zehn Nativbildern über zehn Herzschläge. Zuerst wurde die Belastungsuntersuchung durchgeführt. Es wurden hierfür 140µg/kg KG Adenosin (Adrekar) über einen weiteren Zugang (18G) über sechs Minuten intravenös verabreicht.

Während der Adenosin-Infusion wurde am Ende eines tiefen Atemzuges ein Gadodiamide-Bolus schnell intravenös (0,05 mmol/kg KG) am kontralateralen Arm injiziert und mit 20ml Kochsalzlösung nachgespült. Während eines möglichst langen Atemanhaltmanövers zur Vermeidung von Bildartefakten wurden Aufnahmen während der ersten Kontrastmittelpassage („first-pass“) durch das Myokard durchgeführt. Nach Akquisition der Belastungsuntersuchung wurde die Adenosin-Infusion beendet. Zehn Minuten nach dem Ende der Stressuntersuchung wurde ein zweiter Bolus des Kontrastmittels verabreicht und die Ruheperforationsuntersuchungen nach dem gleichen Protokoll durchgeführt.

Sowohl während der Ruhe- als auch während der Stressuntersuchung wurde die Signalintensität (SI) aller Segmente in den verschiedenen Querschnitten im zeitlichen Verlauf bestimmt. Aus den resultierenden SI-Kurven wurden die minimale und maximale Signalintensität und die Anstiegssteilheit (Upslope) bestimmt.

Abbildung 7: Beispiel einer K-MRT Untersuchung mit einer durch Stress ausgelösten Hypoperfusion (Pfeile)



Legende: a: basale Schicht; b: mid-papilläre Schicht; c: apikale Schicht

II.4.3. Bildauswertung

Die Daten wurden mit einer kommerziell erhältlichen Software (Dynamic Signal Analysis; Argus, Siemens, Medical Solutions) quantitativ analysiert, wobei die koronarangiographischen Ergebnisse nicht bekannt waren. Die endokardialen und epikardialen Myokardkonturen wurden auf jedem Bild markiert, so dass zwischen linkem Ventrikel und Myokard ein hoher Kontrast sichtbar war. Es wurde explizit darauf geachtet, keine Pixel des Perikards oder linken Ventrikels in die myokardiale Begrenzung einzuschließen. Auf allen Schichten wurde durch die Software eine halb-automatische Konturkorrektur vorgenommen, die bei Bedarf mit einer interaktiven Korrektur ergänzt werden konnte. In jeder Schicht wurde nun das Ventrikelmyokard in sechs equianguläre Segmente geteilt (siehe Abbildung 8) und im Uhrzeigersinn nummeriert¹⁴. Dies ergab pro Patient 36 Segmente: 18 Segmente aus der Stressuntersuchung und 18 Segmente aus der Ruheuntersuchung. Die mittlere Signalintensität wurde nun im Verlauf für jedes Segment bestimmt. Daraus resultierten Signal-Intensitäts-(SI)-Zeit Kurven. Um Signalinhomogenitäten auszugleichen, die durch die Position des Segments und der Oberflächenspule entstehen können, wurde eine Spulenkorrektur durchgeführt. Mit folgender Gleichung wurde auch eine Korrektur durch die Nativaufnahmen vor Kontrastmittelgabe durchgeführt:

$$\text{Signal}_{\text{korrigiert}} = \text{Mittel}_{\text{Nativ/Segment}} / \text{Mittel}_{\text{Nativ/alleSegmente}} \times \text{Signal}_{\text{punktwert}} - \text{Mittel}_{\text{Nativ/Segment}}$$

$\text{Mittel}_{\text{Nativ/Segment}}$ ist der Mittelwert der fortlaufenden Signalwerte in den einzelnen Segmenten vor Kontrastmittelgabe. $\text{Mittel}_{\text{Nativ/alleSegmente}}$ ist der Mittelwert der fortlaufenden Signalwerte vor Kontrastmittelgabe aus allen Segmenten in drei Schichten. Das $\text{Signal}_{\text{punktwert}}$ ergibt sich aus der Signalintensität zu einem Zeitpunkt auf der SI-Kurve innerhalb eines Segments ohne Korrektur. $\text{Signal}_{\text{korrigiert}}$ entspricht dann einem Signalintensitätswert zu einem Zeitpunkt auf der SI-Kurve innerhalb eines Segments mit Korrektur. Für jede SI-Kurve wurden nun der Fußpunkt und das Signalmaximum durch die Software bestimmt. Für die lineare Anpassung der Daten wurde ein straight-line Modell angewandt. Die lineare Anpassung der Daten basierte auf der üblichen least-square-Regressionslinie. Das Signalmaximum wurde als der höchste Wert der Signalintensität bestimmt. Bei Bedarf wurden sowohl der Fußpunkt als auch das Signalmaximum interaktiv korrigiert. Um die Diffusion in den interstitiellen Raum zu vermeiden wurde die Downslope-Kurve nicht ausgewertet.

Die Upslope-Werte wurden für die weiteren Berechnungen verwendet:

$$\text{US}_{\text{korrigiert}} = \text{US}_{\text{segment}} / \text{US}_{\text{LVcavity}}$$

$\text{US}_{\text{segment}}$ entspricht den Upslope-Werten aller Segmente, die durch den Upslope-Wert der SI-Zeit-Kurve im linken Ventrikel ($\text{US}_{\text{LVcavity}}$) dividiert werden. Beide Werte werden aus der gleichen Schicht genommen. Nach dieser Korrektur kann der myokardiale Perfusionsreserve Index (MPRI) berechnet werden. Dazu wird der korrigierte Upslope-Wert der Belastungsuntersuchung durch den korrigierten Upslope-Wert der Ruheuntersuchung dividiert:

$$\text{MPRI} = \text{US}_{\text{stress korrigiert}} / \text{US}_{\text{ruhe korrigiert}}$$

Der MPRI ist eine semiquantitative Abschätzung der myokardialen Perfusionsreserve. Je nach koronarem Versorgungstyp wurden die Segmente einem Perfusionsareal zugeteilt. Der Mittelwert aus den zwei niedrigsten Segmenten in einem Perfusionsareal wurde für die weiteren Analysen verwendet.

Die semiquantitative Bildauswertung wurde von zwei unabhängigen, erfahrenen Untersuchern durchgeführt, die gegenüber den Vorbefunden geblindet waren. Sowohl bei der Stress- als

auch bei der Ruheuntersuchung wurde der Herzmuskel in 18 Segmente unterteilt (siehe Abbildung 8). Jedem Segment wurde in einer visuellen Auswertung ein Punktwert zwischen 0, das heißt kein Perfusionsdefekt, und 5, das heißt sicherer Perfusionsdefekt, zugeteilt (siehe Tabelle 10). Abhängig vom koronaren Versorgungstyp wurden die Segmente einem Versorgungsgebiet zugeordnet (siehe Tabelle 9). Aus jedem Versorgungsgebiet wurde nun das Segment mit dem höchsten Punktwert ermittelt. Jeder Punktwert wurde nun in „positiv“, das heißt sicherer Perfusionsdefekt, „negativ“, also kein Perfusionsdefekt und „unsicherer“ Perfusionsdefekt umgewandelt.

Abbildung 8: 18-Segmentmodell K-MRT

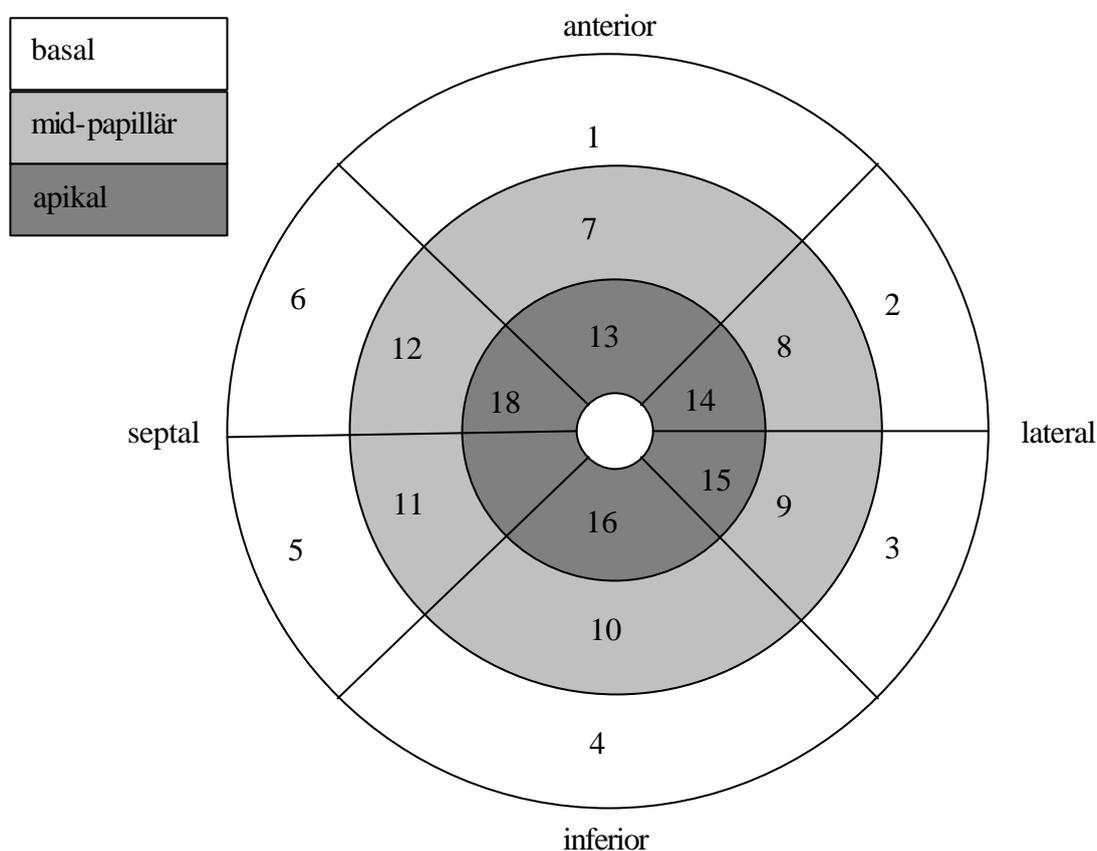


Tabelle 9: Zuteilung der Segmente in ein Versorgungsgebiet; "streng"= unabhängig vom Versorgungstyp

streng LAD	1, 6, 7, 12, 13
streng RCA	5, 11
LAD oder RCX	2, 8, 14
LAD oder RCA	16, 17, 18
RCX oder RCA	3, 4, 9, 10, 15

Tabelle 10: Perfusions-Punktwerte nach Segmenten und deren qualitative Zuordnung

1 =	kein Perfusionsdefekt	}	negativ
2 =	wahrscheinlich kein Perfusionsdefekt		
3 =	unsicherer Perfusionsdefekt	→	unsicher
4 =	wahrscheinlicher Perfusionsdefekt	}	positiv
5 =	sicherer Perfusionsdefekt		

II.5. Statistik

Gemäß den Ergebnissen aus der Koronarangiographie und den FFR-Messungen wurden die Areale als normal perfundiert, mittelgradig perfusionsgestört und schwer perfusionsgestört klassifiziert. Areale ohne signifikante Stenose ($\leq 50\%$) wurden als normal bezeichnet. Bereiche mit einem FFR-Wert $>0,75$ und einer Läsion $>50\%$ Durchmesserstenose wurden als mittelgradig perfusionsgestört eingestuft. Als schwer perfusionsgestört wurden Areale mit einer FFR $\leq 0,75$ und einer Läsion $>50\%$ oder mit einem Verschluss bezeichnet. Um eine Analyse der Spezifität und Sensitivität zu ermöglichen, wurden normal durchblutete und mittelgradig perfusionsgestörte Versorgungsgebiete als negativ betrachtet und nur Ergebnisse mit schwer eingeschränkter Perfusion als positiv.

Um die Perfusionsuntersuchungen mit der Myokardszintigraphie und mit der K-MRT zu vergleichen, wurde das Patientenkollektiv in verschiedene Untergruppen eingeteilt. Die Aufteilung wurde hinsichtlich folgender Kriterien durchgeführt: Vorliegen eines Diabetes mellitus, Vorliegen eines Hypertonus, Zustand nach Myokardinfarkt, Vorliegen einer Ein- oder Mehrgefäßerkrankung und distaler oder proximaler Lage der Stenose.

Die statistischen Auswertungen wurden unter Anwendung der SPSS-Software (Version 14.0 SPSS, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Vergleiche zwischen einzelnen Gruppen wurden bei zwei Gruppen mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt, bei drei Gruppen mit einfaktorischer ANOVA. Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der einzelnen Untersuchungstechniken und den übrigen Parametern wurden über die Spearman-Rang-Reihen-Korrelation getestet.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ wurde bei den Tests als signifikant angesehen. Der optimale Grenzwert für den MPR-Index wurde mittels der Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analyse bestimmt. Per Definition entsprach der optimale MPRI-Grenzwert der maximalen Summe aus Sensitivität und Spezifität. Die Fläche (Area under the curve, AUC) unter der ROC-Kurve wurde ebenfalls ausgewertet. Sie ist ein Maß für die Güte des Tests. Je größer der AUC-Wert, welcher Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen kann, desto besser kann die untersuchte Methode zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Koronararterien trennen.

III. ERGEBNISSE

III.1. Patientencharakteristika

Die Studienpopulation bestand aus 43 Personen, 38 (88%) davon waren männlich. Das mittlere Alter betrug 66 ± 8 Jahre. Von einer Eingefäßerkrankung waren 13 (30%) Patienten, von einer Mehrgefäßerkrankung 17 (40%) betroffen. Bei 13 (30%) der Patienten konnte keine relevante koronare Herzkrankheit nachgewiesen werden. Ein Zustand nach Myokardinfarkt lag bei 8 Patienten (19%) vor. Zwanzig (46,5%) Patienten litten nicht unter pectanginösen Beschwerden, bei 23 (53%) Patienten konnten die Beschwerden den Stadien III der CCS-Klassifikation zugewiesen werden (siehe Tabelle 11). Das mittlere Stadium nach der CCS-Klassifikation des Studienkollektivs lag bei $1,81 \pm 0,9$.

Eine Übersicht über die vorhandenen Risikofaktoren findet sich in Tabelle 12.

Tabelle 11: Verteilung der pectanginösen Beschwerden nach der CCS-Klassifikation (Anzahl und %)

Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
20 (46,5%)	12 (27,9%)	10 (23,3%)	1 (2,3%)	0 (0%)

Tabelle 12: Übersicht über die kardiovaskulären Risikofaktoren in der Studiengruppe

Hypertonus	13	85%
Diabetes mellitus	13	30,2%
Diät	3	7%
orale Therapie	5	11,6%
Insulin Therapie	5	11,6%
Raucher	15	34,9%
leichte Raucher	9	20,9%
schwere Raucher	6	14,0%
Familiäre Disposition	7	16,3%

Insgesamt wurden 129 Perfusionsareale ausgewertet, jeweils drei pro Patient. Nach den vorher genannten Kriterien (siehe Kapitel II.5) wurden 76 (58,9%) Versorgungsgebiete als normal perfundiert, 29 (22,5%) als mittelgradig und 24 (18,6%) als schwer perfusionsgestört eingestuft. In Tabelle 13 sind die Charakteristika der Perfusionsareale zusammengefasst. Bezüglich der Risikofaktoren wurde zwischen den drei Gruppen, eingeteilt nach normaler

Perfusion, mittelgradig und schwer gestörter Perfusion, kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Tabelle 13: Klinische Charakteristika der Perfusionsareale

	normal (n=76)	mittelgradig (n=29)	schwer (n=24)	p-Wert
Diabetes m.	57 (75,0%)	16 (55,2%)	17 (70,8%)	0,140
Fam. Disposition	11 (14,5%)	5 (17,2%)	5 (20,8%)	0,753
CCS-Klassifkn.	1,82±0,9	1,72±0,8	1,92±1,0	0,729
Hypertonus	66 (86,8%)	26 (89,7%)	19 (79,2)	0,522
Nikotinabusus	50 (65,8%)	21 (72,4%)	13 (54,2%)	0,375
männlich	67 (88%)	25 (86,2)	22 (91,7%)	0,823
Z.n. MI	26 (34,2%)	15 (51,7%)	16 (66,7%)	p< 0,05

Legende: Daten als Anzahl n von Patienten (prozentualer Anteil) präsentiert; Mittelwert ± Standardabweichung; Z.n.MI: Zustand nach Myokardinfarkt; CCS-Klassifkn.: Klassifikation der stabilen AP nach Canadian Cardiovascular Society; Diabetes m.: Diabetes mellitus; Fam. Disposition: familiäre Disposition;

III.2. Koronarangiographie

Bei allen 43 Patienten wurde eine Koronarangiographie durchgeführt. Die betroffenen Segmente, eingeteilt nach dem „Coronary artery segment identification system“ (CASS), zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14: Häufigkeit der Segmente nach CASS-Klassifikation

Gefäße	RCA					LM /LAD					RCX					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Segmente nach CASS																
Anzahl Läsionen	31	9	3	-	6	15	19	5	2	-	26	-	11	-	2	-
%	24	7	2,3	-	4,7	11,6	14,7	3,9	1,6	-	20,2	-	8,5	-	1,6	-

In der LAD fanden sich 38 (38,4%) Stenosen, 32 (32,4%) in der RCX und 29 (29,3%) in der RCA. Proximal waren 57 (57,6%) Stenosen lokalisiert, 42 (42,4%) distal. Eine normale Angiographie zeigten 30 (23,3%) Perfusionsgebiete, 46 (35,7%) Gebiete wiesen eine Stenose =50% und 53 (42,1%) eine Stenose >50% auf. Der mittlere Stenosewert in Prozent betrug

43±30. Elf (8,5%) Koronararterien wiesen einen Verschluss auf, sechs (54,5%) davon lagen proximal und fünf (45,5%) distal. Eine partielle oder vollständige Füllung der epikardialen Arterien über Kollateralen (Rentrop Grad 2 oder 3) zeigten acht (72,7%) der verschlossenen Arterien (siehe Tabelle 15)⁷⁷. Die angiographischen Charakteristika der Perfusionsareale werden in Tabelle 16 gezeigt.

Tabelle 15: Einteilung der verschlossenen Gefäße nach der Rentrop-Klassifikation;

Segment	MPRI	Lage der Stenose	der Gefäß	Rentrop Klassifikation
103	1,48	prox	RCA	2
302	1,29	dist	RCX	2
603	0,83	prox	RCA	0
1303	1,32	prox	RCA	2
1403	1,48	prox	RCA	2
1501	0,93	dist	LAD	1
1602	1,06	dist	RCX	1
2501	1,35	dist	LAD	2
2801	1,14	dist	LAD	2
3202	1,75	Prox	LCX	3
5101	1,28	prox	LAD	2

Legende: prox / dist: proximale / distale Lage; MPRI: myokardialer Perfusionsreserve Index;

Tabelle 16: Angiographische Charakteristika der Perfusionsareale

	normal (n=76)	mittelgradig (n=29)	schwer (n=24)	p-Wert
Eingefäßerkr.	27 (73%)	8 (27,6%)	4 (16,7%)	p<0,05
Mehrfgefäßerkr	10 (27%)	21 (72,4%)	20 (83,3%)	p< 0,05
RCA	26 (34,2%)	9 (31%)	8 (33,3%)	0,953
LAD	22 (28,9%)	11 (37,9%)	10 (41,7%)	0,431
RCX	28 (36,8%)	9 (31%)	6 (25%)	0,583
proximal	25(54,3%)	17(58,6%)	15(62,5%)	0,800
distal	21 (46,7%)	12 (41,4%)	9 (37,5%)	0,800
Stenosen Ø (%)	24±21	59±6	84±17	p<0,001
CASS:				
1/2/3/4 (RCA)	20/4/2/-	7/1/1/-	4/4/-/-	0,217
5/6/7/8/9/10 (LAD)	5/7/9/4/-/-	1/4/6/1/-/-	-/4/4/-/2/-	0,217
11/12/13 (RCX)	19/-/5	4/-/4	3/-/2/	0,217

Legende: Anzahl von Patienten (prozentualer Anteil); Mittelwert±Standardabweichung; Eingefäßerkr.:Eingefäßerkrankung; Mehrgefäßerkr.: Mehrgefäßerkrankung; proximal: proximale Lage, distal: distale Lage; CASS: CASS-Klassifikation nach AHA/ACC; Æ: Durchmesser;

III.3. Druckdrahtmessung

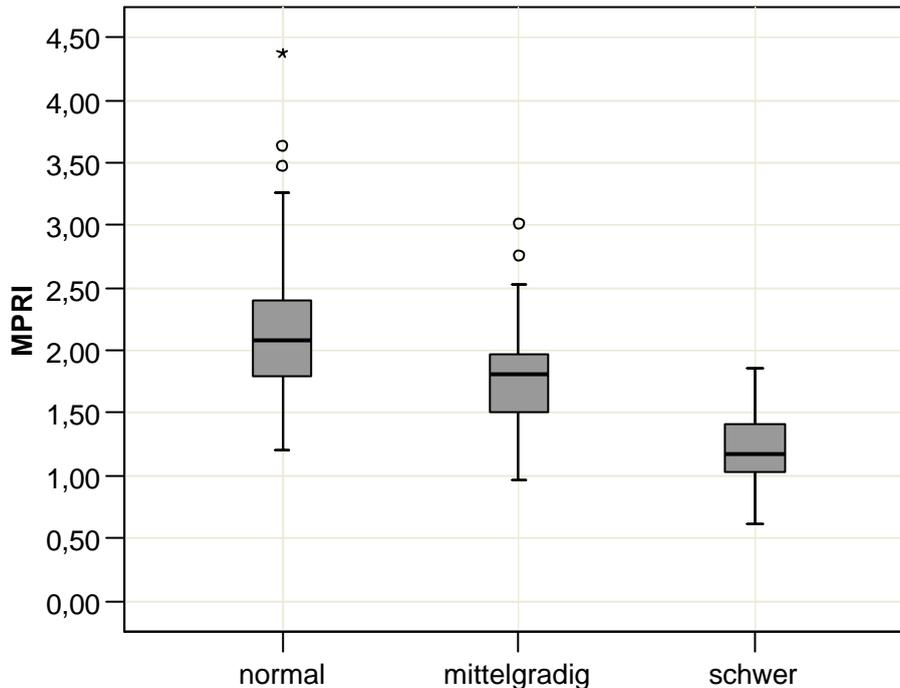
Bei 43 der 129 Perfusionsareale wurde eine Druckdrahtmessung zur Bestimmung der fraktionale Flussreserve (FFR) durchgeführt. Der Mittelwert der FFR betrug $0,79 \pm 0,15$ mit einem Maximum von 1,0 und einem Minimum von 0,38. Eine FFR $< 0,75$ wiesen 14 (32,6%) der gemessenen Perfusionsareale auf, 29 (67,6%) eine FFR $= 0,75$. Bei mittelgradig perfusionsgestörten Gebieten betrug der mittlere FFR-Wert $0,87 \pm 0,07$, bei Gebieten mit schwer gestörter Perfusion $0,61 \pm 0,1$.

III.4. Kardiale-Magnetresonanz-Tomographie (K-MRT)

Alle 129 Perfusionsareale der 43 Patienten wurden in der K-MRT ausgewertet. Der mittlere MPRI betrug $1,9 \pm 0,61$, mit einem maximalen Wert von 4,37 und mit einem minimalen Wert von 0,62. Der MPRI-Mittelwert betrug bei Gebieten mit normaler Perfusion $2,2 \pm 0,5$ und unterschied sich damit signifikant von den mittelgradig gestörten Perfusionsarealen (MPRI-Mittelwert von $1,8 \pm 0,5$; $p=0,002$). Der MPRI-Mittelwert der schwer perfusionsgestörten Areale war mit $1,2 \pm 0,31$ am niedrigsten und unterschied sich signifikant von Gebieten mit

mittelgradiger Perfusionsstörung ($p < 0,001$). Der Unterschied zwischen normalen Versorgungsgebieten und schwer perfusionsgestörten Arealen war ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 9).

Abbildung 9: Vergleich des MPRI Wertes in den Kategorien; gezeigt werden Mittelwerte, Quartilenwerte, Extremwerte und Ausreisser jeder Kategorie.



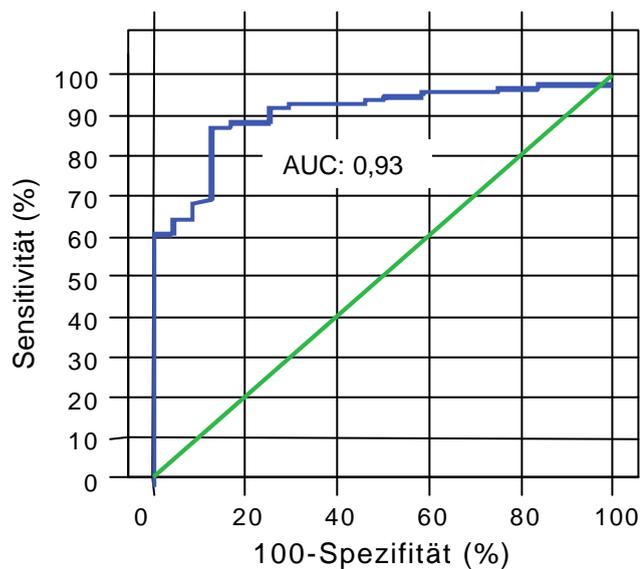
III.4.1. MPRI-Mittelwerte der verschiedenen Untergruppen

Untersucht wurden die Unterschiede der MPRI-Mittelwerte verschiedener Untergruppen bei Patienten mit einer FFR $> 0,75$. Anhand folgender klinischer Charakteristika wurde das Patientenkollektiv in verschiedene Subgruppen eingeteilt: Diabetes mellitus, Hypertonus, Zustand nach Myokardinfarkt, Ein- oder Mehrgefäßerkrankung und proximale oder distale Lage der Stenose. Am niedrigsten lag der mittlere MPRI-Wert bei Patienten mit Diabetes mellitus ($1,67 \pm 0,5$ versus $1,91 \pm 0,53$ bei Patienten ohne Diabetes mellitus; $p = 0,092$). Patienten mit Hypertonus wiesen einen niedrigeren MPRI-Mittelwert auf als Patienten ohne Hypertonus ($1,78 \pm 0,46$ vs. $1,97 \pm 0,79$; $p = 0,525$). Der MPRI-Mittelwert bei Patienten mit einer Eingefäßerkrankung war mit einem Wert von $2,06 \pm 0,57$ am höchsten (Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung: $1,7 \pm 0$; $p = 0,074$). Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt wiesen einen mittleren MPRI-Wert von $1,7 \pm 0,43$ auf, Patienten ohne Myokardinfarkt einen Wert von $1,91 \pm 0,53$ ($p = 0,246$). Bei distaler Stenosenlage betrug der MPRI-Wert im Mittel $1,76 \pm 0,6$, bei proximaler $1,97 \pm 0,6$ ($p = 0,117$).

III.4.2. MPRI-Grenzwert

Die Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurve in Abbildung 10 zeigt die Sensitivität (y-Achse) und Spezifität (100-Spezifität auf der x-Achse) des MPRI für alle möglichen Cut-Off-Punkte im Messbereich. Die Summe von Sensitivität und Spezifität wurde bei einem MPRI-Cut-Off-Wert von 1,5 maximiert (siehe Abbildung 11 und Abbildung 12). Die ROC-Analyse für die Unterscheidung der Areale mit schwer gestörter Perfusion von den Arealen mit normaler Perfusion und mittelgradig gestörter Perfusion ergab einen AUC-Wert von 0,93.

Abbildung 10: ROC-Kurve zum Vergleich von Sensitivität und Spezifität bezgl. MPRI



Legende: AUC: area under the curve

Abbildung 11: Individuelle Verteilung der MPRI; Cut-Off-Linie bei MPRI = 1,5

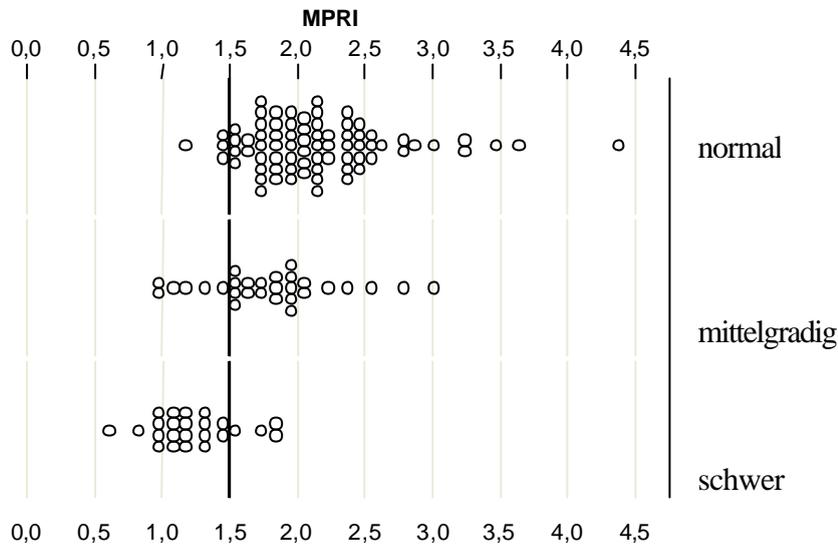
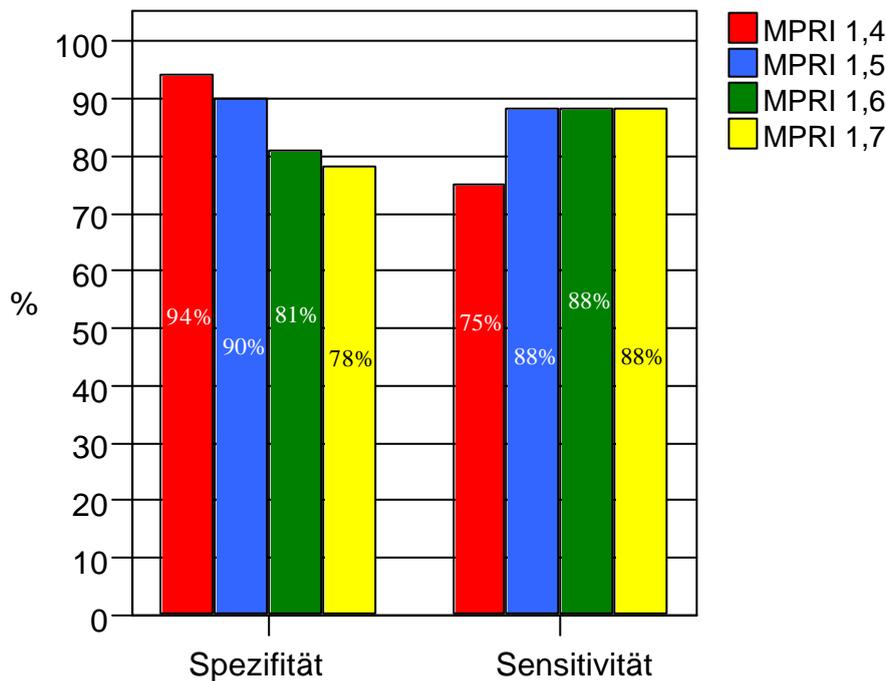


Abbildung 12: Sensitivität und Spezifität in % für verschiedene MPRI-Cut-Off-Werte (1,4; 1,5; 1,6; 1,7)



III.5. Myokardszintigraphie

Die Myokardszintigraphie konnte bei 40 Patienten durchgeführt werden, wobei alle 120 Perfusionsareale ausgewertet wurden. Drei Patienten litten an einer Klaustrophobie und wurden aus der Studie ausgeschlossen. Der mittlere SSSr-Wert lag bei $2,5 \pm 5$, der mittlere

SRSr-Wert bei $1,6 \pm 4,4$, der mittlere SDSr-Wert bei $0,95 \pm 2,3$. Aus der Mittelwertberechnung der %SSSr, %SRSr und %SDSr ergaben sich die Werte $8,12 \pm 15,67$, $5,65 \pm 14,32$ und $1,36 \pm 1,00$. Die Mittelwerte, bezogen auf die Versorgungsgebiete mit normaler Perfusion, mittelgradig und schwer gestörter Perfusion werden in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Szintigraphische Charakteristik der 3 Kategorien

	normal (n=76)	mittelgradig (n=29)	schwer (n=24)	p-Wert
SSSr	$1,5 \pm 3,4$	$1,4 \pm 4,3$	$7,23 \pm 7,7$	$p < 0,001$
SRSr	$0,9 \pm 2,75$	$1,3 \pm 4,4$	$4,6 \pm 7,3$	$p = 0,003$
SDSr	$0,7 \pm 1,8$	$0,2 \pm 0,7$	$2,7 \pm 4,0$	$p < 0,001$
%SSSr	$5,02 \pm 12$	$4,02 \pm 11,10$	$22,81 \pm 22,69$	$p < 0,001$
%SRSr	$3,69 \pm 11,01$	$3,70 \pm 11,40$	$14,86 \pm 22,66$	$p = 0,004$
%SDSr	$9,08 \pm 21,59$	$3,49 \pm 11,44$	$31,80 \pm 41,18$	$p < 0,001$

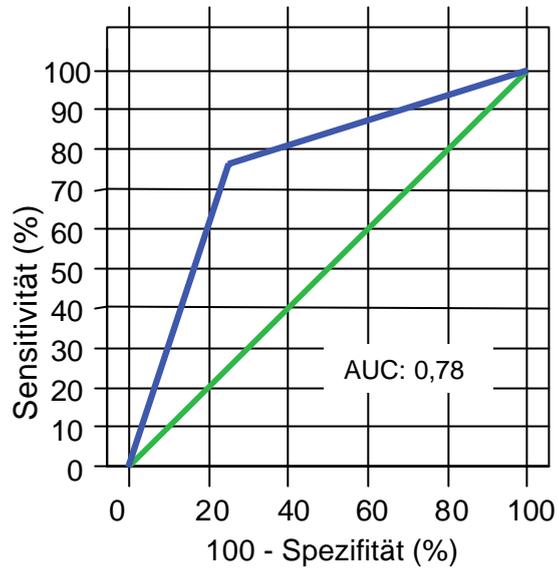
Legende: SSSr: Summed Stress Score regional, SRSr: Summed Rest Score regional, SDSr: Summed Difference Score regional, %SSSr: prozentualer Summed Stress Score regional, %SRSr: prozentualer Summed Rest Score regional, %SDSr: prozentualer Summed Difference Score regional

Die Mittelwerte SSSr, %SSSr, %SRSr und %SDSr der Perfusionsareale mit mittelgradiger und schwerer Störung unterscheiden sich signifikant ($p=0,004$; $p=0,002$; $p<0,05$; $p=0,006$). Die Mittelwerte der Versorgungsgebiete mit normaler Perfusion und mittelgradig gestörter Perfusion unterscheiden sich nicht signifikant. Es besteht jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den schwer gestörten Perfusionsarealen und den Arealen mit normaler Perfusion und mittelgradiger Perfusionsstörung (SSSr: $p=0,003$; SRSr: $p=0,04$; SDSr: $p=0,028$; %SSSr: $p=0,002$; %SRSr: $p=0,038$; %SDSr: $p=0,015$).

III.5.1. Grenzwert der Myokardszintigraphie

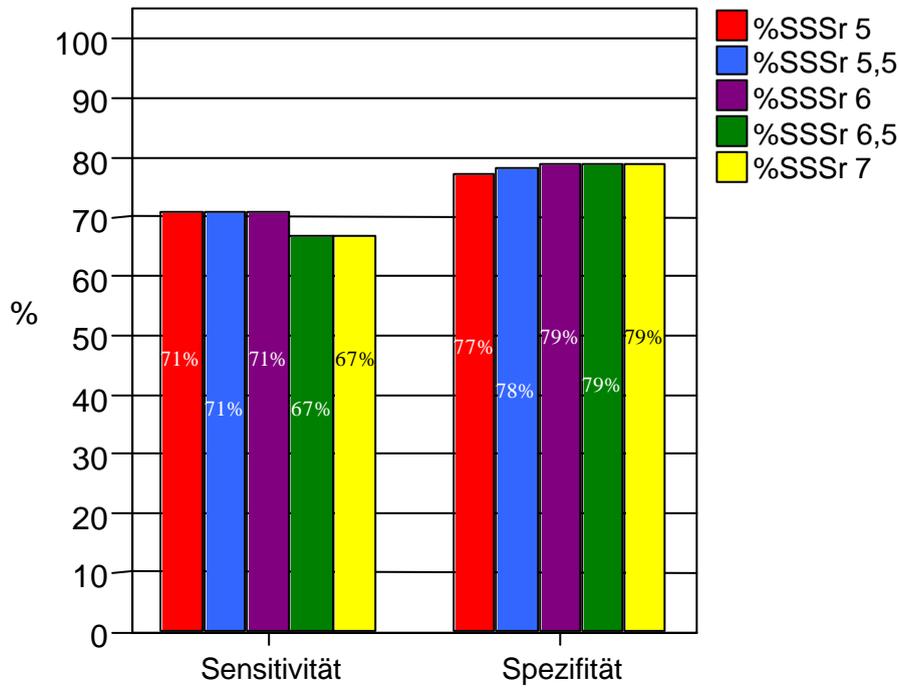
Die ROC-Kurve in Abbildung 13 vergleicht die Sensitivität und Spezifität der Myokardszintigraphie. Die ROC-Kurve zeigt die Sensitivität und Spezifität des %SSSr Perfusionsgebiete mit hämodynamisch signifikanten Koronarstenosen zu identifizieren. Die höchste Summe aus Sensitivität und Spezifität des %SSSr wurde bei einem Grenzwerten von 6 erreicht (siehe Abbildung 14). Der AUC-Wert der ROC-Analyse für die Unterscheidung der schwer gestörten Perfusionsareale von den Gebieten mit normal und mittelgradig gestörter Perfusion mittels des %SSSr lag bei 0,78 (siehe Abbildung 13).

Abbildung 13: ROC-Kurve zum Vergleich von Sensitivität und Spezifität bezgl. %SSSr



Legende: AUC: Area under the curve

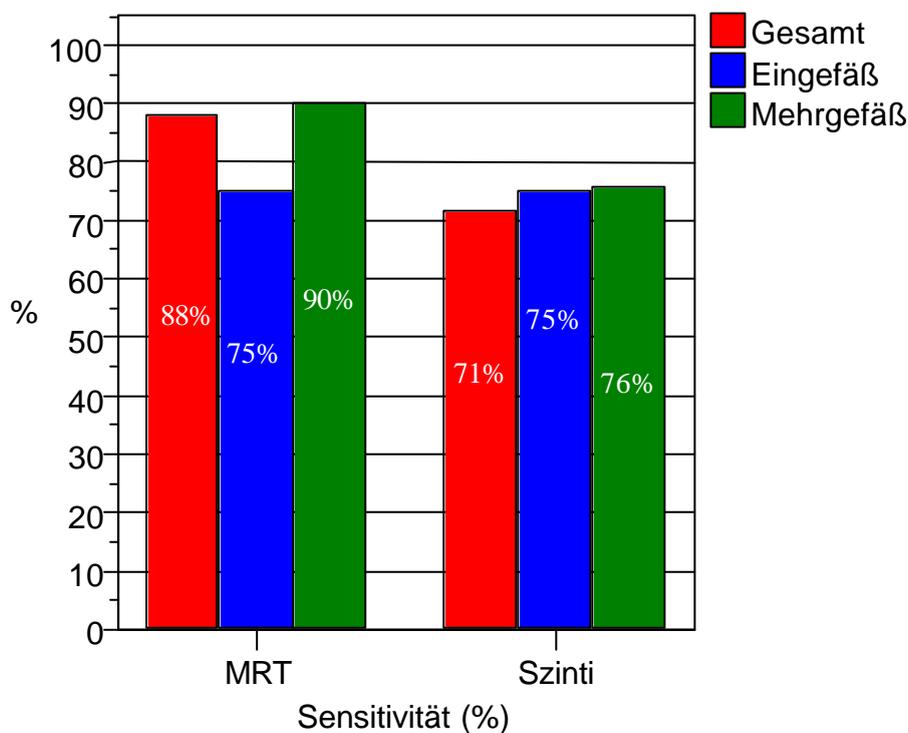
Abbildung 14: Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen %SSSr-Grenzwerten (5; 5,5; 6; 6,6; 7)



III.5.2. Vergleich der Sensitivität und Spezifität der nicht-invasiven Untersuchungstechniken

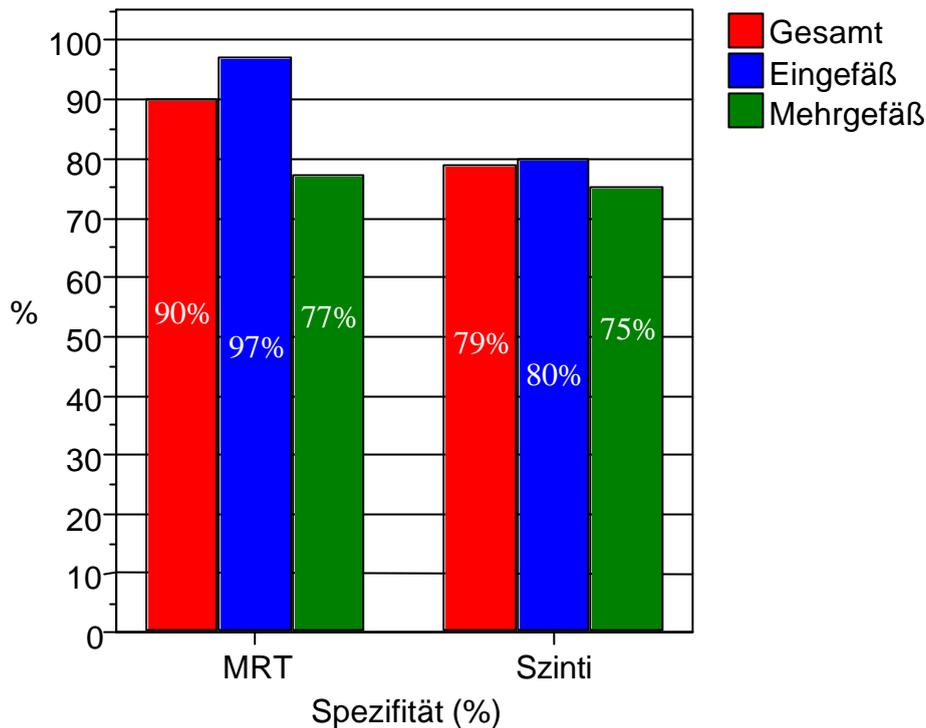
Abbildung 15 und Abbildung 16 zeigen eine Übersicht der Sensitivität und Spezifität für die K-MRT und die Myokardszintigraphie (mit %SSSr >6) für die Gesamtstudienpopulation und Patienten mit Eingefäß- und Mehrgefäßerkrankung. Um die Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethoden zu berechnen, wurde eine Dichotomisierung durchgeführt, wobei die Versorgungsgebiete mit normaler Perfusion und mittelgradig gestörter Perfusion zusammengefasst und den Arealen mit schwer gestörter Perfusion gegenübergestellt wurden.

Abbildung 15: Sensitivität für K-MRT und Szintigraphie



Legende: Gesamt: Gesamtsensitivität; Eingefäß: Eingefäßerkrankung; Mehrgefäß: Mehrgefäßerkrankung;

Abbildung 16: Spezifität für K-MRT und Szintigraphie



Legende: Gesamt: Gesamtspezifität; Eingefäß: Eingefäßkrankung; Mehrgefäß: Mehrgefäßkrankung;

III.5.3. Gesamtsensitivität und -spezifität der Kardialen-Magnetresonanztomographie

Alle 129 Perfusionsareale der 43 Patienten wurden untersucht. Bei einem Cut-Off-Wert von 1,515 für den MPRI-Betrag wurden 21 (16%) von 24 (19%) Perfusionsarealen mit schwerer Perfusionsstörung als pathologisch befundet (Sensitivität 88%). Aus 105 (81%) Arealen mit normaler und mittelgradig gestörter Perfusion wurden 94 (73%) richtig zugeordnet (Spezifität 90%).

Als falsch-positiv wurden elf (10%) Gebiete und als falsch-negativ drei (12%) Gebiete bewertet. Tabelle 18 und Tabelle 19 zeigen die Charakteristika der falsch-positiven und falsch-negativen Perfusionsareale. Drei (27%) der elf falsch-positiven Areale wiesen eine FFR zwischen 0,75 und 0,80 auf. Sieben (64%) Perfusionsareale stammten von Personen mit einer Mehrgefäßkrankung und 9 (82%) Gebiete von Personen mit Hypertonus. Aus den elf falsch-positiven Perfusionsarealen waren fünf (46%) Versorgungsgebiete der LAD, drei (27%) der RCA und drei (27%) der RCX. Sechs (55%) Gebiete wiesen eine Stenose \geq 50% auf. Bei einem der falsch-negativen Perfusionsareale lag eine Stenose der linken Herzkranzarterie (LM) vor, was zu einer niedrigen FFR von 0,68 führte. Die LAD selbst wies

nur diffuse, nicht höhergradige Veränderungen auf. Ein weiteres Versorgungsgebiet zeigte einen proximal gelegenen Verschluss der RCX mit vollständiger Füllung der epikardialen Arterien über Kollateralen (Rentrop-Klassifikation Grad 3).

Tabelle 18: Charakteristika der falsch-positiven Perfusionsareale der K-MRT

Segment	MPRI	Stenose (%)	FFR	Geschl. 1=männl. 2=weibl.	Stenose/ Lage 1=prox. 2=distal	Gefäß	Hypertonus 1=ja 2=nein	Diabetes 1=kein Dm 2=Dm	KHE 1=SV 2=MV	Prior MI 1=ja 2=nein
301	1,50	0	.	1	1	LAD	1	1	2	2
501	1,45	55	,90	1	2	LAD	1	1	2	
503	1,34	63	,88	1	2	RCA	1	1	2	2
2103	1,12	56	,76	1	1	RCA	1	1	2	1
2601	1,45	45	.	1	2	LAD	1	1	.	2
2703	,97	59	,82	1	1	RCA	1	1	2	1
2802	1,42	0	.	1	1	RCX	1	2	2	1
3401	1,42	30	.	2	2	LAD	1	1	.	2
3902	1,01	57	,78	1	2	RCX	1	1	2	1
4102	1,21	0	.	1	1	RCX	2	1	.	2
4801	1,19	51	,77	1	2	LAD	2	1	1	2

Legende: Geschl.: Geschlecht; männl.: männlich; weibl.: weiblich; prox.: proximal; Diabetes, Dm: Diabetes mellitus; KHE: Koronare Herzerkrankung; SV: Eingefäßerkrankung; MV: Mehrgefäßerkrankung; MI: Myokardinfarkt;

Tabelle 19: Charakteristika der falsch-negativen Perfusionsareale der K-MRT

Segment	MPRI	Stenose (%)	FFR	Geschl. 1=männl. 2=weibl.	Stenose/ Lage 1=prox. 2=distal	Gefäß	Hypertonus 1=ja 2=nein	Diabetes 1=kein Dm 2=Dm	KHE 1=SV 2=MV	Prior MI 1=ja 2=nein
2702	1,81	70	,68	1	2	RCX	1	1	2	1
2901	1,87	52	,68	1	1	LAD	2	1	2	2
3202	1,75	100	.	2	1	RCX	1	1	1	1

Legende: Geschl.: Geschlecht; männl.: männlich; weibl.: weiblich; prox.: proximal; Diabetes, Dm: Diabetes mellitus; KHE: Koronare Herzerkrankung; SV: Eingefäßerkrankung; MV: Mehrgefäßerkrankung; MI: Myokardinfarkt;

III.5.4. Gesamtsensitivität und –spezifität der Myokardszintigraphie

Der %SSSr mit einem Cut-Off-Wert von >6% wurde zur Befundung der 120 Perfusionsareale bei 40 Patienten verwendet.

Es wurden 15 (13%) Versorgungsgebiete von 21 (18%) in der szintigraphischen Untersuchung richtig pathologisch erkannt (Sensitivität 71%). Als physiologisch wurden 78 (65%) von 99 (83%) Arealen richtig beurteilt (Spezifität 79%). Trotz schwerer Perfusionsstörung wurden sechs (5%) Areale nicht als solche erkannt. Fälschlicherweise als pathologisch wurden 21 (18%) Territorien gewertet. Die Charakteristika der falsch-positiven und falsch-negativen Versorgungsgebiete werden in Tabelle 20 und Tabelle 21 aufgeführt.

Neun (36%) der 21 falsch-positiven Versorgungsareale zeigten eine Stenose =50%. Zwei (8%) Gebiete wiesen eine FFR zwischen 0,75 und 0,80 auf. Vier (16%) Versorgungsgebiete waren von weiblichen Studienteilnehmerinnen. Zwölf (48%) Areale stammten von Personen mit vorangegangenem Myokardinfarkt. Ein Gebiet der RCA war neunmal (36%), (44%) ein Territorium der LAD elfmal und (20%) ein Areal der RCX fünfmal betroffen.

Bei den falsch-negativen Perfusionsarealen war ein Gebiet verschlossen, wies aber eine partielle Füllung der epikardialen Arteriensegmente über Kollateralen auf (Rentrop Grad 2). Drei (60%) der Perfusionsareale lagen im LAD-Gebiet, eines im RCA- und eines im RCX-Gebiet.

Tabelle 20: Charakteristika der falsch-positiven Perfusionsareale der Myokardszintigraphie

Segment	%SSSr	Stenose (%)	FFR	Geschl. 1=männl 2=weibl	Lage/ Stenose 1=prox. 2=distal	Gefäß	Hypertonus 1=ja 2=nein	Diabetes 1=kein Dm 2=Dm	KHE 1=SV 2=MV	Prior MI 1=ja 2=nein
503	4,00	63	,88	1	2	RCA	1	1	2	2
903	30,00	0	.	1	1	RCA	1	1	1	2
1703	30,00	0	.	1	1	RCA	1	1	1	2
1902	12,50	50	.	1	1	RCX	1	1	.	2
2102	43,75	0	.	1	1	RCX	1	1	2	1
2201	15,00	60	,94	1	2	LAD	1	1	1	1
2401	7,50	32	.	1	1	LAD	1	1	.	2
2601	90,91	45	.	1	2	LAD	1	1	.	2
2603	41,67	33	.	1	1	RCA	1	1	.	2
3101	55,00	57	,96	1	1	LAD	1	1	1	1
3502	8,33	65	,79	2	1	RCX	1	2	2	1
3503	10,00	55	,83	2	1	RCA	1	2	2	1
3801	10,00	49	.	1	2	LAD	1	2	.	1
4101	10,00	45	.	1	2	LAD	2	1	.	2
4102	16,67	0	.	1	1	RCX	2	1	.	2
4502	12,50	69	,93	1	1	RCX	1	2	1	2
4601	7,50	0	.	1	1	LAD	1	1	.	1
4803	20,83	0	.	1	1	RCA	2	1	1	2
5003	33,33	42	.	1	1	RCA	1	1	.	1
5103	58,33	0	.	2	1	RCA	2	1	2	1
5201	22,50	39	.	1	2	LAD	1	1	1	1

Legende: Geschl.: Geschlecht; männl.: männlich; weibl.: weiblich; prox.: proximal; Diabetes, Dm: Diabetes mellitus; KHE: Koronare Herzerkrankung; SV: Eingefäßerkrankung; MV: Mehrgefäßerkrankung; MI: Myokardinfarkt;

Tabelle 21: Charakteristika der falsch-negativen Perfusionsareale der Myokardszintigraphie

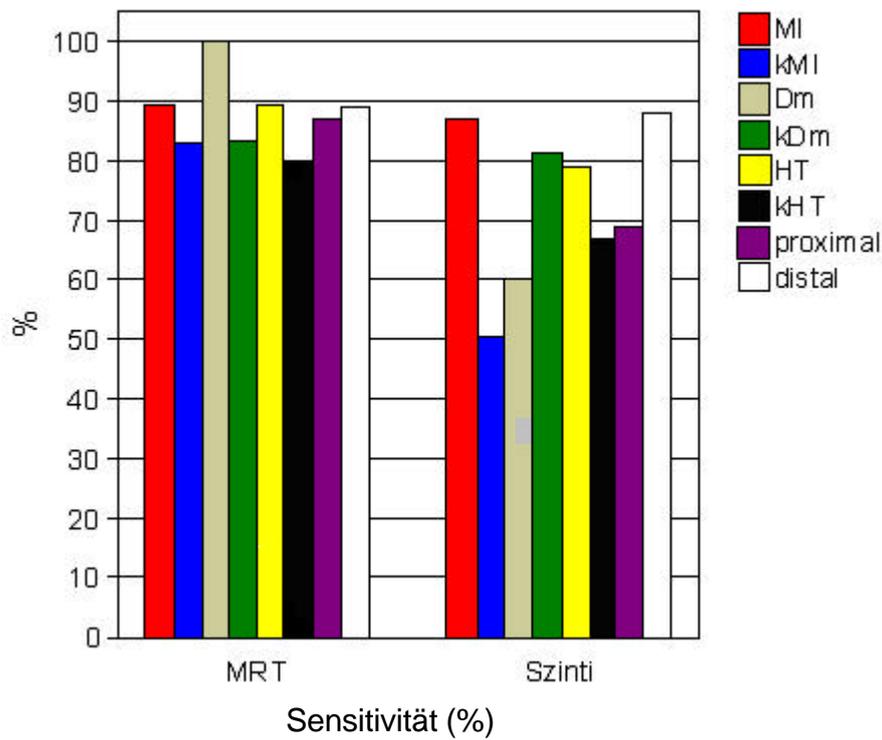
Segment	%SSSr	Stenose (%)	FFR	Geschl 1=männl 2=weibl.	Lage/ Stenose 1=prox 2=distal	Gefäß	Hypertonus 1=ja 2=nein	Diabetes 1=kein Dm 2=Dm	KHE 1=SV 2=MV	Prior MI 1=ja 2=nein
2801	,00	100	.	1	2	LAD	1	2	2	1
2803	,00	65	,72	1	1	RCA	1	2	2	1
2901	,00	52	,68	1	1	LAD	2	1	2	2
4201	,00	80	,65	1	1	LAD	1	1	2	2
4403	,00	72	,61	1	1	RCA	1	2	2	2
5202	,00	80	,62	1	1	RCX	1	1	1	1

Legende: Geschl.: Geschlecht; männl.: männlich; weibl.: weiblich; prox.: proximal; Diabetes, Dm: Diabetes mellitus; KHE: Koronare Herzerkrankung; SV: Eingefäßerkrankung; MV: Mehrgefäßerkrankung; MI: Myokardinfarkt;

III.5.5. Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Untergruppen

Abbildung 17, Abbildung 18 und Tabelle 22 zeigen eine Übersicht der Sensitivitäten und Spezifitäten der K-MRT und der Myokardszintigraphie (mit %SSSr>6) für folgende Untergruppen: Patienten mit und ohne Diabetes mellitus, mit und ohne Hypertonus, mit Ein- und Mehrgefäßerkrankung, mit proximaler und distaler Stenosenlage.

Abbildung 17: Sensitivität der K-MRT und Szintigraphie für verschiedene Untergruppen



Legende Abb. 17 / 18: MI: Z. n. Myokardinfarkt; kMI: kein Myokardinfarkt in Anamnese; Dm: Diabetes mellitus; kDm: kein Diabetes mellitus; HT: Hypertonus; kHT: kein Hypertonus; proximal / distal: proximale / distale Lage der Stenose

Abbildung 18: Spezifität (%) der K-MRT und Szintigraphie für verschiedene Untergruppen

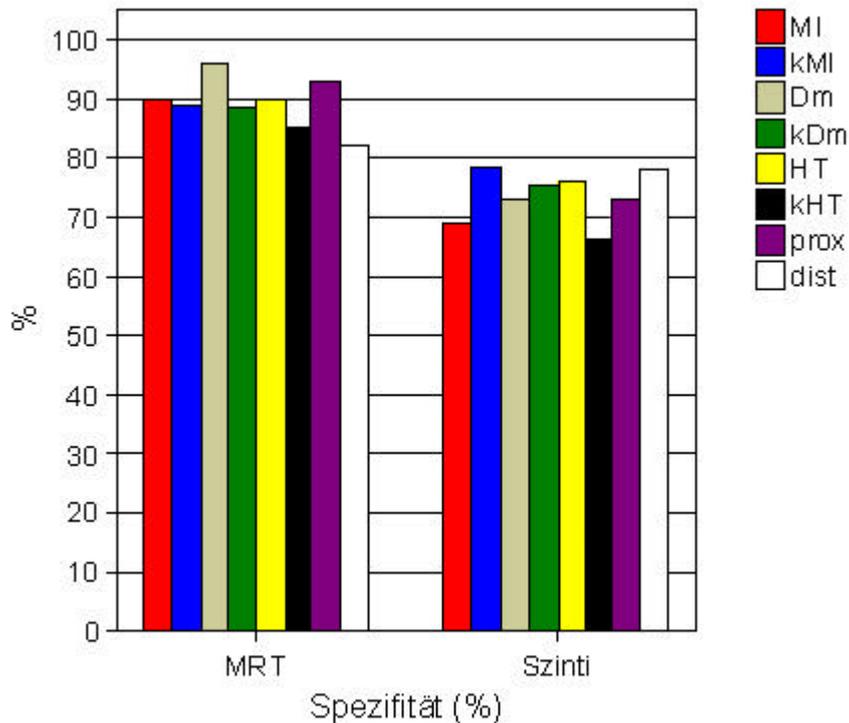


Tabelle 22: Sensitivität und Spezifität (%) der Untergruppen für MRT und Myokardszintigraphie

	MI	kMI	Dm	kDm	SV	MV	HT	kHT	prox	dist
Sensitivität % MRT	89	83	100	83	75	90	89	80	87	89
Sensitivität % Szinti	87	50	60	81	75	76	78	67	69	88
Spezifität % MRT	90	89	96	88	97	77	90	85	93	82
Spezifität % Szinti	69	78	73	75	80	75	76	66	73	78

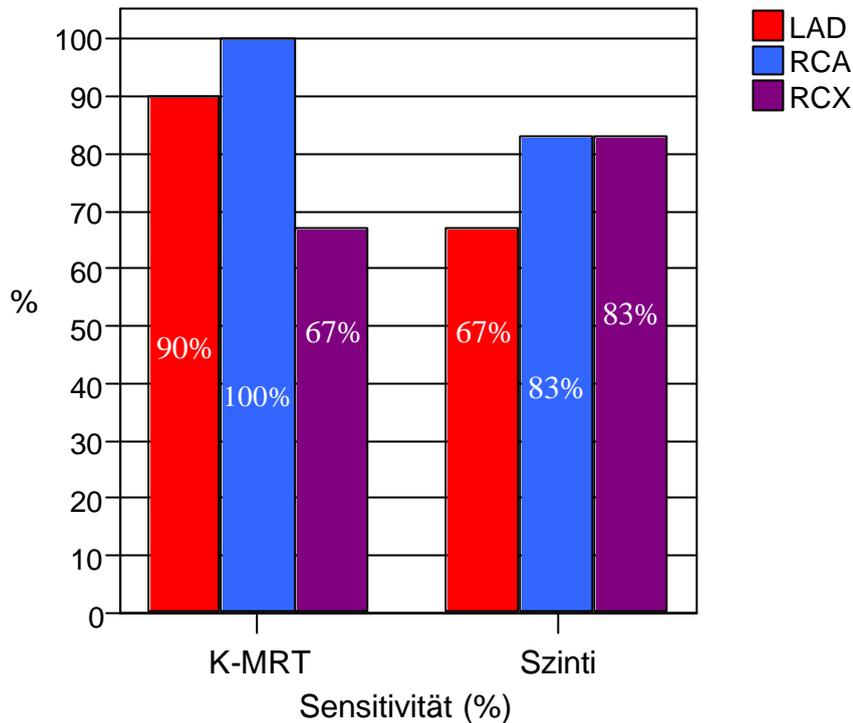
Legende: MI / kMI: Zustand n. Myokardinfarkt / kein Myokardinfarkt; kDm / Dm: kein Diabetes mellitus / Diabetes mellitus; SV / MV: Eingefäß- / Mehrgefäßkrankung; kHT / HT: kein Hypertonus / Hypertonus; prox / dist: proximale / distale Lage;

Die höchste Sensitivität erzielte die K-MRT bei Patienten mit Diabetes mellitus (100%) und bei Patienten mit einer Mehrgefäßkrankung (90%). Die Sensitivität der Szintigraphie lag bei diesen beiden Untergruppen unter der Sensitivität der K-MRT (60% und 76%). Die Sensitivität der Myokardszintigraphie lag mit 88% am höchsten bei Patienten mit distaler Lage der Stenose und mit 87% bei Patienten mit Myokardinfarkt. Eine sehr hohe Spezifität erzielte die Szintigraphie bei Patienten mit einer Eingefäßkrankung (80%). Die Spezifität der K-MRT lag in allen Fällen über der Spezifität der Szintigraphie und erreichte den höchsten Wert mit 97% bei Patienten mit einer Eingefäßkrankung.

III.5.6. Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom Zielgefäß

Abbildung 19 zeigt die Sensitivität der K-MRT und Myokardszintigraphie in Abhängigkeit der Stenosenlokalisierung (LAD, RCA, RCX).

Abbildung 19: Sensitivität (%) in Abhängigkeit vom Zielgefäß



Legende: LAD: Ramus interventrikularis anterior der linken Koronararterie; RCA: Arteria coronaria dextra; RCX: Ramus interventricularis der linken Koronararterie;

III.5.6.1. Kardiale-Magnetresonanz-Tomographie

Die höchste Sensitivität (100%) erreichte die K-MRT in der RCA. Auch die Spezifität war mit 91% sehr hoch. Hier wurden von 35 unauffälligen Arealen 32 (74%) richtig befundet.

In der RCX mit 43 Perfusionsarealen, lag die Sensitivität am niedrigsten (67%). Die Spezifität (92%) lag hier jedoch am höchsten. 34 (79%) Territorien wurden zutreffend als unauffällig bewertet.

Der LAD wurden 43 Gebiete zugeordnet. Neun (21%) Perfusionsareale wurden richtig als pathologisch erkannt (Sensitivität 90%); die Spezifität betrug 85%.

III.5.6.2. Myokardszintigraphie

Mit 67% war die Sensitivität der Myokardszintigraphie in der LAD am niedrigsten. Es wurden der LAD 40 Gebiete zugeordnet. Sechs (15%) Perfusionsareale wurden richtig als pathologisch erkannt. Die Spezifität betrug 65%.

Der RCA und RCX wurden jeweils 40 Versorgungsgebiete zugeordnet. Die Sensitivität lag bei beiden Gefäßen bei 83%. Richtig befundet wurden bei der RCA 26 (76%) von 34

unauffälligen Arealen und bei der RCX wurden fünf (13%) von sechs korrekt als pathologisch befundet. Die Spezifität in der RCX lag mit 82% über der Spezifität in der RCA (76%).

Von 40 Perfusionsarealen, die von der RCX versorgt wurden, wurden fünf (13%) von sechs korrekt als pathologisch befundet (Sensitivität 83%). Zutreffend wurden 28 (70%) Territorien als unauffällig bewertet (Spezifität 82%).

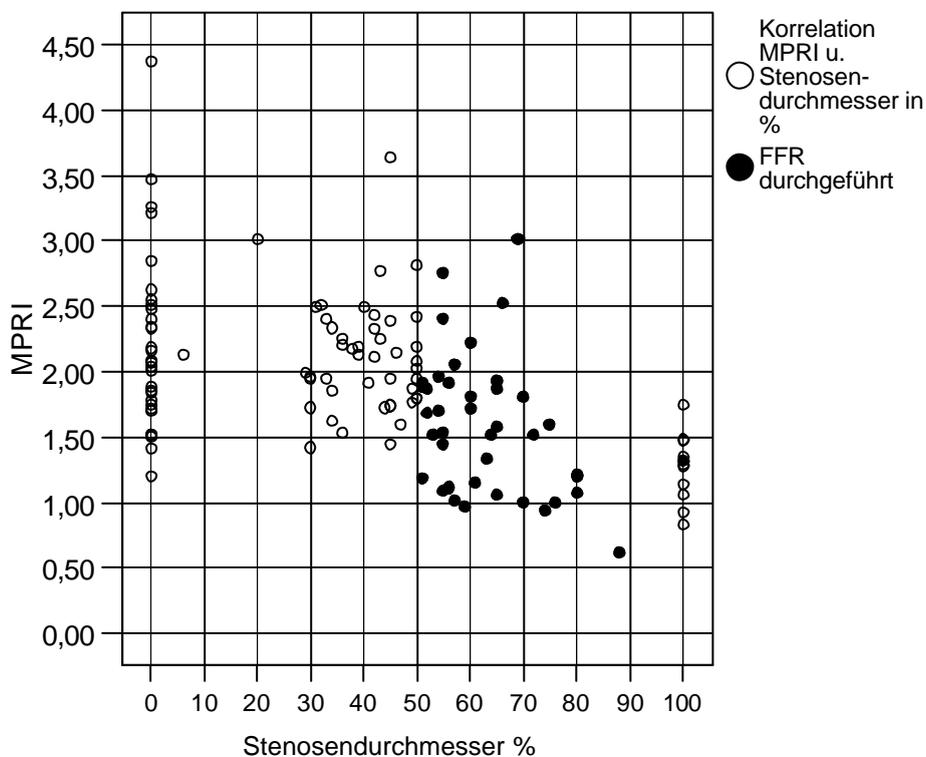
III.6. Korrelation

III.6.1. Korrelation FFR, Stenosedurchmesser, MPRI und Koronarangiographie

Der angiographisch ermittelte Stenosegrad (in Prozent) und der FFR verhielten sich umgekehrt proportional zueinander ($r = -0,64$; $p < 0,001$) (siehe Abbildung 20).

Zwischen dem in der Angiographie ermittelten prozentualen Stenosegrad und dem MPRI lag eine mäßige inverse, aber statistisch signifikante Korrelation vor ($r = -0,502$; $p < 0,001$) (siehe Abbildung 20). Besser war die ebenfalls signifikante Korrelation zwischen den gemessenen FFR-Werten und dem MPRI ($r = 0,687$; $p < 0,001$).

Abbildung 20: Korrelation von MPRI und Stenosedurchmesser (%)



III.6.2. Korrelation von FFR, SSSr, SDSr und MPRI

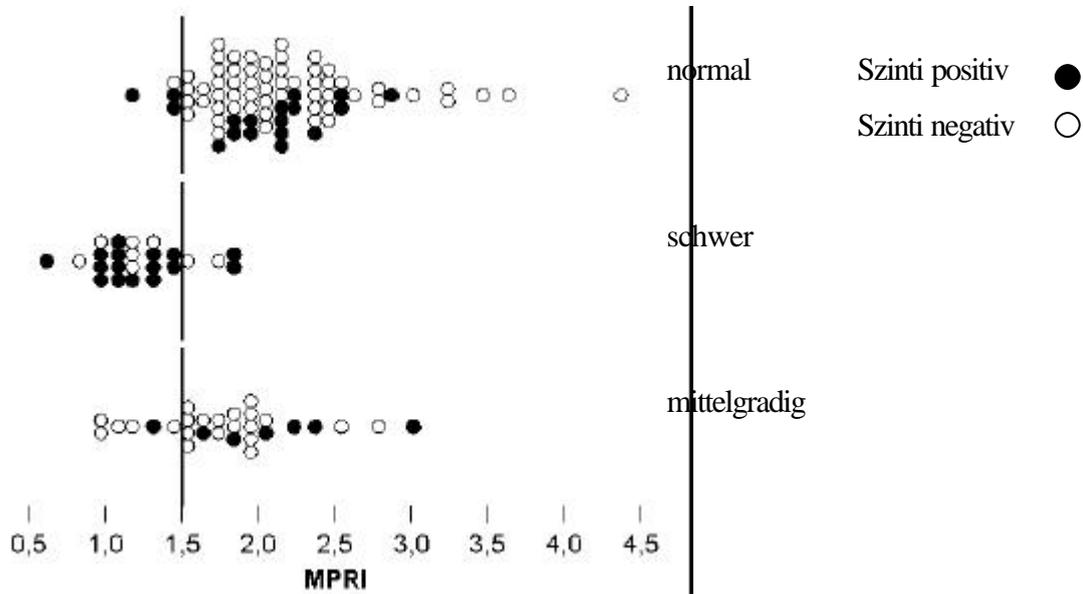
Die Korrelationen zwischen SSSr und FFR, SSSr und MPRI und SSSr und Stenosendurchmesser in % waren schwach ($r=-0,232$, $p=0,162$; $r=-0,263$, $p=0,004$; $r=0,305$, $p=0,001$). Das gleiche galt für Korrelationen zwischen SDSr und MPRI ($r=-0,233$; $p=0,01$) und SDSr und Stenosendurchmesser in % ($r=0,282$; $p=0,002$). Die beste Korrelation, die jedoch insgesamt immer noch mäßig war, konnte zwischen SDSr und FFR ($r=-0,523$; $p=0,001$) und %SDSr und FFR ($r=-0,455$; $p=0,004$) beobachtet werden.

Gering waren ebenfalls die Korrelationen zwischen %SSSr und FFR ($r=-0,261$; $p=0,114$), %SSSr und Stenosendurchmesser in % ($r=0,272$; $p=0,003$) und %SSSr und MPRI ($r=-0,269$; $p=0,003$). Stenosendurchmesser in % und %SDSr ($r=-0,281$; $p=0,002$) und %SDSr und MPRI ($r=-0,259$; $p=0,004$) korrelierten auch gering negativ.

III.7. Vergleich der Methoden

Abbildung 21 zeigt die Gebiete mit normaler Perfusion, mittelgradig und schwer gestörter Perfusion und die Ergebnisse der K-MRT und der Myokardperfusionsszintigraphie. Die hervorgehobene Linie bei $MPRI = 1,5$ stellt die Trennlinie zwischen pathologischen und nicht-pathologischen Perfusionsarealen bezüglich der K-MRT dar. Die ausgefüllten Punkte stellen die Versorgungsgebiete dar, die in der Myokardperfusionsszintigraphie pathologisch erschienen. In 84 (70%) Versorgungsgebieten stimmten die Ergebnisse der K-MRT und der Szintigraphie überein, in 36 (30%) Perfusionsarealen waren die Ergebnisse nicht identisch.

Abbildung 21: Verhältnis zwischen MPRI in den einzelnen Gefäßarealen, den Szintigraphie-Ergebnissen und der FFR-basierten Gruppeneinteilung. Die Linie bei MPRI = 1,5 stellt den Cut-Off Wert dar, der in dieser Studie bestimmt wurde;



IV. DISKUSSION

IV.1. Studienpopulation

Das Studienkollektiv bestand aus 43 Patienten, die sich zur diagnostischen Herzkatheteruntersuchung bei symptomatischer koronarer Herzkrankheit oder mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit in der Medizinischen Klinik und Poliklinik – Camus Innenstadt, Klinikum der Universität München vorgestellt hatten. Die Untersuchungen wurden zwischen 2001 und 2004 durchgeführt. Es handelt sich um eine prospektive monozentrische Studie mit einem selektierten Patientengut. Die männlichen Studienpatienten waren in unserer Studienpopulation mit 88% überrepräsentiert. In vergleichbaren Studien^{2;46;88;101;106} ist das Geschlechterverhältnis ähnlich, wobei die Frauen in diesen Studien mit 14%, 22%, 14%, 22% und 26% etwas stärker vertreten sind. In dieser Studie haben Patienten mit Hypertonus oder Diabetes mellitus einen höheren Anteil an der Studienpopulation als in anderen Studien. Auch der Patientenanteil mit Mehrgefäßerkrankung ist in unserer Studie mit 39% höher als bei Ishida et al. mit 34%⁴⁶ und bei Yanagisawa et al. mit 20%¹⁰⁶. Die Häufigkeit der weiteren Risikofaktoren ist jedoch mit anderen Studien vergleichbar⁸⁸. Angesichts des hohen Anteils an Patienten mit KHK, Hypertonus und Diabetes mellitus in der vorliegenden Studie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung müssen die Werte für Sensitivität und Spezifität für die K-MRT und MPS in diesem Zusammenhang gesehen werden.

IV.2. Vergleich von K-MRT und Szintigraphie mit früheren Publikationen

Eichenberger et al.²⁷ erzielten in ihrer Studie mit zehn Patienten eine deutlich geringere Sensitivität und Spezifität als in der vorliegenden Studie (siehe Tabelle 23). Dies könnte an der eingeschränkten MR-Technik liegen, da z. B. während des „first-pass“ des KM nur drei Schichten aufgezeichnet werden konnten. Dies kann zu falsch-negativen Ergebnissen führen, da 2/3 des Myokards nicht beurteilt werden konnten.

Obwohl Ishida et al.⁴⁶ als Schwellenwert der KA zur Identifizierung funktionell relevanter Stenosen einen Stenosendurchmesser von 70% verwenden, ist die Sensitivität und Spezifität sowohl für die Szintigraphie als auch für die K-MRT in deren Studie höher als in der vorliegenden Studie. Die Auswertung erfolgt bei Ishida et al. allerdings pro Patient, wobei nur mindestens eine signifikante Stenose richtig erkannt werden musste. Dies könnte zu einer höheren Sensitivität der Studie von Ishida et al. geführt haben.

Bei Matheijssen et al.⁵⁸ liegen die Sensitivität und Spezifität sowohl für die K-MRT als auch für die Myokardperfusionsszintigraphie bei 100%. In der kleinen Studienpopulation von zehn

Patienten werden nur Personen mit einer Eingefäßerkrankung eingeschlossen. Somit beschränkt sich der Perfusionsdefekt nur auf eine arterien-spezifische Region. Dies wiederum führt zu einer höheren Sensitivität. In der vorliegenden Studie mussten die hämodynamisch relevanten Stenosen nicht nur erkannt, sondern auch dem richtigen Perfusionsgebiet zugeordnet werden.

Tabelle 23 zeigt zusammengefasst o. g. Studien, die die Myokardszintigraphie mit der K-MRT vergleichen.

Tabelle 23: Vergleich von K-MRT und Szintigraphie früherer Studien

Autor	Jahr	AZ	QCA/FFR	Methode	Goldstandard	Sensitivität	Spezifität
Eichenberger et al.	1994	10	=75%	K-MRT	Szinti & KA	65%	76%
					nur KA	44%	80%
Ishida et al.	2003	69	=70%	K-MRT	KA	94%	kA
				SPECT	KA	82%	kA
Matheijssen et al.	1996	10	kA	K-MRT	KA	100%	kA
				SPECT	KA	100%	kA
vorliegende Studie		43	=75%	K-MRT	KA	88%	90%
			=0,75	SPECT	& FFR	71%	79%

Legende: AZ: Patientenanzahl; kA: keine Angaben; QCA/FFR: Grenzwert für QCA/FFR; KA: Koronarangiographie

IV.3. Der myokardiale Perfusionsreserve Index (MPRI)

Zur Diagnostik myokardialer Ischämien sind Veränderungen der Myokardperfusion ein wichtiges Indiz. Goldstandard zur Bestimmung der Myokardperfusion ist die teure und nicht überall verfügbare FDG-PET-Untersuchung^{9;34}. In den frühen 90er Jahren wurde erstmals gezeigt, dass die kardiale MRT zur Diagnostik der KHK sinnvoll eingesetzt werden kann⁵⁵. Durch technische Verbesserungen, die zur Verkürzung der Bildakquisitionszeiten und Verbesserung der räumlichen Auflösung führten, gewann die K-MRT zunehmend an Bedeutung. Die K-MRT bietet die Möglichkeit, nicht-invasiv die myokardiale Perfusion ohne den Nachteil ionisierender Strahlung zu bestimmen⁶. Der MPRI, der nach einer Bolus-KM-Gabe über die Veränderung des Upslopes der first-pass-SI-Kurve in Ruhe und bei Belastung bestimmt wird, ist ein semiquantitativer Parameter zur Bestimmung der myokardialen Perfusion. Studien (siehe Tabelle 25) haben gezeigt, dass mittels der MPR signifikante Koronararterienstenosen entdeckt werden können^{2;5;61;75}. Eine rein visuelle Beurteilung des myokardialen Blutflusses erlaubt nämlich nur die Detektion schwerer Durchblutungsschäden.

Bei leichten oder kleinen Ischämien ist die visuelle Untersuchung zudem weniger sensitiv und unterliegt, bedingt durch die Subjektivität der Untersucher, einer größeren Variabilität².

Ein Ziel dieser Studie war es, den optimalen MPRI-Grenzwert zur Bestimmung hämodynamisch relevanter Koronarstenosen zu ermitteln. In der vorliegenden Studie wurde eine Kombination aus FFR und KA, also eine funktionelle und eine morphologische Methode, als Referenzstandard zur Beurteilung der myokardialen Perfusion verwendet. In bisherigen Studien wurden die verschiedenen Methoden nur im Hinblick auf das Erkennen einer Gefäßläsion verglichen. In der vorliegenden Studie wurde das Myokard in die Versorgungsgebiete der Koronararterien unterteilt und die diagnostische Aussagekraft der untersuchten Methoden diesbezüglich untersucht.

Die ROC-Analyse ergab einen MPRI-Grenzwert von 1,5, bei dem die höchste Summe aus Sensitivität (88%) und Spezifität (90%) erreicht wurde. Ähnliche Cut-Off-Werte wurden in anderen Perfusionsstudien bestimmt³⁻⁵. Al Saadi et al.⁴ errechneten einen MPRI-Grenzwert für eine Gruppe von Freiwilligen und Patienten. Dieser Grenzwert wurde dann prospektiv bei einer zweiten Patientengruppe, die nur Patienten mit einer Eingefäßerkrankung und ohne Myokardinfarkt in der Anamnese einschloss, angewendet. Die prospektive Sensitivität und Spezifität bei einem Grenzwert von 1,5 betrug ähnlich wie in unserer Studie 90% und 83%. In einer weiteren Studie von Al Saadi et al.⁵ wurde die Perfusion vor und nach Intervention verglichen. Vor der Intervention lag die Sensitivität und Spezifität mit einem Grenzwert von 1,5 bei 89% und 83% bei der Differenzierung von ischämischen und nicht-ischämischen Stenosen bei Patienten mit Ein- und Mehrgefäßerkrankung. Al Saadi et al. vergleichen den MPRI vor und nach Intervention, wobei es zu einer signifikanten Verbesserung nach Intervention kommt. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mittels des MPRI mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit eine signifikante koronare Herzkrankheit identifiziert werden kann. Bei gesunden Patienten bestimmten Al Saadi et al.³ in einer weiteren Studie einen Grenzwert für den MPRI von 1,22. Bei der Berechnung des Grenzwertes wurden nur Personen mit einer Eingefäßerkrankung oder mit pectanginösen Beschwerden eingeschlossen. Es wurden keine gesunden Patienten untersucht. Dies könnte den niedrigeren MPRI im Vergleich zur vorliegenden Studie erklären. Bei 23 Patienten mit Eingefäßerkrankung lag die Sensitivität bei 81% und die Spezifität bei 73%. Diese Studien verwendeten jedoch nur die KA als Referenzmethode. Die Ergebnisse einer morphologischen Untersuchung wie z. B. der KA mit denen einer funktionellen Methode, wie der K-MRT, zu vergleichen ist jedoch schwierig. Aus diesem Grund wurde eine Kombination aus morphologischem (KA) und funktionellem (FFR) Standard in der vorliegenden Studie verwendet.

In unserer Studie ergab die ROC-Analyse des MPRI eine AUC von 0,93. Dies spricht für eine hohe diagnostische Aussagekraft, hämodynamisch relevante Stenosen zu identifizieren.

Zu einem ähnlichen Grenzwert für die myokardiale Perfusion kam die Arbeitsgruppe um Wei et al.¹⁰², die einen anderen Ansatz für die myokardiale Perfusionsmessung wählte. Mittels Kontrast-Echokardiographie und Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit der Erythrozyten wurde das Verhältnis von myokardialen Blutfluss unter Hyperämie und in Ruhe, das sehr gut mit der koronaren Blutfluss-Reserve korreliert, untersucht. Es zeigte sich, dass bei einem Anstieg des myokardialen Blutflusses um weniger als den Faktor 1,5 bei der Belastungsuntersuchung in der jeweiligen Koronararterie eine Stenose >70% vorlag.

In der Literatur findet man sehr unterschiedliche MPRI-Grenzwerte^{2;98}. Dies kann auf methodische Parameter und auf interindividuelle physiologische Unterschiede der myokardialen Perfusionsreserve zurückgeführt werden. Unter Miteinbeziehung der KM-Diffusion, der linksventrikulären KM-Konzentration und dem Hintergrundrauschen können diese methodischen Einflussfaktoren durch die Anwendung mathematischer „Fitting“-Modelle, zum Beispiel dem linearen Fit, der in dieser Studie verwendet wurde, vermindert werden². Physiologische Parameter wie der Widerstand der Kapillaren, die Kollateralisierung, hämodynamische Aspekte, der Perfusionsdruck, der intramyokardiale Druck und der Stenosendurchmesser beeinflussen ebenfalls die MPR^{19;36;98}.

Verglichen mit Studienpopulationen von Schwitter et al.⁸⁸ und Nagel et al.⁶¹ (siehe Tabelle 25) wurde in unserer Studie eine größere und weniger selektierte Studienpopulation untersucht. Dadurch wurde der Einfluss einzelner physiologischer Parameter gering gehalten. Ausserdem repräsentiert die heterogene Patientengruppe in der vorliegenden Studie das alltägliche Patientenspektrum in der Klinik. Allein der hohe Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonus, der jedoch auch bei Patienten ohne epikardiale Stenosen festgestellt wurde, beeinflusst die MPR. Diabetes und Hypertension führen häufig zu einer mikrovaskulären Dysfunktion, die die FFR nicht diagnostizieren kann, jedoch die MPRI vermindern^{60;72}. Ausserdem wurde bei der Berechnung des MPRI-Grenzwertes, durch den die maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität erreicht werden sollte, darauf geachtet, dass eine Ergebnis-Übereinstimmung der einzelnen K-MRT Perfusionsareale und der Referenzareale vorlag. Andernfalls wurde die Auswertung als negativ bewertet. Diese Definition führt zu einer Verminderung der Sensitivität, und erhöht den Anteil falsch-positiver Ergebnisse. Die Spezifität ist dadurch aber mit der allgemeinen Spezifität bei der KHK-Beurteilung zu vergleichen⁵².

Der mittlere MPRI-Wert unterschied sich signifikant in den drei untersuchten Kategorien: Perfusionsareale mit normaler Perfusion, mittelgradig und schwer eingeschränkter Perfusion. Unsere Daten weisen also darauf hin, dass man mittels des MPRI hämodynamisch relevante von nicht-relevanten Stenosen unterscheiden kann. Andere Studien kamen zu einem ähnlichen Schluss^{18;98}. Dieses Ergebnis ist u.a. bei mittelgradigen Stenosen, deren hämodynamische Bedeutung angiographisch, d. h. morphologisch, oft schwierig zu beurteilen ist³⁰, nützlich. Des Weiteren lag der mittlere MPRI von Perfusionsarealen von Patienten mit Diabetes, aber einer FFR, die nicht pathologisch vermindert war, niedriger als bei Patienten ohne Diabetes und nicht pathologisch reduzierter FFR. Die MPRI-Werte in der vorliegenden Studie waren auch breit gestreut, aber nicht einmal Patienten ohne epikardiale Stenosen erreichten Werte, welche für gesunde Patienten in anderen Studien berichtet werden². Auch zwischen Stenosen <50% und >50% war der Unterschied des Mittel-MPRI-Wertes signifikant, während die FFR sich nicht signifikant veränderte. Eine Erklärung hierfür bietet der hohe Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus oder Hypertonus, beide Erkrankungen können zu mikrovaskulären Dysfunktionen führen. Patienten mit Stenosen >50% zeigen nämlich mit größerer Wahrscheinlichkeit mikrovaskuläre Dysfunktionen^{24;43;44}, welche durch die FFR nicht entdeckt werden.

Laut einer Studie von Halcox et al.⁴² stehen vaskuläre endotheliale Dysfunktionen mit einer negativen kardiovaskulären Langzeitprognose in Zusammenhang, unabhängig vom Vorhandensein einer KHK oder von Risikofaktoren. Somit ermöglicht die Erkennung von mikrovaskulären Dysfunktionen bei Patienten ohne manifeste KHK klinisch die Identifizierung einer neuen Risikogruppe. Bei dieser Risikogruppe könnte durch eine präventive Therapie die Langzeitprognose verbessert werden.

IV.4. Korrelation der Methoden

In vielen Studien werden funktionelle und morphologische Perfusionsparameter miteinander verglichen³⁻⁵, obwohl die Limitationen der KA und der geringe Zusammenhang zwischen Stenosendurchmesser und hämodynamischen Auswirkungen weithin bekannt sind^{81;103;108}.

Übereinstimmend mit anderen Studien korreliert auch in unserer Studie die FFR und der funktionelle MPRI nur moderat mit dem Stenosendurchmesser (%)⁵⁹. Die beiden funktionellen Methoden FFR und MPRI zeigen eine bessere Korrelation. Die Korrelationen zwischen %SSSr und FFR, zwischen %SSSr und MPRI und zwischen %SSSr und Stenosendurchmesser (%) sind gering. Ein Grund für die geringen Korrelationen könnten die unterschiedlichen Lokalisationen der einzelnen Stenosen sein. Eine proximale oder distale

Lage im Gefäß oder in einem kleinen Seitenast beeinflusst eventuell das Ausmaß und die Schwere des Perfusionsdefektes. Die unerwartet geringe Korrelation zwischen %SSSr und MPRI, also zwei funktionellen Parametern, könnte damit zu erklären sein, dass die Myokardszintigraphie diagnostische Einschränkungen bei Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung aufweist. Der Anteil dieser Patienten ist nämlich in der vorliegenden Studie hoch. Laut einer weiteren Studie ist das Vorhandensein einer signifikanten Stenose einer Koronararterie, also das Vorliegen einer Eingefäßerkrankung, ein Indiz für eine globale Atherosklerose⁶². Dadurch kommt es zu einem verminderten Anstieg des Blutflusses und einem verminderten Abfall des distalen Drucks in den Koronararterien nach pharmakologischer Vasodilatation. Die hämodynamische Relevanz der Stenose wird somit unterschätzt.

Der MPRI zeigt also eine gute Korrelation mit der invasiven Referenzmethode FFR in der funktionellen Beurteilung von Koronarstenosen.

IV.5. Vergleich von Sensitivität und Spezifität

Therapieentscheidungen oder Risikostratifizierungen bei Patienten mit KHK oder Verdacht auf KHK sollten auf den Ergebnissen objektiver Untersuchungsmethoden der hämodynamischen Relevanz einer Gefäßverengung basieren. Die MPS ist eine etablierte Methode zur nicht-invasiven Beurteilung der funktionellen Signifikanz von Koronarstenosen und liefert wichtige Informationen zur Risikostratifizierung⁴¹. Ein Ziel der vorliegenden Studie war es, die diagnostische Wertigkeit der MPS und der K-MRT hinsichtlich Sensitivität und Spezifität zu bestimmen. Die Sensitivität und Spezifität der MPS betrug in der vorliegenden Studie 71% bzw. 79%. Diese Daten sind mit Ergebnissen aus anderen Studien (siehe Tabelle 24) vergleichbar^{20;28;41;71;106}. In diesen Studien liegt die Sensitivität zwischen 57% und 100% und die Spezifität zwischen 50% und 96%. Als Referenzmethode wurde hier allerdings nur die FFR verwendet. Die FFR wird jedoch durch mikrovaskuläre Schäden, diffuse Artherosklerose, eine vorhandene Linksherzhypertrophie und submaximale Vasodilatation beeinflusst. In diesen Fällen wird die myokardiale Perfusionsstörung unterschätzt, was zu falsch-positiven Ergebnissen führt⁶⁵. Ausserdem erfolgte die Auswertung einiger Studien, z.B. bei De Bruyne et al.²⁰, pro Patient und unabhängig von der Stenosenlokalisierung, d.h. jedes Szintigramm mit der richtigen Aussage „Perfusionsstörung vorhanden“ oder „keine Perfusionsstörung“, galt als richtig erkannt^{20;64}. In der vorliegenden Studie wurden die Perfusionsareale im Hinblick auf die korrekte Zuordnung der Lokalisation und des Schweregrads der Stenose verglichen, was im Vergleich zu den oben erwähnten

Studien eine niedrigere Sensitivität und höhere Spezifität bewirkte⁵². Falsch-positiv wurden 21 (18%) Perfusionsareale beurteilt. Neunzehn (16%) dieser Areale stammten von Patienten mit Hypertonus, 7 (6%) Gebiete von Patienten mit Mehrgefäßerkrankung und 12 (10%) Territorien von Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt. Die FFR-Auswertung ergab bei zwei Arealen einen Wert zwischen 0,75 und 0,80. In diesem Bereich besteht eine gewisse Unsicherheit über die Relevanz der Stenosen⁶⁷. Vier Perfusionsgebiete stammten von weiblichen Patientinnen. Dieses Ergebnis spiegelt das bekannte Patientenkollektiv wieder, bei dem die Myokardszintigraphie diagnostische Einschränkungen aufweist: weibliche Patienten, Patienten mit Mehrgefäßerkrankung und mikrovaskulären Dysfunktionen^{15;97}. Dies zeigen auch die Ergebnisse in den einzelnen Untergruppen. Bei Patienten mit Diabetes liegt die Sensitivität bei 60%, beim Vorliegen einer Mehrgefäßerkrankung bei 76%. Die Spezifität hat ähnliche Werte und liegt bei 73% und 75%. Bei der MPS-Untersuchung waren sechs (5%) falsch-negativ. Ein Perfusionsareal wies den Rentrop-Grad 2 auf, d. h. es kam über Kollateralen zur Seitenastfüllung der Arterie. Bei den anderen vier Versorgungsgebieten konnten keine Unterschiede gefunden werden, die die falsche Auswertung erklärten. Um Sensitivität und Spezifität weiter zu erhöhen, unterschieden einige Studien zwischen Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt und Patienten ohne Myokardinfarkt^{41;106}. Dabei wurden in diesen Studien verschiedene Untersuchungsparameter verwendet, SSSr für Patienten ohne Myokardinfarkt und SDSr für Patienten mit Myokardinfarkt. Um eine möglichst rasche und unkomplizierte Auswertung zu ermöglichen, wurde in der vorliegenden Studie der %SSSr verwendet. Dieser zeigt reversible und irreversible Perfusionsstörungen an, da bei dem Patientenkollektiv nicht nach Patienten mit Myokardinfarkt und ohne Myokardinfarkt unterschieden wurde.

Die K-MRT weist mit anderen Studien vergleichbare Werte (siehe Tabelle 25) für Sensitivität und Spezifität auf (88% und 90%). Al Saadi et al.⁴ (siehe Tabelle 25) erreichen in ihrer Studie eine Sensitivität der K-MRT von 90% und eine Spezifität von 83%. Ihre Studie umfasst allerdings nur 34 Patienten, was die hohe Sensitivität erklären könnte. Ishida et al.⁴⁶ und Schwitter et al.⁸⁸ kommen in ihren Studien auf niedrigere Sensitivitäten (siehe Tabelle 25). Sie verwenden als Referenzstandard jedoch nur die KA mit einem Grenzwert von 70% bzw. 50%. Durch den niedrigeren Grenzwert ist das kleinere ischämische Areal schwieriger zu identifizieren. Ausserdem ist gerade die Bestimmung der hämodynamischen Relevanz intermediärer Stenosen angiographisch diffizil³⁰. Als falsch-positiv wurden elf (8,5%) Perfusionsareale erkannt. Drei Perfusionsareale wiesen einen FFR-Wert zwischen 0,76 und 0,78 und einen Stenosendurchmesser zwischen 51% und 56% auf. Neun (7%)

Perfusionsareale stammten von Patienten mit Hypertonus, sieben (5,4%) Gebiete von Patienten mit Mehrgefäßerkrankung. Bei sechs (5%) Perfusionsarealen lag eine Stenose >50% vor. In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass die Anwesenheit signifikanter Koronarstenosen mit einer globalen Atherosklerose einhergeht⁶². Eine diffuse Atherosklerose proximal und distal der Stenose kann jedoch die Bestimmung eines Referenzdiameters erschweren und die Stenose wird unterschätzt. Somit kann ein falsch-positives K-MRT-Ergebnis auch auf ein falsch-negatives KA-Ergebnis zurückzuführen sein. Des Weiteren ermöglicht die K-MRT die Erkennung mikrovaskulärer Dysfunktionen, was bei der FFR oder KA nicht möglich ist. Vor allem bei Patienten mit Hypertonus, Diabetes mellitus und Mehrgefäßerkrankung liegt häufig eine mikrovaskuläre Dysfunktion vor. Im Vergleich zur MPS ist die Sensitivität der K-MRT bei Perfusionsarealen von Patienten mit Diabetes mellitus, Mehrgefäßerkrankung oder Hypertonus höher (100% vs. 60%, 90% vs. 75%, 89% vs. 78%). Yanagisawa et al.¹⁰⁶ beobachteten bei der MPS bei Patienten mit Diabetes mellitus (90% vs. 71%) und Hypertonus (82% vs. 76%) ebenfalls eine höhere Sensitivität als bei anderen Untergruppen. Ein bekanntes Problem der MPS ist jedoch die diagnostische Genauigkeit bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung¹⁵ und die korrekte Zuordnung von Perfusionsdefekten zu einem Koronargefäß¹⁵. Bei Perfusionsarealen von Patienten mit Diabetes mellitus, Mehrgefäßerkrankung oder Hypertonus war die Spezifität der K-MRT höher als die der MPS (96% vs. 73%, 77% vs. 75%, 90% vs. 76%). In der vorliegenden Studie wurden die einzelnen Perfusionsareale miteinander verglichen. Kim et al.⁵² stellten fest, dass auf diese Weise die Spezifität erhöht werden kann.

Wagner et al.¹⁰¹ zeigten in einer Studie mit 91 Patienten mit bekannter oder Verdacht auf KHK und 15 Hunden (drei Hunde ohne und zwölf Hunde mit vorangegangenem Infarkt), dass transmurale Infarkte durch die K-MRT und die MPS mit ähnlich hoher Sensitivität und Spezifität entdeckt werden, die K-MRT jedoch subendokardiale Infarkte diagnostiziert, die durch die MPS-Untersuchung nicht dargestellt werden. Eine mögliche Ursache hierfür ist die höhere räumliche Auflösung der K-MRT im Gegensatz zu der der MPS.

Tabelle 24 zeigt frühere Studien, die die FFR- Messung und die Szintigraphie miteinander vergleichen.

Tabelle 24: Frühere Studien zum Vergleich von FFR und Szintigraphie

Autor	Jahr	AZ	Patienten	QCA/ FFR	vorliegen von	Sensitivität	Spezifität
Hacker et al.	2005	50	50-70% Stenose	=0,75	MI kMI	100% 70%	50% 93%
Yanagisawa et al.	2002	165	KHK	<0,75	kMI MI	80% 79%	72% 75%
Pijls et al.	1996	45	50% Stenose KHK	<0,75	MI	57%	96%
Erhard et al.	2005	47	50-75% Stenose	<0,75	MI	83%	77%
De Bruyne et al.	2001	57	nur MI	<0,75	MI	82%	87%
vorliegende Studie		43	unselektiert	>0,75% <0,75	unselektiert	71%	79%

Legende: AZ: Anzahl der Patienten; KHK: koronare Herzkrankheit, einschl. Myokardinfarkt; Patienten: Einschlusscharakteristika; MI: Myokardinfarkt; kMI: kein Myokardinfarkt; QCA: Quantitative Coronarangiographie; QCA/FFR: jeweiliger Grenzwert

Tabelle 25 stellt Sensitivitäten und Spezifitäten der K-MRT früherer Studien dar.

Tabelle 25: Vergleich von Sensitivität und Spezifität der K-MRT früherer Studien

Autor	Jahr	AZ	Patienten	QCA/ FFR	Sensitivität	Spezifität
Ishida et al.	2003	104	ohne MI	QCA	70%	84%
Schwitter et al.	2001	57	ohne MI	QCA	=50%	87%
Al Saadi et al.	2000	34	KHK	QCA	>75%	90%
Nagel et al.	2003	84	ohne MI	QCA	=75%	88%
Plein et al.	2005	92	unselektiert	QCA	>70%	88%
vorliegende Studie		43	unselektiert	QCA FFR	>75% <0,75	88%

Legende: AZ: Patientenanzahl; Patienten: besondere Ein/Ausschlusskriterien; QCA: Quantitative Coronarangiographie; QCA/FFR: jeweiliger Grenzwert; KHK: koronare Herzkrankheit

V. LIMITATIONEN

Die vorliegende Studie hat einige Einschränkungen. Da bei jedem Patienten alle drei Versorgungsgebiete untersucht wurden, sind die Daten möglicherweise nicht unabhängig. Für bestimmte Parameter wurde ein aufwendiger statistischer Ansatz gewählt, um dies auszugleichen. Es zeigten sich aber in der Signifikanz keine wesentlichen Unterschiede zu den oben genannten Tests (siehe II.5).

Die FFR-Messung wurde nicht in jedem Gefäß durchgeführt. Dadurch könnten hämodynamisch relevante Stenosen übersehen oder der Stenosedurchmesser (%) überbewertet worden sein. Aus diesem Grund wurde der Referenz-Standard als eine Kombination des Stenosedurchmessers in % mit und ohne korrespondierende FFR Werten definiert. Bei Koronararterien mit einem Stenosedurchmesser $<50\%$ wurde keine FFR Messung durchgeführt. Dies geschah aus Kostengründen und um mögliche iatrogene Komplikationen zu vermeiden. Außerdem verursachen Stenosen mit einem Durchmesser $<50\%$ selten Ischämien³⁷. Bei Koronararterien mit einem 100%igen Verschluss wurde keine FFR-Messung ausgeführt. Diese Läsionen wurden alle als schwer perfusionsgestört eingeordnet. Aufgrund guter Kollateralisierung war der MPRI jedoch bei einigen Patienten nur gering eingeschränkt.

Da die Studienpopulation der vorliegenden Studie einen hohen Anteil an Patienten mit KHK aufweist, müssen die K-MRT-Werte für die Sensitivität und Spezifität in diesem Zusammenhang gesehen werden.

Eine weitere Einschränkung der Studie könnte sein, dass bei der Bestimmung des MPRI-Grenzwertes Daten von Patienten ohne relevante koronare Herzkrankheit, von Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt und von Patienten mit Ein- oder Mehrgefäßerkrankung in die Berechnung mit einfließen. Die MPRI-Mittelwerte der Areale mit normaler Perfusion, mittelgradig und schwer gestörter Perfusion zeigten trotzdem signifikante Unterschiede.

Für die Belastungsuntersuchung wurden bei den unterschiedlichen Methoden verschiedene pharmakologische Stressoren verwendet. Beim Vorliegen einer mikrovaskulären Erkrankung, wie sie Diabetes mellitus und Bluthochdruck hervorrufen können, könnte Adenosin als Vasodilatator nicht ausreichen. Eine submaximale Vasodilatation kann zu niedrigeren FFR-Werten führen. Des Weiteren können myokardiale Perfusionsdefekte bei der Myokardszintigraphie falschen Segmenten und damit auch falschen Koronararterien zugeordnet worden sein. Dies ist ein bekanntes Problem^{17;97} der Szintigraphie. Dies gilt auch

für Überlagerungsartefakte bei Frauen, adipösen Personen und einem nach kranial ausgerichteten Diaphragma.

Bei der K-MRT Untersuchung wurde lediglich ein Kurzachsenschnitt untersucht. Damit können kleinere ischämische Areale der Untersuchung entgangen sein.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Der Langzeitverlauf von Patienten mit KHK hängt wesentlich von deren Therapie ab. Um für Patienten mit Verdacht auf eine KHK oder dem Vorliegen einer KHK geeignete Therapiemaßnahmen zu ermitteln oder unnötige Interventionen zu vermeiden, ist es wichtig, Ausmaß und Lokalisation von Perfusionsstörungen möglichst genau zu bestimmen. Eine weitere Herausforderung ist eine möglichst frühe Erkennung einer KHK noch vor dem Auftreten von klinischen Beschwerden und Komplikationen.

Durch eine Verbesserung der Diagnostik der KHK, durch die auch eine Risikoabschätzung des Krankheitsverlaufs erfolgen kann, und eine darauf aufbauende individuell angepasste Therapie können die Langzeitergebnisse von Patienten mit einer KHK positiv beeinflusst werden.

Viele Studien, die bisher den Stellenwert der nicht-invasiven Methoden zur Perfusionsbestimmung untersucht haben, verwenden nur die KA als Referenzmethode. Dies ist problematisch, da die Morphologie einer Stenose nicht immer der hämodynamischen Relevanz entspricht. Zudem vergleichen die Studien häufig nur die Methoden im Hinblick auf das Erkennen einer Gefäßläsion. Im klinischen Alltag ist allerdings auch die Lokalisation des Defekts wichtig.

In der vorliegenden Arbeit wurden nun zwei Methoden zur Bestimmung der Myokardperfusion mit einem kombinierten Referenzstandard aus KA und FFR verglichen, das Myokard in die Versorgungsgebiete der Koronararterien unterteilt und die diagnostische Aussagekraft der untersuchten Methoden diesbezüglich untersucht.

Ziel der Studie war es, die Perfusionsdarstellung der kardialen Magnetresonanz-Tomographie und der Myokardszintigraphie auf diagnostische Wertigkeit im Sinne von Sensitivität und Spezifität zu untersuchen. Um in die Berechnung der Sensitivität miteinbezogen zu werden, musste ein Segment in einem der nicht-invasiven Ischämietests nicht nur als pathologisch erkannt, sondern auch noch dem richtigen Koronargefäß zugeordnet werden. Ausserdem wurde ein Grenzwert des myokardialen Perfusionsreserve Index zur Unterscheidung von hämodynamisch relevanten und nicht relevanten Stenosen bestimmt.

Das Studienkollektiv bestand aus 43 Patienten (38 Männer und fünf Frauen) mit einem mittleren Alter von 66 ± 8 Jahren und dem Vorliegen oder dem Verdacht auf eine KHK.

Bei der K-MRT und der Myokardszintigraphie wurden jeweils drei Perfusionsareale pro Patient, insgesamt also 129 Territorien, untersucht und mittels des MPRI und des %SSSr in

ischämische und nicht-ischämische Gebiete eingeteilt. Dies wurde dann mit dem Referenzstandard aus Koronarangiographie und FFR-Messung verglichen.

Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass die K-MRT eine gute Korrelation mit dem invasiven Referenzstandard FFR bei der hämodynamischen Beurteilung von Koronarstenosen aufweist. Mit einer Sensitivität von 88% und Spezifität von 90% identifiziert der myokardiale Perfusionsreserveindex (MPRI) von 1,5 hämodynamisch relevante Stenosen. Als Referenzstandard wurden hier die KA und die FFR verwendet. Angesichts der hohen Sensitivität und Spezifität und der Abwesenheit ionisierender Strahlung könnte die K-MRT zur nicht-invasiven Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen wichtige Informationen liefern. Es zeigte sich zudem, dass der MPRI von mikrovaskulären Schäden, wie sie bei Diabetes mellitus und Hypertonus entstehen, beeinflusst wird. Durch eine Untersuchung mittels der K-MRT können somit Patienten ohne relevante Koronarstenose, jedoch mit mikrovaskulären Dysfunktionen erkannt werden. Die Langzeitprognose dieser Patienten kann dann durch eine präventive Therapie verbessert werden.

In der vorliegenden Studie konnte außerdem der Stellenwert der Myokardperfusionsszintigraphie als etablierte nicht-invasive Methode zur Bestimmung der funktionellen Bedeutung einer Koronarstenose bestätigt werden. Die Sensitivität lag hier bei 71% und die Spezifität bei 79%. Bekannterweise zeigen sich in der vorliegenden Studie vor allem im Vergleich mit der K-MRT bei Patienten mit Diabetes mellitus, Mehrgefäßerkrankung oder Hypertonus Schwächen.

Für die zukünftige Diagnostik der KHK oder „Vorstadien“ der KHK, wie der mikrovaskulären Dysfunktion, müssen die Methoden eine hohe prognostische Sicherheit ausweisen, wenig invasiv, kostengünstig und effizient sein. Die Koronarangiographie und die Bestimmung der FFR sind invasiv und genauso wie die Myokardperfusionsszintigraphie mit ionisierender Strahlung verbunden. Die hohe Sensitivität und Spezifität in dieser Studie zeigen, dass die nicht-invasive K-MRT in Abwesenheit ionisierender Strahlung mittels des MPRI hämodynamisch relevante Koronarstenosen identifizieren kann.

Um den MPRI-Schwellenwert noch weiter zu validieren, sollte dieser noch an einem die Allgemeinbevölkerung repräsentierenden Patientenkollektiv untersucht werden. Da in der vorliegenden Studie der Grenzwert allein über die höchste Summe aus Sensitivität und Spezifität bestimmt wurde, sollten auch verschiedene andere Grenzwerte unter Berücksichtigung von klinischen und wirtschaftlichen Aspekten analysiert werden.

VII. ABKÜRZUNGEN

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AUC	Area under the curve
CASS	Coronary artery segment identification system
CBF	koronare Blutflussgeschwindigkeit
CCS	Canadian Cardiovascular Society
EKG	Elektrokardiogramm
F	French
FDG	Fluoro-desoxyglucose
FFR	Fraktioniert Flussreserve
I.E.	internationale Einheit
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
K-MRT	Kardio-Magnetresonanz-Tomographie
LAD	Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie
MBF	Myokardiale Blutflussgeschwindigkeit
MBFR	Myokardiale Blutflussgeschwindigkeits-Reserve
MI	Myokardinfarkt
MIBI	Metoxy-Isopropyl-Isonitrit
p	Exakte Signifikanz
Pa	Aortaler Blutdruck
Pd	Blutdruck distal der Stenose
Pv	Zentralvenöser Blutdruck
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
Q	normaler maximaler myokardialer Blutfluss
QS	maximaler myokardialer Blutfluss in Anwesenheit einer Stenose
QCA	Quantitative Koronarangiographie
R	Widerstand
RCA	Rechte Koronararterie
ROC	Receiver operating characteristic curve

RCX	Ramus circumflexus der linken Koronararterie
SI	Signalintensitätskurve
SPECT	Single photon emission computed tomography
Szinti	Myokardperfusionsszintigraphie
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
Z. n.	Zustand nach

VIII. LITERATUR

1. Indications für clinical applications of positron emission tomography in cardiology. Position report of the PET Cardiology Study Group of the German Society of Nuclear Medicine and the Nuclear Cardiology Study Circle of the German Society of Cardiology. *Z Kardiol* 1996, 85 (7):453-468.
2. al Saadi N, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Fleck E, Nagel E: [Comparison of various parameters for determining an index of myocardial perfusion reserve in detecting coronary stenosis with cardiovascular magnetic resonance tomography]. *Z Kardiol* 2001, 90:824-834.
3. al Saadi N, Gross M, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Fleck E, Nagel E: Dobutamine induced myocardial perfusion reserve index with cardiovascular MR in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2002, 4:471-480.
4. al Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Klimek W, Oswald H, Fleck E: Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2000, 101:1379-1383.
5. al Saadi N, Nagel E, Gross M, Schnackenburg B, Paetsch I, Klein C, Fleck E: Improvement of myocardial perfusion reserve early after coronary intervention: assessment with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36:1557-1564.
6. Atkinson DJ, Burstein D, Edelman RR: First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology* 1990, 174:757-762.
7. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, Bartunek J, Wijns W, Peels K, Heyndrickx GR, Koolen JJ, Pijls NH: Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31:841-847.
8. Beller GA, Zaret BL: Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000, 101:1465-1478.
9. Bol A, Melin JA, Vanoverschelde JL, Baudhuin T, Vogelaers D, De Pauw M, Michel C, Luxen A, Labar D, Cogneau M, .: Direct comparison of [13N]ammonia and [15O]water estimates of perfusion with quantification of regional myocardial blood flow by microspheres. *Circulation* 1993, 87:512-525.
10. Bradley AJ, Alpert JS: Coronary flow reserve. *Am Heart J* 1991, 122:1116-1128.
11. Brogsitter C, Gruning T, Weise R, Wielepp P, Lindner O, Korfer R, Burchert W: 18F-FDG PET for detecting myocardial viability: validation of 3D data acquisition. *J Nucl Med* 2005, 46:19-24.

12. Bruckenberg E: Herzbericht 2002 mit Transplantationschirurgie. 15. Bericht der Arbeitsgruppe Krankenhauswesen der Arbeitsgemeinschaft der obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG). 2003.
13. Carrol CL, Higgins CB, Caputo GR: Magnetic resonance imaging of acquired cardiac disease. *Tex Heart Inst J* 1996, 23:144-154.
14. Cerqueira MD, 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 professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002, 18:539-542.
15. Chamuleau SA, Meuwissen M, Koch KT, Eck-Smit BL, Tio RA, Tijssen JG, Piek JJ: Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis. *Am J Cardiol* 2002, 89:377-380.
16. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD: ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997, 95:1686-1744.
17. Christian TF, Miller TD, Bailey KR, Gibbons RJ: Noninvasive identification of severe coronary artery disease using exercise tomographic thallium-201 imaging. *Am J Cardiol* 1992, 70:14-20.
18. Cullen JH, Horsfield MA, Reek CR, Cherryman GR, Barnett DB, Samani NJ: A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33:1386-1394.
19. Czernin J, Muller P, Chan S, Brunken RC, Porenta G, Krivokapich J, Chen K, Chan A, Phelps ME, Schelbert HR: Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1993, 88:62-69.
20. De Bruyne B, Pijls-Nico HJ, Bartunek J: Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001, 104:157-162.
21. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR: Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995, 92:39-46.
22. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W: Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994, 89:1013-1022.
23. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, Van Crombrugge P, Heyndrickx GR, Wijns W: Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001, 104:157-162.

24. Deussen A, Schrader J: Cardiac adenosine production is linked to myocardial pO₂. *J Mol Cell Cardiol* 1991, 23:495-504.
25. Edelman RR: Contrast-enhanced MR imaging of the heart: overview of the literature. *Radiology* 2004, 232:653-668.
26. Edelman RR, Li W: Contrast-enhanced echo-planar MR imaging of myocardial perfusion: preliminary study in humans. *Radiology* 1994, 190:771-777.
27. Eichenberger AC, Schuiki E, Kochli VD, Amann FW, McKinnon GC, Von Schulthess GK: Ischemic heart disease: assessment with gadolinium-enhanced ultrafast MR imaging and dipyridamole stress. *J Magn Reson Imaging* 1994, 4:425-431.
28. Erhard I, Rieber J, Jung P, Hacker M, Schiele T, Stempfle HU, Konig A, Baylacher M, Theisen K, Siebert U, Klauss V: The validation of fractional flow reserve in patients with coronary multivessel disease: a comparison with SPECT and contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography. *Z Kardiol* 2005, 94:321-327.
29. Fearon WF, Takagi A, Jeremias A, Yeung AC, Joye JD, Cohen DJ, Chou TM, Kern MJ, Yock PG: Use of fractional myocardial flow reserve to assess the functional significance of intermediate coronary stenoses. *Am J Cardiol* 2000, 86:1013-4, A10.
30. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, Ragosta M: Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol* 2002, 90:210-215.
31. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004, 110:522-527.
32. Galbraith JE, Murphy ML, de Soyza N: Coronary angiogram interpretation. Interobserver variability. *JAMA* 1978, 240:2053-2056.
33. Gibbons RS: American Society of Nuclear Cardiology project on myocardial perfusion imaging: measuring outcomes in response to emerging guidelines. *J Nucl Cardiol* 1996, 3:436-442.
34. Gibbons R, Araoz A: The year in cardiac imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 2004, 44:1937-1944.
35. Gorman PD: How new Heart-Scanning Technology Could Save your Life. *TIME* 2005, 166 (10):32-40.
36. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M: Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990, 15:459-474.
37. Gould KL, Lipscomb K: Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974, 34:48-55.
38. Gould KL, Lipscomb K: Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974, 34:48-55.

39. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA: Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996, 93:905-914.
40. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS: Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003, 107:2900-2907.
41. Hacker M, Rieber J, Schmid R, Lafougere C, Tausig A, Theisen K, Klaus V, Tiling R: Comparison of Tc-99m sestamibi SPECT with fractional flow reserve in patients with intermediate coronary artery stenoses. *J Nucl Cardiol* 2005, 12:645-654.
42. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA: Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002, 106:653-658.
43. Heusch G, Baumgart D, Camici P, Chilian W, Gregorini L, Hess O, Indolfi C, Rimoldi O: alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation* 2000, 101:689-694.
44. Hori M, Inoue M, Kitakaze M, Koretsune Y, Iwai K, Tamai J, Ito H, Kitabatake A, Sato T, Kamada T: Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in microembolization. *Am J Physiol* 1986, 250:H509-H518.
45. Horstick G, Petersen SE, Voigtlander T, Mohrs OK, Schreiber WG: [Cardio-MRT. The multimodal functional analysis of the future]. *Z Kardiol* 2004, 93 Suppl 4:IV36-IV47.
46. 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.
47. Iskander S, Iskandrian AE: Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998, 32:57-62.
48. Jerosch-Herold M, Wilke N: MR first pass imaging: quantitative assessment of transmural perfusion and collateral flow. *Int J Card Imaging* 1997, 13:205-218.
49. Judkins MP: Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 1967, 89:815-824.
50. Keijer JT, van Rossum AC, van Eenige MJ, Karreman AJ, Hofman MB, Valk J, Visser CA: Semiquantitation of regional myocardial blood flow in normal human subjects by first-pass magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1995, 130:893-901.
51. Killip T, Fisher L.D., Mock M.B.: Coronary artery surgery study (CASS), national heart, lung and blood institute. *Circulation* 1981, 63 Suppl I:1-81.

52. Kim C, Kwok YS, Heagerty P, Redberg R: Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *Am Heart J* 2001, 142:934-944.
53. Klauss V, Erdin P, Rieber J, Leibig M, Stempfle HU, Konig A, Baylacher M, Theisen K, Haufe MC, Sroczynski G, Schiele T, Siebert U: Fractional flow reserve for the prediction of cardiac events after coronary stent implantation: results of a multivariate analysis. *HEART* 2005, 91:203-206.
54. L'Abbate A: Pathophysiological basis for noninvasive functional evaluation of coronary stenosis. *Circulation* 1991, 83:III2-III7.
55. Manning WJ, Atkinson DJ, Grossman W, Paulin S, Edelman RR: First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991, 18:959-965.
56. Marcus M, Wright C, Doty D, Eastham C, Laughlin D, Krumm P, Fastenow C, Brody M: Measurements of coronary velocity and reactive hyperemia in the coronary circulation of humans. *Circ Res* 1981, 49:877-891.
57. Marwick T, Willemart B, D'Hondt AM, Baudhuin T, Wijns W, Detry JM, Melin J: 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, 87:345-354.
58. Matheijssen NA, Louwerenburg HW, van Ruge FP, Arens RP, Kauer B, de Roos A, van der Wall EE: Comparison of ultrafast dipyridamole magnetic resonance imaging with dipyridamole SestaMIBI SPECT for detection of perfusion abnormalities in patients with one-vessel coronary artery disease: assessment by quantitative model fitting. *Magn Reson Med* 1996, 35:221-228.
59. McClish JC, Ragosta M, Powers ER, Barringhaus KG, Gimple LW, Fischer J, Garnett J, Siadaty M, Sarembock IJ, Samady H: Effect of acute myocardial infarction on the utility of fractional flow reserve for the physiologic assessment of the severity of coronary artery narrowing. *Am J Cardiol* 2004, 93:1102-1106.
60. McDonagh PF, Hokama JY: Microvascular perfusion and transport in the diabetic heart. *Microcirculation* 2000, 7:163-181.
61. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, Fleck E: Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation* 2003, 108:432-437.
62. Nakagomi A, Celermajer DS, Lumley T, Freedman SB: Angiographic severity of coronary narrowing is a surrogate marker for the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1996, 78:516-519.
63. Nesto RW, Kowalchuk GJ: The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987, 59:23C-30C.

64. Pijls-Nico HJ, De Bruyne B, Peels K: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996, 334:1703-1708.
65. Pijls-Nico HJ, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier H, el Gamal MI: Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995, 92:3183-3193.
66. Pijls-Nico HJ, van Son JA, Kirkeeide R: Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993, 86:1354-1367.
67. Pijls NH: Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *HEART* 2004, 90:1085-1093.
68. Pijls NH, Bech GJ, el Gamal MI, Bonnier HJ, De Bruyne B, Van Gelder B, Michels HR, Koolen JJ: Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol* 1995, 25:1522-1528.
69. Pijls NH, De Bruyne B: *Coronary Pressure*. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 1997.
70. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JK, Koolen JJ: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996, 334:1703-1708.
71. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JK, Koolen JJ: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996, 334:1703-1708.
72. Pijls NH, Kern MJ, Yock PG, De Bruyne B: Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000, 49:1-16.
73. Pijls NH, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, Escaned J, Tsurumi Y, Akasaka T, Samady H, De Bruyne B: Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation* 2002, 105:2950-2954.
74. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, el Gamal MI: Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995, 92:3183-3193.
75. Plein S, Radjenovic A, Ridgway JP, Barnby D, Greenwood JP, Ball SG, Sivananthan MU: Coronary artery disease: myocardial perfusion MR imaging with sensitivity encoding versus conventional angiography. *Radiology* 2005, 235:423-430.
76. Ray T, Biederman RW, Doyle M, Mankad S: Magnetic resonance imaging in the assessment of coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2005, 7:108-114.

77. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA: Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985, 5:587-592.
78. Rieber J, Jung P, Schiele TM, Koenig A, Erhard I, Segmiller T, Ebel S, Theisen K, Siebert U, Klauss V: Safety of FFR-based treatment strategies: the Munich experience. *Z Kardiol* 2002, 91 Suppl 3:115-119.
79. Rieber J, Schiele TM, Erdin P, Stempfle HU, Konig A, Erhard I, Segmiller T, Baylacher M, Theisen K, Haufe MC, Siebert U, Klauss V: Fractional flow reserve predicts major adverse cardiac events after coronary stent implantation. *Z Kardiol* 2002, 91 Suppl 3:132-136.
80. Rieber J, Schiele TM, Koenig A, Erhard I, Segmiller T, Stempfle HU, Theisen K, Jung P, Siebert U, Klauss V: Long-term safety of therapy stratification in patients with intermediate coronary lesions based on intracoronary pressure measurements. *Am J Cardiol* 2002, 90:1160-1164.
81. Roberts WC, Jones AA: Quantitation of coronary arterial narrowing at necropsy in sudden coronary death: analysis of 31 patients and comparison with 25 control subjects. *Am J Cardiol* 1979, 44:39-45.
82. Roger VL, Pellikka PA, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ: Stress echocardiography. Part I. Exercise echocardiography: techniques, implementation, clinical applications, and correlations. *Mayo Clin Proc* 1995, 70:5-15.
83. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King III SB, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters Jr. WL, Fish C, DeSanctis RW, Dodge HT, Weinberg SL: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988, 12:529-545.
84. Saeed M: New concepts in characterization of ischemically injured myocardium by MRI. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001, 226:367-376.
85. Scharl M, Beckmann S, Bocksch W: [Stress echocardiography--an evaluation of current status]. *Z Kardiol* 1994, 83:531-547.
86. Schelbert HR: 18F-deoxyglucose and the assessment of myocardial viability. *Semin Nucl Med* 2002, 32:60-69.
87. Schwaiger M: Myocardial perfusion imaging with PET. *J Nucl Med* 1994, 35:693-698.
88. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR, Marincek B, Luscher TF, Von Schulthess GK: Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 2001, 103:2230-2235.
89. Sechtem U: [Magnetic resonance tomography in cardiology. Guidelines of the Commission on Clinical Cardiology of the German Society of Cardiology--Heart and Circulation Research]. *Z Kardiol* 1999, 88:965-967.

90. Senior R, Sridhara BS, Anagnostou E, Handler C, Raftery EB, Lahiri A: Synergistic value of simultaneous stress dobutamine sestamibi single-photon-emission computerized tomography and echocardiography in the detection of coronary artery disease. *Am Heart J* 1994, 128:713-718.
91. Smith S-CJ, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith S-CJ: ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)- executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 2001, 103:3019-3041.
92. SONES FM, Jr., SHIREY EK: Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962, 31:735-738.
93. Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4, Wiesbaden: 2005; www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php
94. Stillman AE, Wilke N, Jerosch-Herold M: Use of an intravascular T1 contrast agent to improve MR cine myocardial-blood pool definition in man. *J Magn Reson Imaging* 1997, 7:765-767.
95. Stirner H, Buell U, Kleinhans E, Bares R, Grosse W: Myocardial kinetics of ⁹⁹Tcm hexakis-(2-methoxy-isobutyl-isonitrile) (HMIBI) in patients with coronary heart disease: a comparative study versus ²⁰¹Tl with SPECT. *Nucl Med Commun* 1988, 9:15-23.
96. Topol EJ, Nissen SE: Our Preoccupation With Coronary Luminology. The Dissociation Between Clinical and Angiographic Findings in Ischemic Heart Disease. *Circulation* 1995, 92:2333-2342.
97. Travin MI, Katz MS, Moulton AW, Miele NJ, Sharaf BL, Johnson LL: Accuracy of dipyridamole SPECT imaging in identifying individual coronary stenoses and multivessel disease in women versus men. *J Nucl Cardiol* 2000, 7:213-220.
98. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG: Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994, 330:1782-1788.
99. vom Dahl J: [Assessing myocardial perfusion with positron emission tomography]. *Z Kardiol* 2001, 90:835-847.
100. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, Boucher CA, Picard M, Holman BL, Fridrich R, .: Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1989, 30:301-311.
101. Wagner A, Mahrholdt 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.

102. Wei K: Detection and quantification of coronary stenosis severity with myocardial contrast echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 2001, 44:81-100.
103. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, Marcus ML: Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984, 310:8-24.
104. Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, Huang Y, Christensen BV, Stillman AE, Ugurbil K, McDonald K, Wilson RF: Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging. *Radiology* 1997, 204:373-384.
105. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD: Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990, 82:1595-1606.
106. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Hatono T, Morishima T, Hida S, Iino H, Amaya K, Takazawa K, Yamashina A: Correlation between thallium-201 myocardial perfusion defects and the functional severity of coronary artery stenosis as assessed by pressure-derived myocardial fractional flow reserve. *Circulation Journal* 2002, 66:1105-1109.
107. Zahn R, Lotter R, Nohl H, Schiele R, Bergmeier C, Zander M, Seidl K, Senges J: [Feasibility and safety of dobutamine stress echocardiography: experiences with 1,000 studies]. *Z Kardiol* 1996, 85:28-34.
108. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW: Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976, 53:627-632.

Eigene Publikationen (im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit):

Rieber J, Huber A, Erhard I, Mueller S, Schweyer M, Koenig A, Schiele TM, Theisen K, Siebert U, Schoenberg SO, Reiser M, Klauss V: Cardiac magnetic resonance perfusion for the functional assesment of coronary artery disease: A comparison with coronary angiography and fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2006, 27: 1465-1471

IX. LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Silvia Maria Theresia Müller
Geburtsdatum/-ort: 12.01.1979 in Wertingen
Eltern: Sebastian Pius Müller
Annemarie Müller (geborene Rupp)
Geschwister: Martin

Schulbildung:

1985 - 1989: Grundschule Dinkelscherben
1989 - 1998: Ringeisen-Gymnasium der St. Josefskongregation in Ursberg
1998: Abitur

Vor dem Studium:

1998 - 1999: AuPair Aufenthalt in den USA

Studium:

1999 - 2000: Medizinstudium an der TU München
2000 - 2001: Medizinstudium an der LMU München
08/2001: Physikum
2001 - 2005: Medizinstudium an der TU München (klinischer Abschnitt)
08/2002: erster Abschnitt der ärztl. Vorprüfung
04/2005: zweiter Abschnitt der ärztl. Vorprüfung
05/2006: dritter Abschnitt der ärztl. Prüfung

Ärztliche Tätigkeit:

Seit 03/2007: Assistenzärztin für Anästhesie in der IATROS-Klinik, München

X. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt zunächst meinen Eltern und Dr.-ing. Wolfgang Trautenberg, ohne deren Unterstützung nicht nur diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Prof. Dr. med. Volker Klauss danke ich für die Überlassung des Themas und für die Bereitstellung hervorragender Arbeitsbedingungen in seiner Abteilung.

Besonders möchte ich Herrn Dr. med. Johannes Rieber für die stete Unterstützung und die engagierte Betreuung dieser Arbeit danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Marcus Hacker und Dr. med. Stefan Förster für die vielen Stunden der Befundung und Auswertung von Myokardszintigraphien.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Dr. med. Armin Huber und Michael Schweyer für die Befundung und Auswertung von Magnetresonanztomographien und für die gute Zusammenarbeit danken.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Invasive Kardiologie“ und den Schwestern des Herzkatheterlabors für ihr hilfreiches Entgegenkommen, für die immerfreundliche Atmosphäre und die Durchführung der Herzkatheteruntersuchungen bedanken.

Für die Durchsicht der Arbeit und die konstruktive Kritik möchte ich mich ausserdem bei Dr. med. Nele Garbrecht und Johanna Scheuermann bedanken.