

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Innere Medizin - Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Eckart Fleck

HABILITATIONSSCHRIFT

**Diagnostik der koronaren Herzerkrankung mit der kardiovaskulären
Magnetresonanztomographie: Grundlagen der myokardialen
Narbendarstellung und Etablierung der Perfusionsanalyse bei Patienten nach
operativer Revaskularisation**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Innere Medizin
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
von
Dr. med. Christoph Klein
aus München

eingereicht: September 2012

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Lotz - Göttingen
2. Prof. Dr. med. N. Frey - Kiel

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	
1.1. Darstellung myokardialen Infarktgewebes mit der kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie	4
1.2. Myokardiale Ischämiediagnostik mit der Adenosinperfusionsuntersuchung bei Patienten nach operativer Revaskularisation	7
2. EIGENE ARBEITEN ZUR DIAGNOSTIK DER KORONAREN HERZERKRANKUNG MIT DER KARDIOVASKULÄREN MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	12
2.1. Darstellung myokardialen Infarktgewebes mit der kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie	12
2.1.1. Mechanismus des „Late Gadolinium enhancements“ bei Patienten mit akutem Herzinfarkt	12
2.1.2. Mechanismus des „Late Gadolinium enhancements“ bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	21
2.1.3. Vergleich der „Late Gadolinium enhancement“ Technik mit der Positronenemissionstomographie bei Patienten mit chronisch ischämischer Herzinsuffizienz	30
2.2. Myokardiale Ischämiediagnostik mit der Adenosinperfusionsuntersuchung bei Patienten nach operativer Revaskularisation	39
2.2.1. Evaluierung der Kontrastmittelkinetik der Adenosin „first pass“ Perfusion bei Patienten nach Bypass-OP	39
2.2.2. Diagnostische Wertigkeit der Adenosinperfusion bei Patienten nach Bypass-OP	52
3. DISKUSSION	64
4. ZUSAMMENFASSUNG	74
5. LITERATURVERZEICHNIS	77
7. DANKSAGUNG	83
8. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	85

Abkürzungen

EF	„ejection fraction“ (Auswurfraction)
KHE	Koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
LAD	Left anterior descending
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LIMA	Linke Arteria mamaria interna
MRT	Magnetresonanztomographie
MVO	"microvascular obstruction"
PET	Positronenemmissionstomographie
RCX	Ramus circumflexus
RKA	Rechte Koronararterie
SI	Signalintensität

1. Einleitung

Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) hat in den letzten zwei Jahrzehnten eine rasante Entwicklung mit Erweiterung des klinischen Indikationsspektrums erfahren und wird zunehmend zur Diagnostik der koronaren Herzerkrankung (KHE) eingesetzt. Dies spiegelt sich in den dieses Jahr erstmals von den deutschen Gesellschaften für Kardiologie, pädiatrische Kardiologie und Radiologie veröffentlichten Konsensusempfehlungen für den klinischen Einsatz der MR bei kardiologischen Fragestellungen wider¹. Auf Grund der hohen räumlichen Auflösung, dem intrinsischen Kontrast der unterschiedlichen Gewebe und dem Einsatz von Kontrastmitteln besteht die Möglichkeit einer umfassenden Evaluierung unter anderem von Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Neben der Erfassung von Basisparametern wie die kardialen Volumina, Myokardmasse und Auswurffraktion, die mittlerweile als Goldstandard anerkannt sind, besteht die Möglichkeit der Ischämiediagnostik mittels Wandbewegungsanalyse unter Dobutamin-Stress oder mittels Perfusionsmessung unter maximaler Vasodilatation nach z.B. Adenosingabe. Nach Kontrastmittelgabe kann das Vorhandensein, die Größe und die Transmuralität eines stattgehabten Myokardinfarkts in hoher räumlicher Auflösung dargestellt werden. Obwohl in geeigneten Zentren die kardiale MRT bereits als ein Routineverfahren zur Evaluierung von Patienten mit KHE etabliert ist, besteht weiterhin die Notwendigkeit dieses Verfahren weiter methodisch zu untersuchen, mit bereits bestehenden Verfahren zu vergleichen und es in bestimmten Patientenpopulationen, die durch die anfänglichen Studien noch nicht evaluiert wurden klinisch zu beurteilen.

1.1. Darstellung von myokardialem Infarktgewebe mit der kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie

Bereits seit Ende der 80iger Jahre ist bekannt, dass es nach intravenöser Gabe von T1-relaxationsverkürzenden Kontrastmitteln zu einer Signalanhebung im Bereich eines akuten Myokardinfarktes kommt². Doch sowohl die noch sehr langen Untersuchungszeiten, als auch die nur geringen Signalintensitätsunterschiede waren Ursachen dafür, dass diese Methode nicht in die klinische Anwendung integriert wurde. Mit der weiteren Entwicklung der Tomographen und Sequenzen gelang eine erhebliche Reduzierung der Bildakquisitionsdauer.

Simonetti et al. entwickelten eine neue stark T1-gewichtete Gradienten-Echosequenz unter Zuhilfenahme eines 180° Vorpulses („inversion recovery“ Gradienten-Echo-Sequenz) und verglich diese mit den bereits bestehenden zur Darstellung von Myokardinfarkten³. Da die Bildakquisition 10-30 Minuten nach Kontrastmittelgabe gestartet wird, wird die Technik als „late Gadolinium enhancement“ (LGE) bezeichnet. Die Autoren konnten zeigen, dass mit der neuen Sequenz eine erhebliche Intensivierung des Kontrastes zwischen normalem und infarziertem Myokard erreicht werden kann (Abb. 1).

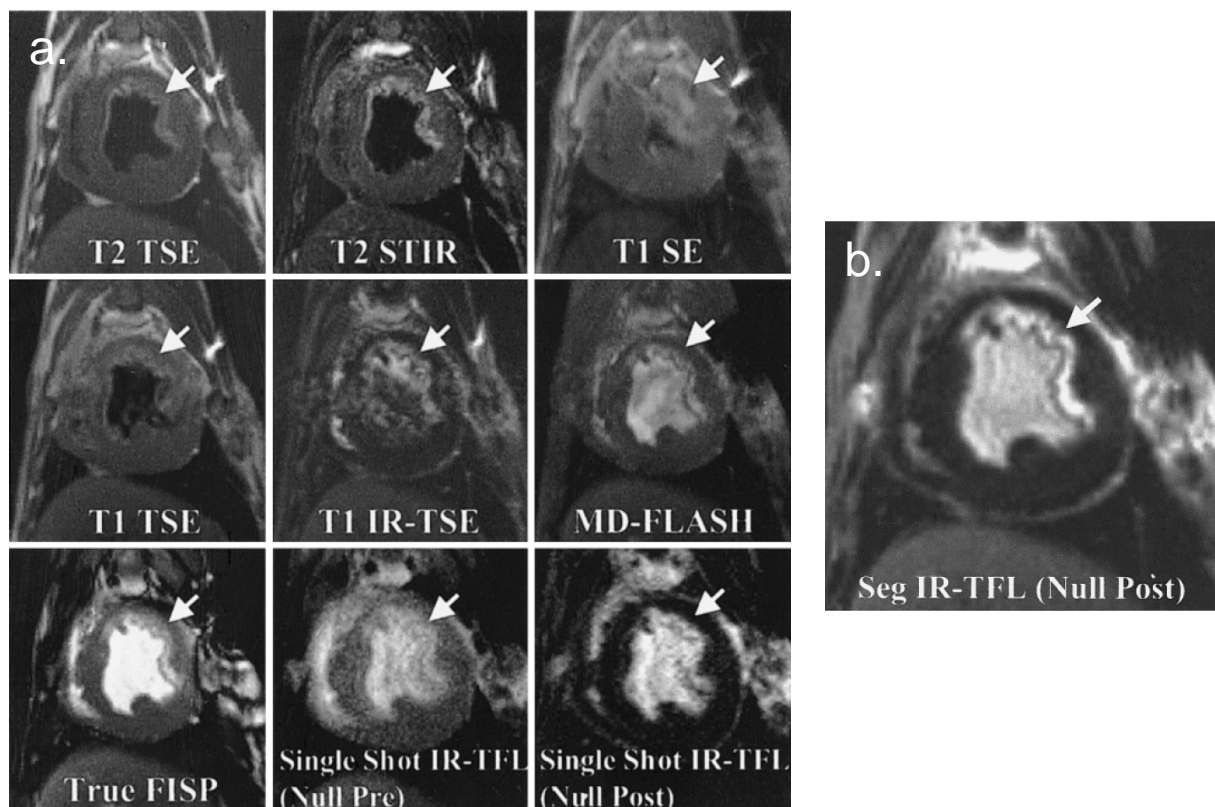


Abbildung 1: Vergleich der verschiedenen MR-Sequenzen zur Darstellung eines Myokardinfarktes anhand eines Kurzschnitts in einem Hund. **a.** Die T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo (*TSE*) und die T2-gewichtete „short T1 inversion-recovery“ (*STIR*) Sequenzen wurden vor, alle übrigen nach Kontrastmittelapplikation akquiriert. T1 SE: T1 gewichtete Spinecho-Technik. T1 TSE: T1 gewichtete Turbo-Spinecho-Technik. T1 IR-TSE: T1 gewichtete „inversion-recovery“ Turbo-Spinecho-Technik. MD-Flash: magnetization-driven Gradientenecho-Technik. True FISP: Steady state free precession Technik. Single Shot IR-TFL (Null pre): „inversion recovery“ Turbo-Gradientenecho (K-Raum-Füllung in einem Herzschlag). Vorpuls wird vor KM-Gabe optimiert. Single Shot IR-TFL (Null post): „inversion recovery“ Turbo-Gradientenecho (K-Raum-Füllung in einem Herzschlag). Vorpuls wird nach KM-Gabe optimiert. **b.** Seg IR-TFL (Null Post): Segmentierte (K-Raum wird über mehrere Herzschläge gefüllt) „inversion recovery“ Turbo-Gradientenecho. Vorpuls wird nach KM-Gabe optimiert. Diese Sequenz demonstriert den größten Kontrast zwischen normalem und infarziertem Myokard. In **a.** und **b.** ist der subendokardiale Infarkt jeweils mit einem Pfeil markiert.
Aus Simonetti et al.³

Unter Verwendung dieser Technik untersuchten Kim et al die Übereinstimmung mit der Histologie bei Hunden mit akutem und chronischem Infarkt. Sie konnten zeigen, dass sowohl im akuten, als auch im chronischen Stadium und zwar unabhängig davon, ob das Infarktgebiet reperfundiert war oder nicht, eine hervorragende Übereinstimmung zwischen LGE und Histologie (TTC-Färbung) besteht⁴ (Abb. 2).

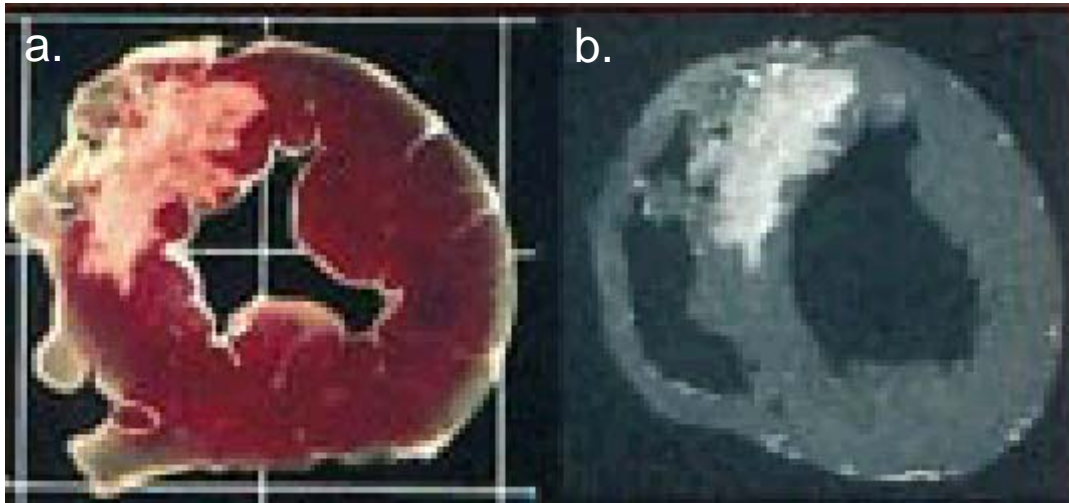


Abbildung 2: Beispiel für die Histologie mit TTC-Färbung (a.) und dem ex vivo MR „late gadolinium enhancement“ (b.) bei einem Hund nach anteroseptalem Myokardinfarkt. Aus Kim et al.⁴ Die Infarktlokalisierung, -größe und -transmuralität sind nahezu identisch. Die LGE-Technik kann somit Myokardinfarkte realistisch abbilden.

Das Prinzip dieser Technik ist die Akkumulation von Kontrastmittel im infarzierten Myokard, welches sich dann hell darstellt. Auf Grund der hohen räumlichen Auflösung war es mit dieser MR-Technik erstmals möglich das transmurale Ausmaß eines Myokardinfarktes zu quantifizieren, als auch kleine subendokardiale Infarkte, die z.B. in der Myokardszintigraphie übersehen werden können darzustellen⁵. Dies spielt für die Wahrscheinlichkeit einer funktionellen Erholung der Wandbewegung in diesem Myokardareal, für das Ausmaß des Remodelings⁶⁻¹⁰, als auch für die Prognose des Patienten¹¹⁻¹³ eine wesentliche Rolle. Der Mechanismus der Kontrastmittelakkumulation in Infarktgebieten ist allerdings noch nicht vollständig geklärt. Bei den zur Anwendung kommenden Kontrastmitteln handelt es sich um frei diffundierende, nicht bindende, extrazelluläre Kontrastmittel. Zwei Mechanismen wurden auf Grund von tierexperimentellen Untersuchungen postuliert. Durch Zelluntergang kommt es zu einer Vergrößerung des Verteilungsvolumens des Kontrastmittels¹⁴⁻¹⁷. Im akuten Infarkt kann das Kontrastmittel in den zuvor intrazellulären Raum auf Grund der Nekrose eindringen, im chronischen Stadium auf Grund der Narbenbildung mit nur geringem zellulärem Anteil. Dies führt zu einer höheren Konzentration, somit zu einer Verkürzung der

T1-Relaxationszeit, die dann eine erhöhte Signalintensität in T1 gewichteten Sequenzen zur Folge hat. Eine weitere Theorie postuliert eine verzögerte Auswaschgeschwindigkeit des Kontrastmittels in Infarktgebieten im Vergleich zu nicht infarziertem Myokard¹⁸. Auch dies würde bei der späten Bildakquisition zu einer erhöhten Signalintensität im Vergleich zu gesundem Myokard führen. Da diesbezüglich keine Untersuchungen bei Patienten mit akuten oder chronischen Infarkt vorliegen wurden klinische Studien mit folgenden Fragestellungen und Zielen durchgeführt:

- Untersuchung der "späten" Kontrastmittelkinetik und Berechnung des Verteilungsvolumens bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mittels quantitativer T1-Messungen
- Untersuchung der "späten" Kontrastmittelkinetik und Berechnung des Verteilungsvolumens bei Patienten mit chronischem Myokardinfarkt mittels quantitativer T1-Messungen

Die Positronenemissionstomographie (PET) mit der Möglichkeit den Glukosemetabolismus und den Blutfluss im Myokards zu quantifizieren, ist durch tierexperimentelle und klinische Studien belegt, ein gut etabliertes Verfahren zur Differenzierung von vitalem oder avitalem dysfunktionellem Myokard¹⁹⁻²¹. Nach den Untersuchungen über den Mechanismus der MRT gestützten Infarktdarstellung, sollte diese Methode nun mit der PET verglichen werden, um zu Evaluieren, ob der Glukosemetabolismus mit den in der MRT bestimmten morphologischen Informationen einhergeht. Zusätzlich sollte überprüft werden, ob die höhere räumliche Auflösung der MRT bei der Bestimmung der Infarktgröße eine Rolle spielt.

1.2. Myokardiale Ischämiediagnostik mit der Adenosinperfusionsuntersuchung bei Patienten nach Bypassoperation

Der Magnetresonanztomographie stehen mehrere Möglichkeiten zur Erkennung von Myokardischämien zur Verfügung. Die zwei am häufigsten angewendeten Methoden sind die Wandbewegungsanalyse in Ruhe und unter Dobutaminbelastung²²⁻²⁴, sowie die Perfusionsanalyse unter maximaler Vasodilatation mit Adenosin²⁵⁻²⁸. Bei letzterer wird nach Induzierung der maximalen Hyperämie mit Adenosin ein Kontrastmittelbolus über eine periphere Vene injiziert und dessen Passage durch den linken Ventrikel und das Myokard mit

einer T1 gewichteten Sequenz mit einer zeitlichen Auflösung von 1-2 Herzschlägen verfolgt (Abb. 3).

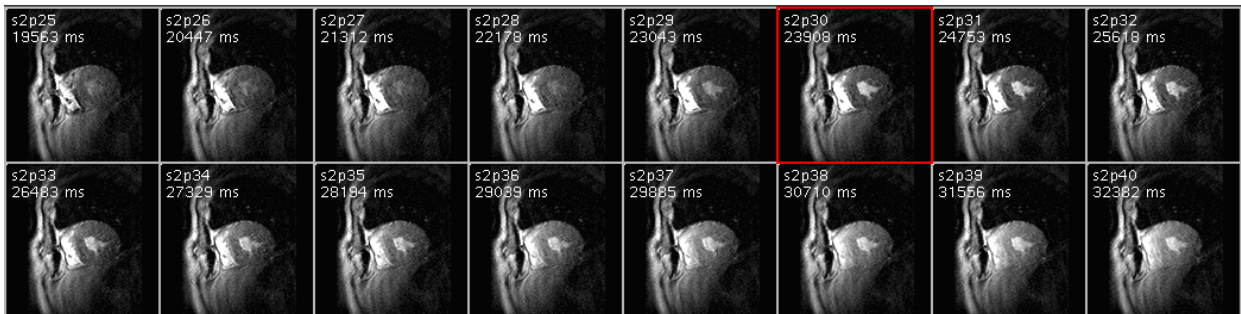


Abbildung 3: Beispiel für eine Perfusionsmessung. Nach Injektion eines Kontrastmittelbolus werden pro Herzschlag Bilder (hier eine mediale Kurzachse) akquiriert und somit die KM-Passage durch das Herz verfolgt. Exemplarisch Bild 1: Der KM-Bolus erscheint im rechten Ventrikel. Das Myokard ist dunkel. Bild 6: Der Bolus erreicht den linken Ventrikel. Bild 13: Das Myokard stellt sich nun deutlich heller da, da der KM-Bolus über die Koronararterien ins Myokard gelangt ist. Das Myokard erscheint homogen als Hinweis für eine gleichmäßige Perfusion ohne Hinweis für eine regionale Unterschiede. Somit kein Hinweis für eine signifikante Koronarstenose. Aus Nagel et al.²⁷

Das Protokoll einer solchen Untersuchung mit funktionellen Aufnahmen zur Bestimmung der linksventrikulären Funktion, Perfusion unter Adenosin und in Ruhe und Infarktdarstellung ist in Abbildung 4 wiedergegeben.

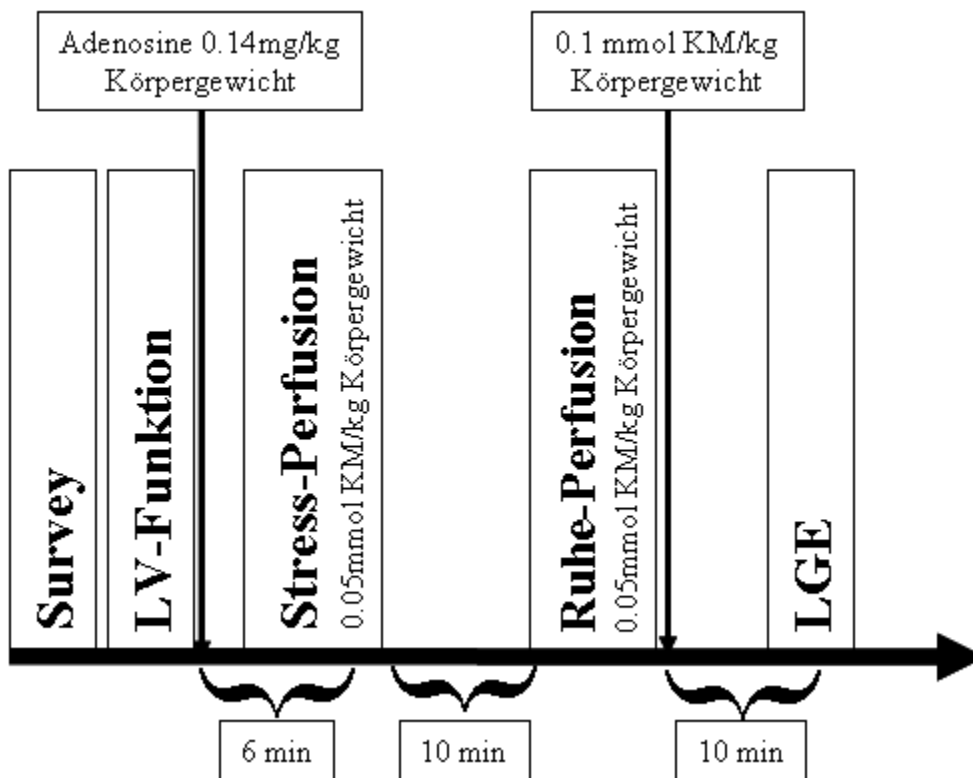


Abbildung 4: Protokoll einer Adenosin Stressperfusionsuntersuchung. Survey: Übersichtsaufnahmen. LV-Funktion: Linksventrikuläre Funktionsbestimmung mittel „steady state free precession“ Technik in Kurz- und

Längsachsen. Anschließend nach ca. 2-3 Minuten Adenosininfusion Gabe des KM-Bolus über eine periphere Vene mit Bildakquisition in 3 Kurzachsenschnitten. Anschließend Stoppen der Adenosininfusion und ca. 10-minütige Pause zur teilweisen Reduktion der KM-Wirkung. Anschließend Ruheperfusion mit identischer Sequenz und KM-Dosierung. Im Anschluss erneute Gabe von KM (dann insgesamt doppelte Dosis und nach ca. 10 Minuten Anfertigung der LGE-Bilder.

Die Auswertung erfolgt entweder visuell, quantitativ oder semiquantitativ²⁷⁻²⁹. Auf Grund der nach wie vor langen Nachbearbeitungszeiten bei der semi- und quantitativen Auswertung, hat sich im klinischen Alltag die rein visuelle Auswertung durchgesetzt. Dabei wird zum Zeitpunkt der höchsten myokardialen Kontrastierung eine fehlende oder verminderte Kontrastierung als Perfusionsdefekt definiert (Abb. 5).

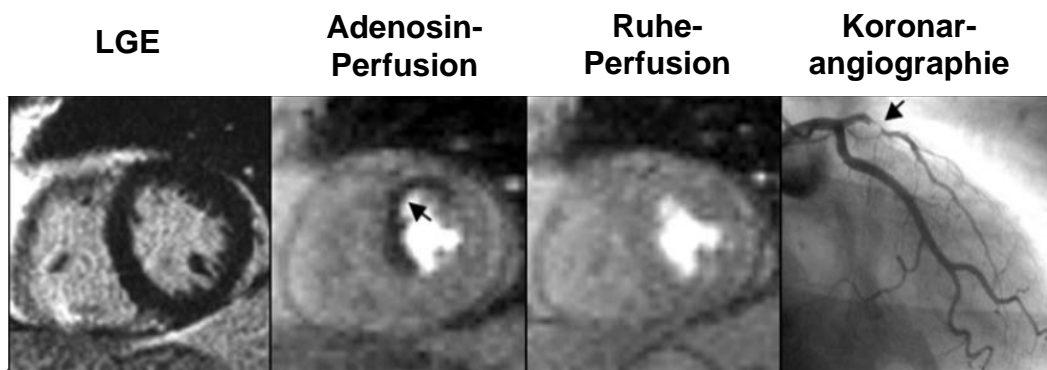


Abbildung 5: Beispiel von einem Patienten mit 90%-Stenose des Ramus interventricularis anterior. In der Adenosin-Perfusion zeigt sich anterior und septal ein deutlicher Perfusionsdefekt. Dieser ist in der Ruhe-Perfusion nicht nachweisbar, noch gibt es Hinweise für einen stattgehabten Infarkt in diesen Segmenten, weshalb die Stenose eine hämodynamische Relevanz mit myokardialer Ischämie darstellt. Aus Klem et al.³⁰.

Auf Grund des oben beschriebenen LGE-Effektes ist bei der Durchführung und Auswertung der Perfusionsuntersuchung folgendes zu beachten. Nach Kontrastmittelgabe befindet sich das KM für längere Zeit im Körper und je nach Gewebeeigenschaft (z.B. Infarkt) in unterschiedlichen Konzentrationen. Somit sollte der Adenosin-Stress immer vor der Ruhe-Untersuchung durchgeführt werden. Als Unterschied zu nuklearmedizinischen Verfahren, bei denen die Ruhe-Perfusion als Kriterium für einen Infarkt und somit zur Unterscheidung eines fixierten im Unterschied zu einem stressinduzierten Defekt herangezogen wird, ist dies auf Grund der Kontrastmitteleigenschaften bei der MRT in einer Sitzung nicht möglich. Da das LGE jedoch ein genaues Bild von myokardialen Infarkten aufzeichnet, muss ein Perfusionsdefekt unter Adenosin mit den LGE-Aufnahmen abgeglichen werden. Bei identischen Defekten handelt es sich um einen Infarkt und nicht um einen stressinduzierten

Defekt. Die Ruhe-Perfusion wird dann meist nur zur Identifizierung von möglichen Artefakten mit zur Auswertung herangezogen³⁰ (Abb. 6).

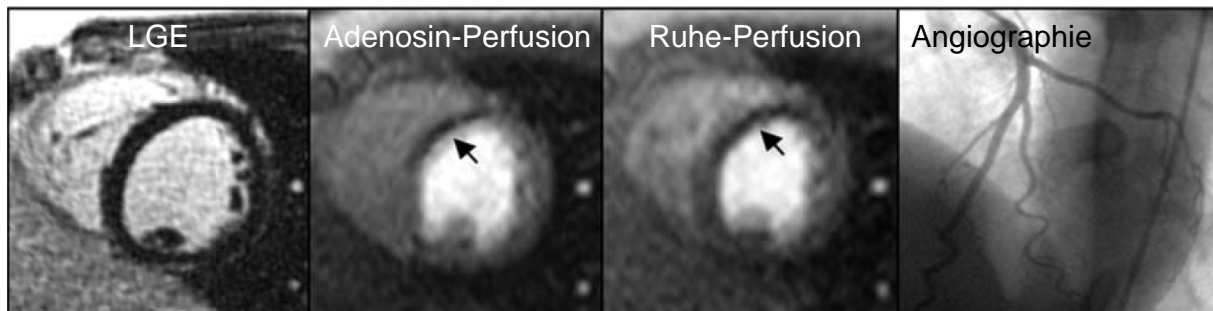


Abbildung 6: Beispiel für ein Artefakt bei der Perfusionsuntersuchung. Es besteht kein Myokardinfarkt bei unauffälligen LGE-Bildern. Sowohl in der Adenosin- als auch in der Ruhe-Perfusion zeigt sich ein Defekt in den gleichen Segmenten (antero-septal). Da ein Ruhe-Perfusionsdefekt nur bei einem bestehenden Myokardinfarkt erwarten würde, wird in diesem Fall von einem Artefakt ausgegangen. Dies konnte durch die Koronarangiographie bestätigt werden. Der Ramus intraventricularis stellt sich ohne Stenosierung dar. Aus Klem et al.³⁰.

Die Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Koronarangiographie oder anderen funktionellen Tests liegt bei 86% und 80%³¹. Die meisten Studien schlossen Patienten mit Verdacht auf KHE ein und Patienten mit bekanntem Myokardinfarkt und Z.n. Bypass-OP aus. Patienten nach operativer Revaskularisation stellen jedoch ein besonderes Krankengut dar. Thorakale Beschwerden können zusätzlich Folge des operativen Eingriffs sein. Die Ergometrie weist eine eingeschränkte diagnostische Genauigkeit auf, da sowohl häufig EKG-Veränderungen bereits in Ruhe bestehen, als auch da es sich im Verlauf bei Bypassdysfunktion oder Progression des KHK meist um eine funktionelle Eingefäßerkrankung handelt, mit eingeschränkter Sensitivität in der Ergometrie. Die internationalen Fachgesellschaften empfehlen deswegen bei Z.n. operativer Revaskularisation eine bildgebende Ischämiediagnostik (z.B. Myokardszintigraphie, Stress-Echokardiographie). Allerdings weist die "first pass" MR-Perfusionsuntersuchung zumindest theoretisch bei Patienten nach Bypass-OP methodische Probleme auf. Der KM-Bolus muss, wenn er über die Bypässe, besonders über den LIMA-Graft eine längere Strecke zum Myokard zurücklegen, als wenn er über die nativen Koronarien transportiert wird. Dies könnte dann mit einer verspäteten myokardialen Anreicherung einhergehen und somit einen Perfusionsdefekt imitieren. In diesem Fall wäre die Perfusionsuntersuchung in diesem Patientengut nicht praktikabel oder zu mindestens mit einer verminderten Spezifität vergesellschaftet. Um die Anwendbarkeit der Adenosin-Perfusionsuntersuchung bei Patienten nach Bypassoperation

zu untersuchen, wurden klinische Untersuchungen zu folgenden Fragestellungen durchgeführt:

- Evaluierung der Kontrastmittelkinetik des "first pass" unter Adenosin in myokardialen Segmenten, die über native Koronararterien oder arterielle/venöse Bypässe versorgt werden mittels semiquantitativer Perfusionsparameter
- Evaluierung der diagnostischen Genauigkeit der Adenosin-Perfusionsuntersuchung bei Patienten nach Bypassoperation im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie

2. Eigene Arbeiten

2.1. Darstellung myokardialen Infarktgewebes mit der Kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie

2.1.1. Mechanismus des „Late Gadolinium enhancements“ bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Beim akuten Myokardinfarkt zeigt nekrotisches Myokard, im Gegensatz zu „stunned“ Myokard eine höhere Signalintensität 5-20 Minuten nach der Gabe von extrazellulärem Kontrastmittel (LGE). Die mit der MRT gewonnenen Signalintensitätsunterschiede sind allerdings keine absoluten Werte, sondern zeigen nur den relativen Unterschied zwischen den beiden Gewebeformen. Auf Grund der hohen räumlichen Auflösung, ist die Erkennung von sehr kleinen, insbesondere subendokardial gelegenen Infarkten möglich. Dies setzt jedoch voraus, dass die T1-Relaxationszeiten nicht nur zwischen nekrotischem und viablem Myokard, sondern auch zwischen Blut und Myokard deutlich unterschiedlich sind. Ziel der Arbeit war somit, über die quantitative Bestimmung der T1-Relaxationszeit unter Verwendung der Look-Locker-Sequenz die Evaluierung der Kontrastmittelkinetik im Blut, nicht infarzierten und nekrotischem Myokard, als auch in Arealen mit „microvascular obstruction“ (MVO). Dies sind Areale im Infarkt die durch Embolisierung und Vasokonstriktion trotz Revaskularisation keine oder kaum Gewebepfusion aufweisen. Es wurden 29 Patienten nach akutem Myokardinfarkt und erfolgreicher Revaskularisation untersucht. Nach Gabe des Kontrastmittels wurde alle 5 Minuten (bis 40 Minuten) die T1 Relaxationszeiten in drei Kurzschnittschnitten quantitativ bestimmt und darüber die Partitionskoeffizienten errechnet. Der Partitionskoeffizient wird definiert als die Menge Kontrastmittel im Gewebe geteilt durch die Menge Kontrastmittel im Blut. Der myokardiale Zustand (normales Myokard, Infarkt und MVO) wurden in den LGE-Bildern definiert, die zwischen der 15 und 20 Minuten Messung akquiriert wurden. Abbildung 7 zeigt den Verlauf der quantitativen T1-Zeiten.

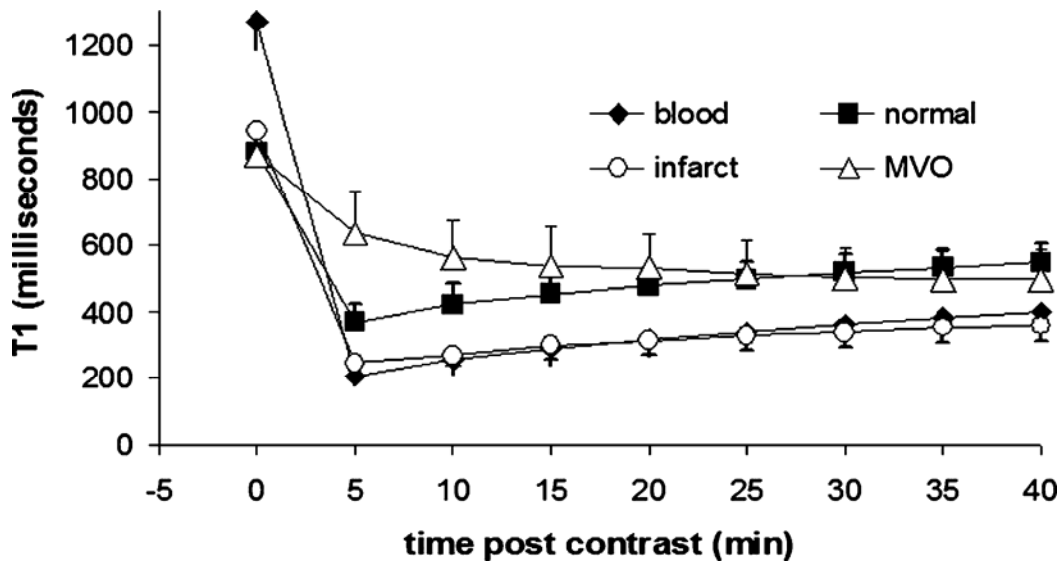


Abbildung 7: T1-Zeiten in Millisekunden über die Zeit nach Kontrastmittelgabe im Blut, im normalen und infarziertem Myokard, sowie in Arealen mit „microvascular obstruction“ vor und bis 40 Minuten nach Kontrastmittelgabe. Die T1 Zeiten aller Gewebe verkürzen sich nach KM-Gabe. Durch die renale Ausscheidung verringert sich die KM-Konzentration und somit auch im Gewebe. Dies führt konsekutiv zu einem langsamen Ansteigen der T1-Relaxationszeiten. Ca. 20 Minuten nach KM-Gabe kreuzen sich die Blut- und Infarkt-Kurven.

Interessant ist die Tatsache, dass die T1-Kurven von Blut und Infarkt sich schneiden. Dies bedeutet, dass am Schnittpunkt in T1 gewichteten Sequenzen kein Signalunterschied erzeugt werden kann. Abbildung 8 veranschaulicht den Partitionskoeffizienten.

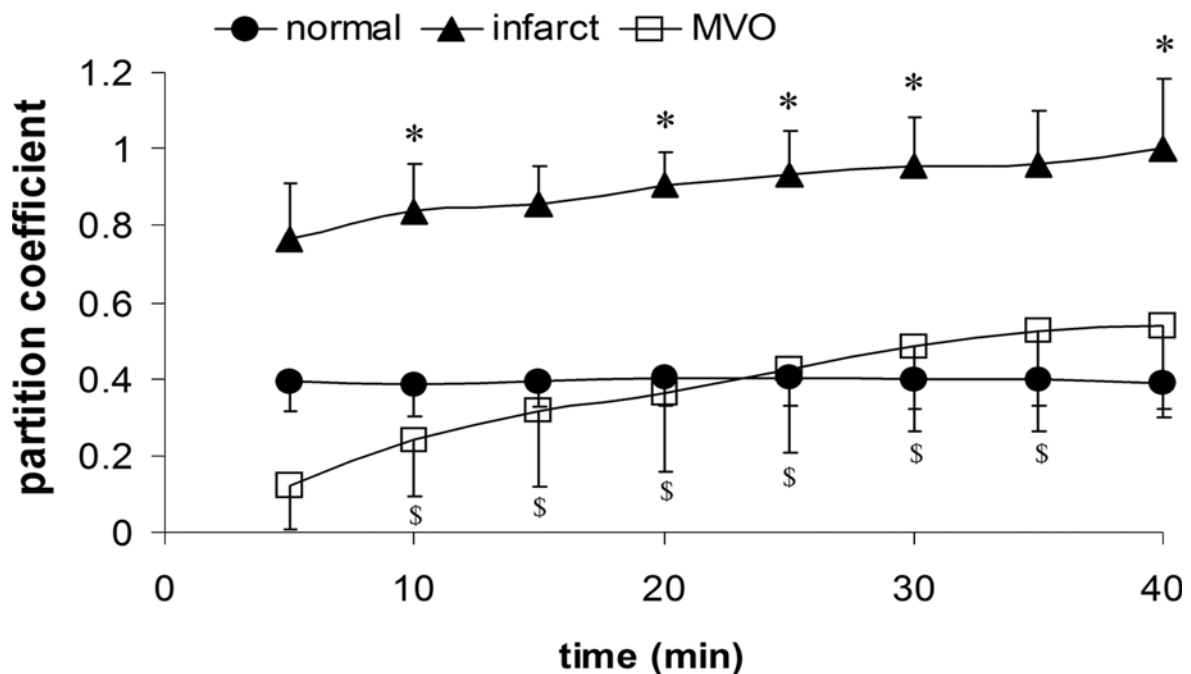


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der Partitionskoeffizienten in normalem und infarziertem Myokard, sowie in Arealen mit „microvascular obstruction“ 5-40 Minuten nach KM-Gabe. Im normalen Myokard stellt sich ein Gleichgewichtszustand ein, während die Ein- und/oder Auswaschkinetik des Kontrastmittels im Infarktgebiet verlangsamt ist.

Im „gesunden“ Myokard verändert sich dieser über die Zeit nicht. Somit stehen die KM-Konzentrationen im Gewebe und im Blut im Gleichgewicht. Anders stellt sich dies im Infarkt und noch deutlicher im MVO dar. Dort steigt der Koeffizient stetig an. Dies bedeutet, dass die Konzentration im Gewebe im Vergleich zum Blut ansteigt oder weniger schnell abfällt. Deutlich wird allerdings ebenfalls, dass in dem gesamten Zeitraum von 5 bis 40 Minuten der Koeffizient im Infarkt gegenüber dem „gesunden“ Myokard deutlich erhöht ist und bleibt. Die unterschiedlichen KM-Konzentrationen in den Geweben bewirken in T1 gewichteten Aufnahmen einen Signalintensitätsunterschied, welcher die Unterscheidung Infarkt und „stunning myocardium“ über diesen Zeitraum möglich macht.

Die Ergebnisse der Studie legen nahe dass 1) eine genaue Erkennung von kleinen subendokardialen Infarkten ggf. schwierig sein kann, da die T1-Zeiten zu bestimmten Zeiten nach KM-Gabe identisch sind und somit kein adäquater Signalintensitätsunterschied erzeugt werden kann. Allerdings kann durch eine spätere Bildakquisition ein Kontrast erneut hergestellt werden. 2) scheint das vergrößerte Verteilungsvolumen des KM im Infarkt im Vergleich zum „gesunden“ Myokard der Hauptmechanismus des LGE zu sein. Allerdings besteht im Infarkt eine veränderte Ein- und Auswaschkinetik des KM, da sich der Partitionskoeffizient über die Zeit verändert. Dieser Mechanismus trägt zum Effekt der Bildakquisitionstechnik mit bei. 3) Die erhöhte Signalintensität im Infarkt ist bereits 5 Minuten nach Kontrastmittelgabe nachweisbar und hält über 40 Minuten an.

Da LGE nicht nur im akuten Infarkt, sondern auch im chronischen Zustand nachweisbar ist, sollte im nächsten Schritt, unter Verwendung eines ähnlichen Studienansatzes der Mechanismus bei Patienten mit chronisch ischämischer Herzinsuffizienz überprüft werden.

Literaturangabe:

Klein C, Schmal TR, Nekolla SG, Schnackenburg B, Fleck E, Nagel E. Mechanism of late gadolinium enhancement in patients with acute myocardial infarction. J Cardiovasc Magn Reson. 2007;9(4):653-8.

DOI: 10.1080/10976640601105614

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

2.1.2. Mechanismus des „Late Gadolinium enhancements“ bei Patienten chronischem Herzinfarkt

Zusätzlich zu den T1 Relaxationszeiten und den daraus zu berechnenden Partitionskoeffizienten und Verteilungsvolumina des Kontrastmittels sollte durch Bestimmung des myokardialen Flusses mittels Positronenemissionstomographie (PET) dessen eventueller Einfluss auf die KM-Kinetik weiter eruiert werden. Es wurden 11 Patient mit altem (> 6 Wochen) Myokardinfarkt und eingeschränkter LV-Funktion (EF < 35%) mit der MRT und der PET untersucht. Nach Gabe des Kontrastmittels wurden alle 5 Minuten T1-Zeiten in jeweils 3 Kurzachsen bestimmt und der Partitionskoeffizient und das Verteilungsvolumen berechnet. Der Gewebezustand (vital, Narbengewebe) wurde in den Aufnahmen mit der LGE-Technik in der Zeit zwischen 15 und 20 Minuten definiert. Die über die PET gewonnen Flussdaten wurden ebenfalls dem jeweiligen Gewebezustand zugeordnet. Da der Partitionskoeffizient und das Verteilungsvolumen in den infarzierten Arealen bereits früh nach KM-Gabe deutlich erhöht war, konnte gezeigt werden, dass das erhöhte Verteilungsvolumen der Hauptmechanismus für das Phänomen des LGE darstellt. Da sich, im Gegensatz zu den vitalen Arealen der Partitionskoeffizient in Narbengewebe über die Zeit (2-20 Minuten nach KM-Gabe) erhöhte, spricht dies für eine veränderte Ein- und/oder Auswaschkinetik. Dies scheint, wenn auch nicht im hohen Maße ebenfalls zum LGE-Effekt beizutragen (Abb. 9).

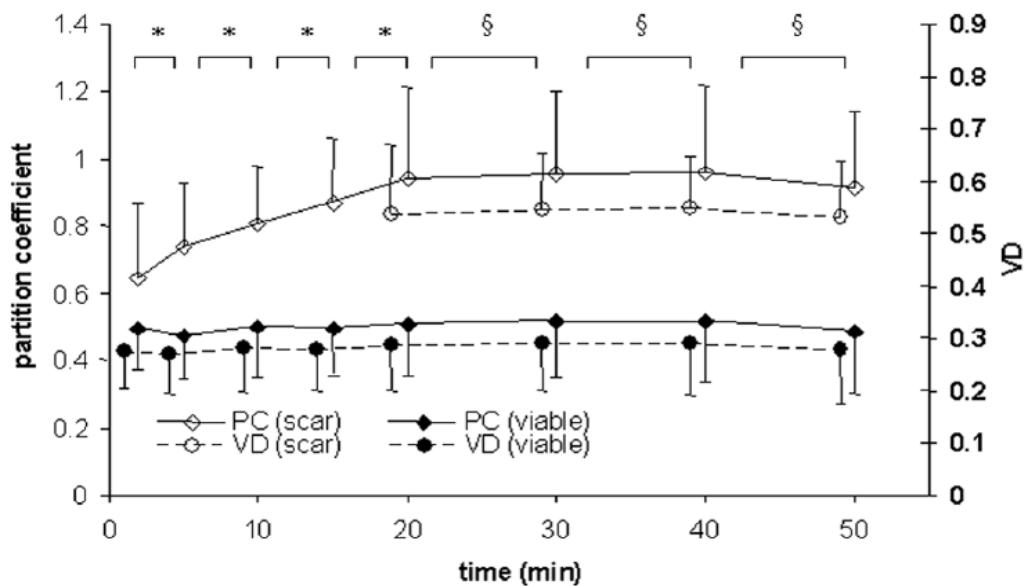


Abbildung 9: Partitionskoeffizient (PC) und Verteilungsvolumen (VD) von Gadolinium-DTPA in infarzierten (definiert durch LGE) und nicht-infarzierten Segmenten über die Zeit (2-50 Minuten nach KM-Gabe). Ein Gleichgewicht wird im infarzierten Gewebe erst später als im nicht infarzierten Myokard erreicht.

In den chronisch infarzierten Arealen zeigte sich ein signifikant reduzierter myokardialer Fluss. Dies deutet darauf hin, dass das Kontrastmittel als frei diffundierbarer Tracer auf Grund der erheblich reduzierten Perfusion deutlich langsamer in das Narbengewebe ein- und schließlich auch ausgewaschen wird. Ähnlich wie auch bei den akuten Infarkten zeigten die T1-Zeiten im Blut und im Infarkt in einem Zeitintervall nach KM-Gabe ähnliche Werte, so dass eine exakte Unterscheidung von Blut und Narbengewebe mit der LGE-Technik nur eingeschränkt möglich ist. Das spielt klinisch bei der Erkennung von kleinen subendokardialen Infarkten eine Rolle. Die Arbeit liefert auch die Evidenz für ein langes Verbleiben des Kontrastmittels im Myokard (hier bis 50 Minuten). Dies bestätigt die Annahme, dass bei Patienten mit Myokardinfarkt die zweite Perfusionsuntersuchung in einer Sitzung nicht uneingeschränkt bewertet werden kann, da in Segmenten mit Narbengebieten bereits deutlich höhere Konzentrationen von Kontrastmittel vorhanden sind.

Literaturangabe

Klein C, Nekolla SG, Balbach T, Schnackenburg B, Nagel E, Fleck E, Schwaiger M. The influence of myocardial blood flow and volume of distribution on late Gd-DTPA kinetics in ischemic heart failure. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20(4):588-593.

DOI 10.1002/jmri.20164

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

2.1.3. Vergleich der „Late Gadolinium enhancement“ Technique mit der Positronenemissionstomographie bei Patienten mit chronisch ischämischer Herzinsuffizienz

Mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET) kann durch Bestimmung der myokardialen Perfusion und des Glukosestoffwechsels eine akkurate Aussage über den metabolischen Zustand, und somit über die Vitalität des Myokards getroffen werden. Nach der Erkenntnis, dass ein erhöhtes Verteilungsvolumen, also ein hoher Anteil an interstitiellem Gewebe und ein kleiner Anteil an intakten Zellen den Hauptmechanismus des LGE-Effektes darstellt, sollte nun überprüft werden, ob dieser mit dem metabolischen Gewebezustand korreliert. Dazu wurden 31 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie mit der MRT und der PET untersucht. In der PET wurde die Kombination aus Perfusionsdefekt und eingeschränktem Glukosemetabolismus als Zeichen für Nekrose gewertet, wobei das Ausmaß eines Defekts in transmural und nicht transmural eingeteilt wurde. In der MRT wurde das Vorhandensein von LGE als Nekrose gewertet, wobei ebenfalls zwischen transmural und nicht transmural unterschieden wurde. Die Auswertung erfolgte in jeweils 3 Kurzachsenschnitten (apikal, medial, basal) mit insgesamt 24 Segmenten (8 pro Schicht). Insgesamt zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Verfahren, wobei sich in der MRT das Ausmaß von Nekrose leicht vergrößert darstellt (Abb. 10).

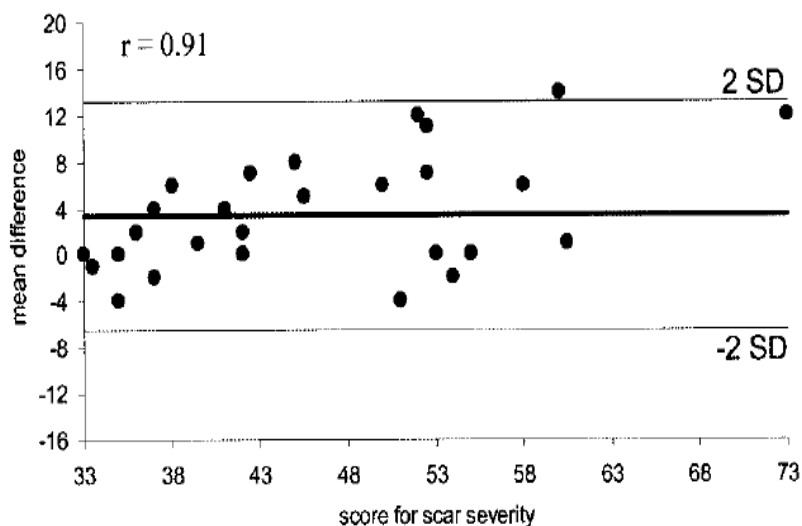


Abbildung 10: Bland-Altman Analyse des Vergleiches zwischen im MRT und PET bestimmten Infarktgröße.

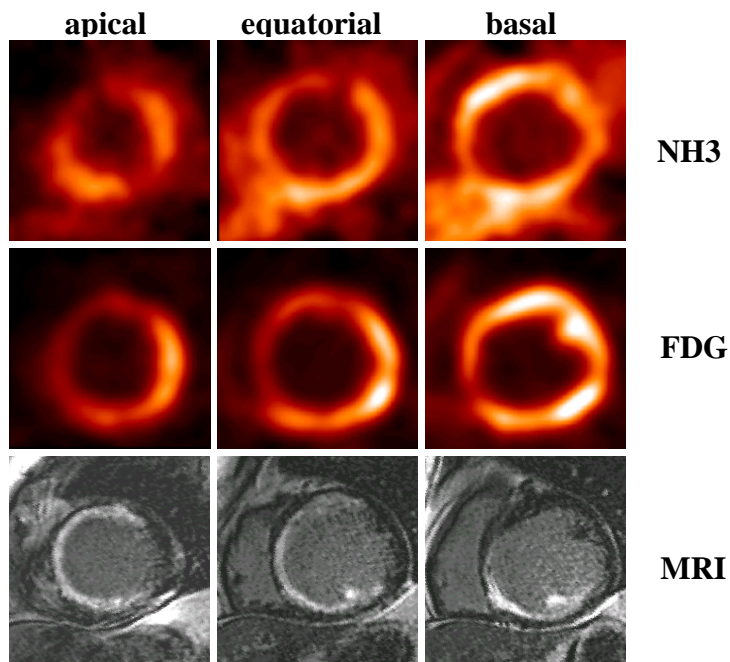


Abbildung 11: Vergleich von PET und MRT in 3 Kurzachsenschnitten (apikal, equatorial und basal) in einem Patienten. Oberste Reihe: PET. Myokardiale Ruheperfusion mit NH₃. Mittlerer Reihe: PET. Myokardialer Glukosestoffwechsel gemessen über FDG. Unterer Reihe MRT LGE-Technik.

Areale mit verminderter Perfusion und Glukosestoffwechsel weisen in der MRT ein LGE auf. Auf Grund der hohen räumlichen Auflösung in der MRT ist die Unterscheidung von subendokardialen, transmuralen und sogar papillärem Infarkt gut zu treffen.

So zeigten 55% der Segmente mit einem subendokardialen Defekt in der MRT keinen Defekt in der PET. Zusammenfassend konnten wir nachweisen, dass die Infarktdarstellung mit der kontrastmittelverstärkten MRT und die Kombination aus myokardialen Fluss und Glukosemetabolismus gut miteinander korrelieren. Zusätzlich ist die MRT durch die höhere räumliche Auflösung sensitiver bei der Erkennung kleinerer Defekte.

Literaturangabe

Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, Schnackenburg B, Delius W, Mudra H, Wolfram D, Schwaiger M. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105(2):162-167.

doi: 10.1161/hc0202.102123

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

2.2. Myokardiale Ischämiediagnostik mit der Adenosin-Perfusionsuntersuchung bei Patienten nach Bypassoperation

2.2.1. Evaluierung der Kontrastmittelkinetik der Adenosin „first pass“ Perfusion bei Patienten nach Bypass-OP

Auf Grund der Problematik, dass die Kinetik des Kontrastmittelboluses bei der Adenosinperfusion auf Grund der unterschiedlichen Entfernungen zum Myokard, je nachdem ob er direkt über ein natives Koronargefäß oder über z.B. den LIMA-Graft kollateral zum Myokard gelangt verändert sein könnte war Ziel der Arbeit an hand von semiquantitativen Parametern, wie maximale Signalintensität, Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität, Zeit bis zum Erreichen von 50% der maximalen Signalintensität und die Anstiegssteilheit der myokardialen Signalintensitätskurven die Kontrastmittelkinetik in Arealen mit Koronar- oder Bypassversorgung zu bestimmen (Abb. 12).

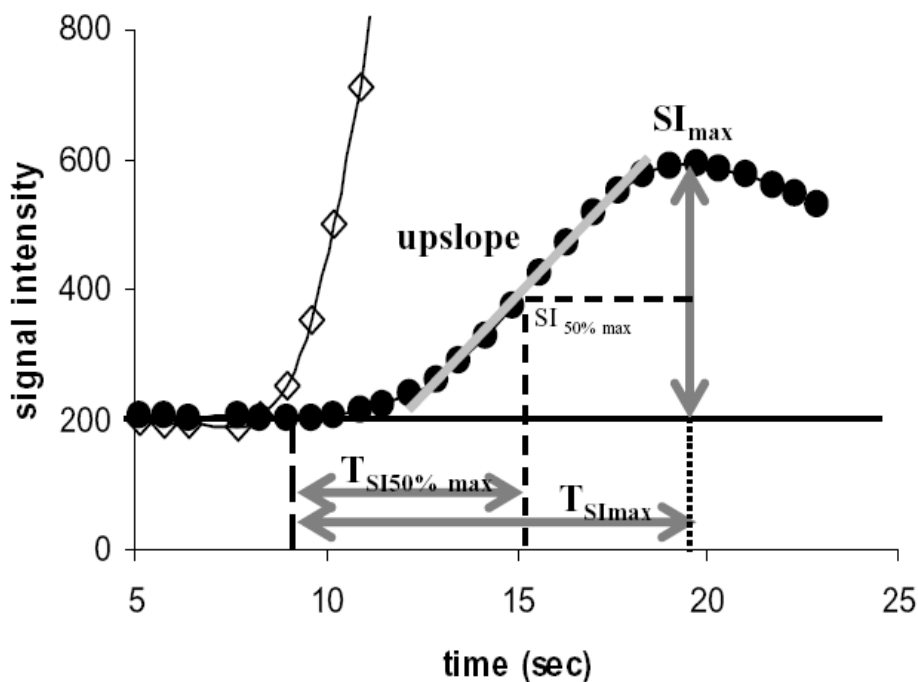


Abbildung 12: Analyse der myokardialen Signalintensitätskurven (schwarze Kreise) über die Zeit (Sekunden) nach Kontrastmittelbolus. Die linksventrikuläre Kurve (Blut, Vierecke) wurde ab einem Wert oberhalb der myokardialen Kurve abgeschnitten.

Um einen möglichen Einfluss von „steal“-Effekten oder konkurrierendem Fluss zu vermindern, wurden Patienten mit Stenosen >50% in nicht bypassversorgten Koronarien oder Bypässen ausgeschlossen. In den 38 Patienten wurden 11 Areale auf Grund des

Vorhandenseins von LGE ausgeschlossen, da dort der Koronarfluss unabhängig von der epikardialen Durchblutung verändert ist. Um einen Vergleich der regionalen Unterschiede bei Patienten ohne koronare Herzerkrankung zu haben, wurden die semiquantitativen Parameter zusätzlich bei 20 Patienten ohne KHK untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass bei „gesunden“ Patienten bezüglich der semiquantitativen Parameter bereits Unterschiede besteht, wobei die maximale Signalintensität im RCX-Bereich und die Zeit zur maximalen Signalintensität im LAD-Bereich verringert sind. Bei Patienten nach Bypass-OP zeigt sich bezüglich der maximalen Signalintensität und der Anstiegssteilheit kein Unterschied zwischen Arealen, die über native Koronarien oder Bypässen versorgt werden (Abb. 13).

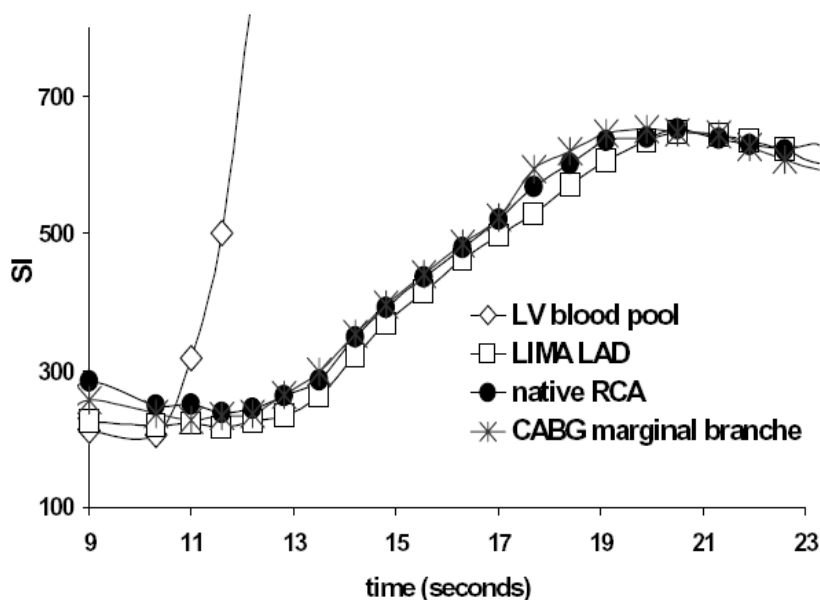


Abbildung 13: Beispiel von Signalintensitätskurven unter Adenosin-Stress in einem Patienten mit myokardialer Versorgung über eine native RKA, einen LIMA-Graft auf die LAD und einen venösen Bypass auf einen Marginalast.

Allerdings muss mit einer leicht verzögerten Kontrastmittelanflutung, repräsentiert durch die Zeit von 50% und bis zur maximalen Signalintensität gerechnet werden. Umgerechnet auf die zeitliche Auflösung (ein Herzschlag) bedeutet dies im Mittel bei Arealen mit LIMA-Graft eine Verzögerung um ca. einen Herzschlag (Abb. 14).

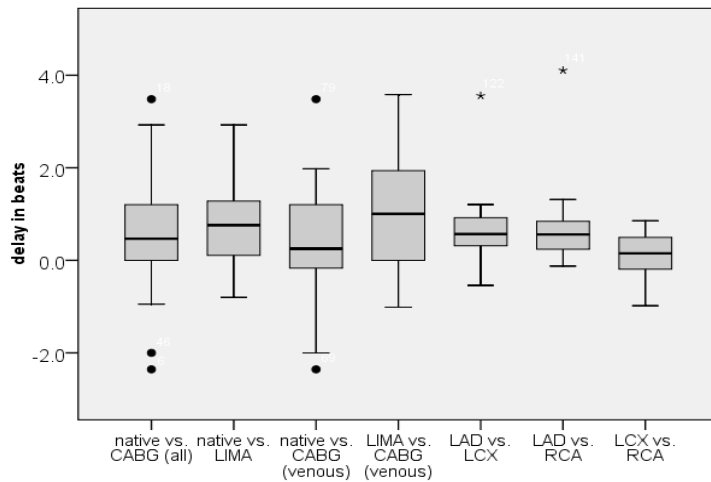


Abbildung 14: Boxplotdiagramm der Analyse des Unterschieds der Zeit bis zur maximalen myokardialen Signalintensität (zeitliche Auflösung 1 Herzschlag) zwischen nativen Koronarien und Bypässen. Native: Native Koronararterie, LIMA: LIMA-Bypass, CABG: venöser Bypass, LAD: Left anterior descending, LCX: Linke circumflex Arterie; RCA: Rechts Koronararterie.

Dies führt allerdings bei der visuellen Perfusionsbeurteilung nicht zu einer fälschlichen Beurteilung eines Perfusionsdefekts. Es muss jedoch festgestellt werden, dass es bei einem Patienten zu einer Verzögerung von 4 Schlägen kam, welches, trotz fehlender Stenose misinterpretiert werden könnte. Wir konnten demnach nachweisen, dass die Andenosinperfusion bei Patienten nach Bypass-OP durch die veränderten Wegstrecken des Kontrastmittelbolus keine systematischen Fehler verursacht und somit bei diesem Patientengut angewendet werden kann.

Literaturangabe

Kelle S, Graf K, Dreyse S, Schnackenburg B, Fleck E, Klein C. Evaluation of contrast wash-in and peak enhancement in adenosine first pass perfusion CMR in patients post bypass surgery. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12(1):28.

doi: 10.1186/1532-429X-12-28

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

2.2.2. Diagnostische Wertigkeit der Adenosinperfusion nach Bypass-OP

Nach Etablierung der Voraussetzung, dass eine signifikante, die diagnostische Genauigkeit verschlechternde Veränderung des Kontrastmittelbolus nicht besteht, konnte eine größere Studie an Patienten mit klinischer Fragestellung geplant werden. Neben der möglichen Verzögerung des KM-Bolus, ist bei diesem Patientengut das Vorhandensein von Myokardinfarkten häufiger, ein Befund, der die Bildanalyse erschwert, da zwischen einem reversiblen (Perfusionsdefekt ist größer als der Infarkt) und einem fixierten Defekt (Perfusionsdefekt auf das Infarktareal beschränkt) unterschieden werden muss. Ziel der Studie war somit der Vergleich der Adenosin Stress-MRT mit der invasiven Koronarangiographie bei Patienten nach Bypass-OP. Bei 78 Patienten wurde eine Adenosin-Stressperfusion in Kombination mit einer Infaktdarstellung („late Gadolinium Enhancement“) durchgeführt. Die Bilder wurden direkt nebeneinander visuell analysiert. Ischämie wurde definiert als regionaler Defekt ohne oder größer als das Ausmaß von LGE. Um Areale, die von nativen Koronarien oder von Bypässen versorgt werden miteinander vergleichen zu können, wurden die Perfusionsareale in der MRT retrospektiv den jeweiligen Koronarien/Bypässen nach Auswertung der Koronarangiographie zugeordnet. Areale, die von einem Gefäß/Bypass mit signifikanter Stenose versorgt werden und gleichzeitig eine transmurale Narbe aufwiesen können in der nicht-invasiven Ischämiediagnostik nicht diagnostiziert werden. Somit wurden diese Areale als richtig nicht-ischämisch gewertet. Die Koronarangiographie galt als Goldstandard. Die Prävalenz einer signifikanten Stenose betrug 63%. Wie erwartet bestand mehrheitlich (69%) eine funktionelle Ein-, zu 28% eine Zwei- und nur zu 3% eine Dreigefäßerkrankung. Bei 63% der Patienten konnte ein stattgehabter Myokardinfarkt nachgewiesen werden. Die Sensitivität und Spezifität zum Nachweis einer signifikanten Stenose waren 77% und 90%. In der gefäßorientierten Auswertung zeigte sich ebenfalls eine hohe Spezifität (Abb. 15).

	Sensitivity (%) (95% CI) [n]	Specificity (%) (95% CI) [n]	Accuracy (%) (95% CI) [n]
Patients	77 (61–87) [36/47]	90 (73–98) [28/31]	82 (74–91) [64/78]
Vessel territory, total	71 (60–83) [45/63]	89 (85–94) [153/171]	85 (80–89) [198/234]
LAD	70 (42–98) [7/10]	88 (81–96) [60/68]	86 (78–94) [67/78]
LCX	65 (45–80) [20/31]	96 (84–99) [45/47]	83 (75–92) [65/78]
RCA	82 (66–98) [18/22]	91 (84–99) [51/56]	88 (81–96) [69/78]
Vessel territory (excluding those supplied by bypasses)	63 (41–80) [15/24]	91% (77–97) [39/43]	81 (71–90) [54/67]
Bypass territory, total	78 (62–89) [32/41]	94 (88–97) [144/154]	90 (86–94) [176/195]
LAD	67 (35–89) [8/12]	92 (83–97) [70/76]	89 (82–95) [78/88]
LCX	81 (57–94) [17/21]	97 (84–100) [35/36]	91 (84–99) [52/57]
RCA	88 (47–99) [7/8]	93 (79–98) [39/42]	92 (84–100) [46/50]

CI = confidence interval; LAD = left anterior descending artery territory; LCX = left circumflex artery territory; RCA = right coronary artery territory.

Abbildung 15: Diagnostische Genauigkeit der Adenosin Stressperfusion bei Patienten nach Bypass-OP auf Patienten-, Gefäßgebiet- und Bypassversorgungsgebietbasis.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Adenosin-Perfusion mit der MRT bei diesem Patientengut eine akzeptable diagnostische Genauigkeit aufweist. Die Bedenken, dass Perfusionsdefekte durch die unterschiedliche KM-Kinetik durch native Koronarien und Bypässen zu hohen falsch positiven Bewertungen führt und somit mit einer niedrigen Spezifität behaftet ist hat sich nicht bestätigt. Das Vorhandensein von Myokardinfarkten hat ebenfalls nicht zu einer schlechten Beurteilung geführt. Die Sensitivität nur in diesen Arealen (n=53) betrug 88%, die Spezifität 79%. (Abb 16).

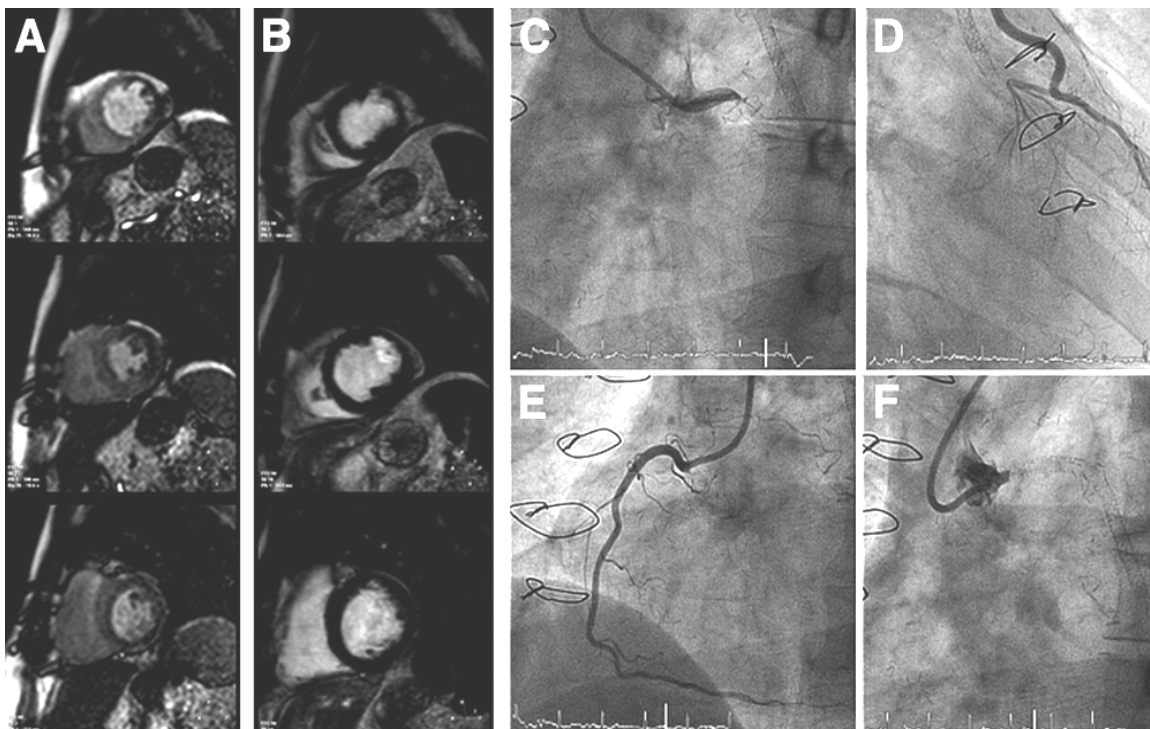


Abbildung 16: Beispiel eines Patienten mit einem Adenosin induziertem Perfusionsdefekt (A) in den lateralen Segmenten (apikal bis basal). In der Infarktdarstellung (B) ist LGE subendokardial in den lateralen Segmenten

(apikal bis medial) zu erkennen. Allerdings ist der Perfusionsdefekt deutlich größer, so dass es sich um einen Ischämieeffekt handelt. In der Angiographie zeigt sich ein verschlossener Hauptstamm (C), eine offene, nicht stenosierte LIMA auf den R. intraventrikularis anterior (D) und RKA (E), jedoch ein verschlossenen venösen Bypass auf einen Marginalast. Somit ist die Ischämiereaktion während Adenosin angiographisch plausibel.

Prognostisch wichtig ist die Erkennung von Mehrgefäßerkrankungen. In dieser Studie wurde kein Patient mit funktioneller Mehrgefäßerkrankung übersehen. Zusammenfassend lässt sich aus den Daten schließen, dass unter Verwendung des Goldstandards Koronarangiographie die Adenosin Stressperfusion bei Patienten nach Bypass-OP das Vorhandensein von Ischämie mit guter Genauigkeit diagnostiziert.

Literaturangabe

Klein C, Nagel E, Gebker R, Kelle S, Schnackenburg B, Graf K, Dreysse S, Fleck E. Magnetic resonance adenosine perfusion imaging in patients after coronary artery bypass graft surgery. *JACC: Cardiovascular Imaging*, Apr 2009;2(4):437-445.

DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.12.016

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen

3. Diskussion

Bei der Beurteilung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist die Erkennung und Bestimmung des Ausmaßes von Myokardinfarkten und der Nachweis von Ischämie Entscheidungsgrundlage für die weitere Behandlungsstrategie und Prognosebestimmung. In den hier zusammengefassten Arbeiten wurden bereits in der klinisch Anwendung befindliche Methoden der Infarktdarstellung und der Myokardperfusion auf ihre pathophysiologischen Grundlagen untersucht und anschließend auf ihre klinische Anwendbarkeit im Vergleich zu anderen Methoden (PET) bei einem speziellen Krankengut (Z.n. Bypass-OP) überprüft. Bei der Infarktdarstellung konnte erstmals das pathophysiologische Korrelat für die erhöhte Signalintensität bei Patienten gezeigt werden. Der Vergleich mit der bereits etablierten PET eröffnet die Möglichkeit eines Wissenstransfers auf die MRT. Darüber hinaus wurde erstmals der Stellenwert der Perfusionsuntersuchung bei Patienten nach Bypass-OP gezeigt. Dies ist insofern von Bedeutung, da bei diesem Patientengut die Adenosinperfusion in der klinischen Routine bereits in vielen Zentren durchgeführt wird. Die Arbeiten liefern zudem die Grundlage für weitere wissenschaftliche Projekte, die unsere Verständnis für die morphologischen Aspekte des Myokardinfarktes vertiefen und die klinische Anwendbarkeit der kardialen MRT erweitern können.

Myokardiale Vitalitätsbestimmung mit der kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie

Seit Entwicklung der stark T1-gewichteten Gradientenechosequenz zur Darstellung von myokardialem Infarktgewebe und den ersten tierexperimentellen und klinischen Studien zu Beginn dieses Jahrhunderts, wurde diese Methode rasant in die klinische Routine integriert. Dafür sind mehrere Gründe anzuführen. Im Gegensatz zu vielen sonstigen kardialen MRT-Untersuchungsmethoden ist die LGE-Technik verhältnismäßig einfach anzuwenden, insbesondere da während der Datenakquisition keine besondere kardiale Überwachung des Patienten notwendig und zudem die Bildinterpretation meist unproblematisch ist, da es sich nicht um ein bewegtes Bild handelt. Ein weiterer entscheidender Vorteil liegt in der Darstellbarkeit eines Myokardinfarktes oder myokardialen Narbe in hoher räumlicher Auflösung, wodurch erstmals sowohl die Größe, als auch die Transmuralität des Infarktes

quantifiziert werden konnten. Diese Größen zeigen eine exzellente Übereinstimmung mit der Histopathologie im Tiermodell⁴ und klinisch mit der kontraktiven Erholungswahrscheinlichkeit nach Myokardinfarkt^{8, 32, 7}. Einen weiteren Fortschritt bedeutete diese Technik in der myokardialen Perfusion, da nun erstmals ein Perfusionsdefekt unter Belastung als belastungsinduziert interpretiert werden konnte, wenn dieser kein LGE aufwies. Trotz der schnellen Integration dieser Technik, blieb der genaue Mechanismus des Phänomens insbesondere beim Menschen unerforscht. Zusätzlich herrschte Unklarheit, wo sich der geeignete Zeitpunkt nach Kontrastmittelgabe zur Bildakquisition befand. Wir konnten zeigen, dass das vergrößerte Verteilungsvolumen den Hauptmechanismus des LGE darstellt, da bereits ca. 2 Minuten nach KM-Gabe der Partitionskoeffizient erhöht ist. Zusätzlich trägt eine veränderte Ein- und Auswaschkinetik zu dem hohen Kontrast zwischen Infarkt und Myokard bei, da der Partitionskoeffizient im Infarkt im Gegensatz zum normalen Myokard ansteigt. Diese veränderte Kontrastmittelkinetik trägt auch dazu bei, dass sich die T1-Relaxationszeiten von Blut und Infarkt schneiden, so dass ein Kontrast zwischen diesen beiden Geweben schwer zu erzielen ist. Dies ist insbesondere bei der Beurteilung von kleinen subendokardialen Infarkten von Bedeutung. Die Quantifizierung der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe unter Zuhilfenahme der Signalintensität (SI) ist problematisch, da sich die Signalintensität nicht proportional zur Konzentration verhält³³. Zusätzlich ist die SI bei der LGE-Technik von der Vorpulsverzögerung abhängig. Aus diesem Grund entschieden wir uns für die Quantifizierung von T1-Relaxationszeiten, mit deren Hilfe der Partitionskoeffizient und das Verteilungsvolumen eines frei diffundierbaren Kontrastmittels errechnet werden kann³⁴. Untersuchungen an Tiermodellen konnten zeigen, dass der Partitionskoeffizient und somit auch das Verteilungsvolumen in infarziertem Myokard erhöht ist^{35, 36}. Flacke und Mitarbeiter konnten dies auch bei Patienten nachweisen¹⁵. Diese Ergebnisse stehen auch in Übereinstimmung mit szintigraphischen³⁷ und histologischen Daten^{14, 38}. Da der Partitionskoeffizient über den gesamten Zeitraum unserer Messungen (5-40 Minuten) erhöht war, kann ein vergrößertes Verteilungsvolumen als der Hauptmechanismus für den LGE-Effekt in der klinischen Anwendung angenommen werden. Dies steht in Übereinstimmung zu den oben zitierten Studien. Die absolute Quantifizierung des Verteilungsvolumens wäre erstrebenswert, da sich dadurch das Verhältnis zellulärer/interstitieller Raum bestimmen ließe. Voraussetzung dafür ist allerdings ein

Fließgleichgewicht des Kontrastmittels in den unterschiedlichen Kompartimenten. Dies konnte im akuten Infarkt nicht und im chronischen erst zu einem späteren Zeitpunkt erreicht werden. Ein Alternative wäre eine kontinuierliche Infusion des KM zum Erreichen einer konstanten Konzentration im Blut. Dadurch können Perfusionsunterschiede in den verschiedenen Geweben überwunden werden^{16, 36}. Wir entschieden uns gegen diesen Ansatz, da das Kontrastmittelverhalten in der am häufigsten verwendeten Technik im klinischen Alltag, der Bolusgabe untersucht werden sollte. Thornhill und Mitarbeiter konnten allerdings in einem Tiermodell zeigen, dass ein gute Korrelation des Partitionskoeffizient nach Bolusgabe mit einer kontinuierlicher Infusion nach einer Zeit von ca. 8 Minuten besteht³⁵, da die Diffusion des Kontrastmittel zwischen den Geweben viel schneller stattfindet als die Exkretion durch die Niere³⁹. Somit kann ein Gleichgewichtszustand in allen Geweben, außer bei sehr schlechter Perfusion erreicht werden. Erstmals konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit akutem und chronischen Myokardinfarkt im nicht infarzierten Gewebe ein Fließgleichgewicht des Kontrastmittels zwischen Blut und Myokard besteht. In chronisch infarziertem Gewebe stellt sich zwar ein Gleichgewicht ein, dies wird allerdings erst spät nach ca. 20 Minuten erreicht (Abb. 9). Über die quantitative Bestimmung des myokardialen Blutflusses mittels PET konnten wir nachweisen, dass das chronisch infarzierte Myokard signifikant schlechter perfundiert ist (0.26 ± 0.18 mL/g/Minute vs. 0.51 ± 0.18 mL/g/Minute). Es liegt also nahe, dass die Kombination aus vergrößertem Verteilungsvolumen und deutlich reduziertem myokardialen Fluss einen schnellen Gleichgewichtszustand verhindert. Beim akuten Myokardinfarkt wurde im infarzierten Gewebe kein Gleichgewichtszustand erreicht (Abb. 8). Flussdaten liegen bei diesen Patienten jedoch nicht vor, es ist aber anzunehmen, dass der Mechanismus ähnlich dem des chronischen Infarktes ist. Dies wird deutlich, wenn man den Partitionskoeffizienten in den Arealen mit mikrovaskulärer Zirkulationsstörung („microvascular obstruction“) betrachtet. Dies sind Gebiete, die auf Grund von Vasospasmus und Mikroembolien trotz intaktem epikardialen Blutfluss kaum Perfusion auf der Gewebeebene aufweisen⁴⁰. Dort zeigt der Partitionskoeffizient eine noch ausgeprägtere Dynamik (Abb. 8), was darauf hinweist, dass die Perfusion ein limitierender Faktor bei der Einstellung des Gleichgewichts darstellt. Ein Grund dafür, dass im Tiermodell^{35, 41} auch im akuten Stadium ein schnelleres Gleichgewicht erzeugt werden kann, liegt in der Tatsache, dass das experimentelle Design nicht den natürlichen Verlauf mit Veränderungen der

Mikozirkulation aufweist. Diese Veränderung des Partitionskoeffizienten im Sinne einer stetigen Erhöhung trägt zum Effekt des LGE bei, spielt aber im Gegensatz zu dem vergrößerten Verteilungsvolumen nur eine untergeordnete Rolle.

Neben der Evaluierung des Mechanismus des LGE-Effektes zeigt die Quantifizierung der T1-Relaxationszeiten noch einen weiteren interessanten Aspekt, der für die klinische Anwendung von Bedeutung ist. Auf Grund der veränderten Kontrastmittelkinetik sowohl im akuten, als auch im chronischen Infarkt kommt es nach KM-Applikation kurzfristig zu einer Angleichung der T1-Relaxationszeiten von Blut und Infarkt. Da die LGE-Technik hauptsächlich auf den T1-Relaxationszeiten beruht, ist zu diesem Zeitpunkt eine klare Abgrenzung von Blut und Infarkt nicht möglich. Wobei dies bei großen transmuralen Infarkten keine wesentliche Rolle spielt, kann die Erkennung und Quantifizierung von kleinen subendokardialen Infarkten deutlich erschwert sein, da das Endokard nicht eindeutig abzugrenzen ist. Dies ist allerdings von entscheidender Bedeutung, da die Erfassung von subendokardialen Infarkten eine prognostische Relevanz hat^{13, 42}. Die Daten legen allerdings auch nahe, dass die T1-Relaxationszeiten von Blut und Infarkt im Verlauf auch wieder auseinander driften, so dass ein adäquater Kontrast wieder hergestellt werden kann (Abb. 7). In Zukunft besteht durch räumlich höher aufgelöste Sequenzen die Möglichkeit die binäre LGE-Technik (hell vs. dunkel) zu verlassen und quantitative T1-Maps von Infarktgebieten zu etablieren. Dies ist insofern interessant, da Infarkttrandzonen, die noch vermehrt myokardiale Zellinseln beinhalten ein Korrelat für die Entwicklung von ventrikulären Herzrhythmusstörungen und der Auswirkung auf die Prognose darstellen könnten⁴³⁻⁴⁵.

Die LGE-Technik ist eine morphologische Darstellung des Myokards indem es Areale mit akutem Zelluntergang oder chronischer Narbenbildung im Vergleich zu "gesundem" Gebieten abbildet. Eine Aussage über den metabolischen Zustand ist nicht zu treffen. Somit bietet es sich an, die morphologische Information mit dem metabolischen Zustand des Myokards zu vergleichen. Die PET kann Positronen emittierende Radionuklide in biochemische Moleküle einbetten und dadurch nicht nur ihre Verteilung, sondern auch ihre Aufnahme quantifizieren. Sie bietet mittels Perfusionsbestimmung / Glukosemetabolismus und der höheren räumlichen Auflösung im Vergleich zu der Singelphotonen Emissionscomputertomographie (SPECT) den Goldstandard für die Darstellung von myokardialen Infarkten und Vitalität⁴⁶. Insbesondere bei Patienten mit

schlechter linksventrikulärer Funktion ist die Vitalitätsdiagnostik von Bedeutung, da die Revaskularisation von vitalem, aber dysfunktionellem Myokard häufig mit einer Verbesserung der kardialen Funktion^{19, 47} und der Kurz- und Langzeitprognose⁴⁸⁻⁵⁰ einhergeht. Wir konnten zeigen, dass bei Patienten mit chronisch ischämischer Herzinsuffizienz die Erkennung von vitalem und infarziertem Myokard mit der MR LGE-Technik gut mit der PET übereinstimmt. Allerdings ist die morphologische Bewertung des Infarktausmaßes (MRT) im Vergleich zur metabolischen (PET) vergrößert. Mehrere Gründe könnten diesen Unterschied erklären. Erstens ist es möglich, dass die MRT die Grenzen zwischen Narbe und Myokard besser abgrenzen kann, da sich diese Grenze schärfer darstellt (Abb. 11). Auf Grund der besseren räumlichen Auflösung konnten kleine subendokardiale Infarkte in Gebieten mit normaler PET-Aktivität dargestellt werden. Wahrscheinlich „maskiert“ epikardiale Traceraktivität kleine subendokardiale Defekte. Dies steht in Übereinstimmung mit Wagner und Mitarbeiter, die ähnliche Ergebnisse im Vergleich zur SPECT demonstrieren konnten⁵. Zweitens stellt das LGE, wie oben gezeigt, ein vergrößertes Verteilungsvolumen, also einen vergrößerten interstitiellen Raum dar, während die PET vitale myokardiale Zellen nachweist. Somit ergibt sich die Möglichkeit, dass eine relativ kleine Anzahl von vitalen Zellen eine erhöhte Glukoseaufnahme aufweist und somit Vitalität anzeigt, obwohl durch zellulären Untergang der interstitielle Raum vergrößert ist und somit eine erhöhte Signalintensität in der MRT gefunden wird. Demzufolge könnte die PET Vitalität in Arealen mit LGE je nach dem Verhältnis von zellulären und interstitiellen Komponenten anzeigen. Dies gilt es in Zukunft mit höher aufgelösten T1-Maps weiter zu evaluieren. Drittens scheint es möglich, dass die Interpretation einer erhöhten Signalintensität einfacher ist als die Kombination aus reduziertem Signal in den Fluss- und FDG-Bildern.

Die Arbeiten konnten somit das erhöhten Verteilungsvolumen des Kontrastmittels als Hauptmechanismus des LGE nachweisen und zeigen, dass die morphologische Information des LGE gut mit dem metabolischen Zustand korreliert, als auch eine höhere Sensitivität zur Erkennung von subendokardialen Infarkten im Vergleich zur PET besitzt.

Myokardiale Ischämiediagnostik mit der Adenosin-perfusionsuntersuchung bei Patienten nach Bypassoperation

Die MR Perfusionsuntersuchung unter maximaler Vasodilatation nach Applikation eines peripheren Kontrastmittelbolus hat zur Erkennung der Auswirkung von hämodynamisch relevanten Koronarstenosen in den bestehenden Studien eine gute diagnostische Genauigkeit gezeigt^{27, 28, 30, 51, 52} und ist in vielen Zentren bereits in die klinische Routine integriert. Patienten nach Bypass-OP wurden in den Studien allerdings ausgeschlossen. Diese Patienten sind aus mehreren Gründen komplexer. Zum einen sind sie häufig koronar "kränker" mit Mehrgefäßerkrankung und Myokardinfarkten, welches die Auswertbarkeit eines jeden Ischämietestes erschwert. Zum anderen kann, als MR spezifische Problematik, die Kinetik des Kontrastmittelboluses auf Grund der unterschiedlichen Entfernungen zum Myokard, je nachdem ob er direkt über ein natives Koronargefäß oder über z.B. den LIMA-Graft kollateral zum Myokard gelangt verändert sein und somit möglicherweise Perfusionsdefekte imitieren. Wir konnten unter Zuhilfenahme von semiquantitativen Perfusionsparametern eine heterogene Perfusion zwischen nativen Koronararterien und unterschiedlichen Bypässen bei Verwendung der Bolusgabe mit allerdings nur geringen Unterschieden aufzeigen, die z.T. auch bei Patienten ohne Bypass vorhanden sind.

Ein direkter Vergleich von semiquantitativen Parametern und visueller Analyse existiert nicht. Ein Hauptgrund dafür ist die unterschiedliche Kontrastmittelkonzentration die für die jeweilige Auswertstrategie verwendet wird. Eine höhere für die visuelle Analyse, zur Verbesserung der Signalintensität^{28, 52} und eine niedrigere, zum Erhalt des Verhältnisses von Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration, insbesondere in der linken Herzhöhle^{25, 27}. Wir sind allerdings zuversichtlich, dass Parameter wie maximale Signalintensität, Anstiegssteilheit der myokardialen Signalintensitätskurve („Upslope“) und Zeit bis zur maximalen Signalintensität bei der visuellen Analyse eine Rolle spielen, insbesondere, da diese Parameter in der semiquantitativen Analyse im Vergleich zur Koronarangiographie und der PET eine gute diagnostische Genauigkeit zeigen^{26, 27, 53}. Der „Upslope“ scheint der genaueste Parameter zur Erkennung von Ischämien zu sein⁵⁴. Um die physiologische Variabilität dieser Parameter zu evaluieren, wurden diese bei Patienten ohne angiographisch signifikante epikardiale Stenosen bestimmt. Wir konnten nachweisen, dass diese bereits ohne epikardiale Stenosen eine gewisse Variabilität (Abb. 14) aufweisen. So besteht ein kleiner, aber signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Signalintensität (ein Herzschlag) zwischen Gebieten, die

von der LAD im Vergleich zu Gebieten die von der RCX oder RKA versorgt werden. Dies scheint eine normale Reaktion unter maximaler Vasodilatation zu sein. Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass diese Variabilität bei der visuellen Auswertung nicht als Perfusionsdefekt missinterpretiert wird. Eine wichtige Voraussetzung für die Untersuchung ist die Tatsache, dass die koronare Flussreserve von Bypässen im Vergleich zu nativen Koronararterien nicht vermindert ist, außer sie versorgen infarziertes Gewebe^{55, 56}. Aus diesem Grund haben wir Segmente mit LGE, welches Nekrose repräsentiert nicht mit in die Analyse aufgenommen, um sicher zu gehen, dass die semiquantitativen Parameter Fluss auf epikardialer und nicht myokardialer Ebene repräsentieren.

Im Vergleich zu nativen Koronarien zeigen die maximale Signalintensität und der „Upslope“ in bypassversorgten Arealen keinen signifikanten Unterschied. Allerdings besteht eine verspätete Kontrastmittelankunft, repräsentiert durch die Zeit bis zur maximalen Signalintensität, im Myokard insbesondere in Gebieten, die vom LIMA-Bypass versorgt werden. Dies kann durch die längere Wegstrecke, die der Kontrastmittelbolus über die Bypässe zurücklegen muss, erklärt werden. Wir haben bewusst nicht direkt die Zeit zwischen KM-Ankunft im linken Ventrikel und Myokard verwendet, obwohl dies der echten Ankunftszeit entsprochen hätte. Diese Zeit ist im Vergleich zur zeitlichen Auflösung (ein Herzschlag) sehr kurz und zusätzlich ist der exakte Zeitpunkt des myokardialen Signalintensitätsanstiegs oft schwierig zu identifizieren, so dass Fehlmessungen wahrscheinlich sind. Da der "upslope" keinen signifikanten Unterschied aufweist, kann die Zeit bis 50% der max. SI und die Zeit bis zur max. SI als Parameter für die Kontrastmittelankunft verwendet werden. Diese verspätete Ankunft in Bypassgebieten ist im Mittel um einen Herzschlag (bei Akquisition von einem Bild pro Herzschlag) verzögert. Dies führt bei der visuellen Analyse, ähnlich wie bereits bei den Patienten ohne KHE beschrieben nicht zu einer Fehlinterpretation. Einschränkend besteht allerdings eine Variabilität, die bei einem Patienten zu einer Verzögerung von 4 Bildern geführt hat, was in der visuellen Analyse durchaus einem echtem Perfusionsdefekt nahe kommt. Am ausgeprägtesten ist dieser Effekt bei LIMA-Bypässen mit verschlossener nativer Koronararterie. In diesen Fällen besteht jedoch eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit von echtem und artifiziellm Defekt. Ischämiebedingte Defekte sind in der Regel subendokardial⁵⁷, wohingegen eine verspätete KM-Ankunft über einen Bypass transmural imponiert. Um sicher auszuschließen, dass, obwohl die einzelnen

semiquantitativen Parameter sich nicht signifikant unterscheiden, diese möglicherweise kleine Unterschiede aufweisen, die sich in Kombination addieren ("ad-up" Effekt) wurde ein Score aus "upslope", maximaler Signalintensität und Zeit bis zum Erreichen von 50% der maximalen Signalintensität gebildet. Auch dabei kam es nicht zu einem signifikanten Unterschied, so dass es bei den einzelnen Parametern nicht zu einem "add-up"-Effekt kommt.

Die Kontrastmittelkinetik kann auch dadurch verändert sein, dass der KM-Bolus ausschließlich über den Bypass, bei verschlossener nativen Koronarie, oder sowohl über den Bypass und über die Koronarie (bei Stenose) zum Versorgungsgebiet transportiert wird. Diesbezüglich haben wir eine separate Analyse durchgeführt. Bei verschlossenem nativem Gefäß kann es durchaus zu einer geringen, aber signifikanten Verzögerung in der Kontrastmittelanflutung kommen. Somit kann die Perfusionsauswertung bei unbekanntem Koronar- und Bypassstatus erschwert sein, insbesondere, wenn die nativen Gefäße verschlossen sind.

Zusammenfassend kann aus der Studie geschlossen werden, dass es beim Vergleich von semiquantitativen Parametern zu einer geringen, aber signifikanten Verzögerung der Kontrastmittelanflutung in Gebieten mit Bypassversorgung im Vergleich zu nativen Koronarien kommen kann, insbesondere in Gebieten die von einem LIMA-Bypass versorgt werden und insbesondere wenn die native LAD verschlossen ist. Jedoch sind weder maximale Signalintensität und "upslope" verändert und es existiert kein "add-up"-Effekt der verschiedenen Parameter. Somit scheint keine methodenbedingte Limitation für die Adenosin Stress-Perfusion bei Patienten nach Bypass-OP existent.

Nach Etablierung der Grundlage für die Machbarkeit der Adenosinperfusion bei Patienten nach Bypass-OP, sollte dieses Verfahren nun prospektive zur Evaluierung der diagnostischen Genauigkeit im Vergleich zur Koronarangiographie untersucht werden. Wir konnten zeigen, dass die diagnostische Genauigkeit zur Erkennung von Bypassstenosen oder Progression der KHE in den nativen Koronarien gut ist. Die Lokalisation von Stenosen wurde mit guter Sensitivität und hervorragender Spezifität, unabhängig ob es sich um einen Bypass oder ein natives Koronargefäß handelte identifiziert. Die Prävalenz von Patienten mit funktionellen Eingefäßerkrankungen betrug 69%, die von Patienten mit vorbestehendem Myokardinfarkt 63%. Dies entspricht einem Patientengut, welches insbesondere von einem bildgebenden Ischämietest profitiert, da die Ergometrie nur sehr eingeschränkte diagnostische Aussagekraft

hat⁵⁸. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein von Kollateralen zu einem stenosierten Gefäß oder Bypass die diagnostische Genauigkeit nicht beeinflusst. Patienten mit funktioneller Mehrgefäßerkrankung wurden zu 76% als solche identifiziert, wobei kein Patient mit funktioneller Mehrgefäßerkrankung einen unauffälligen Befund hatte. Dies ist insofern von Bedeutung, da das Ausmaß von Ischämie eine prognostische Bedeutung hat⁵⁹.

In Regionen mit transmuralen Infarkt ist die Ischämiediagnostik unmöglich, da der myokardiale Fluss unabhängig von epikardialen Stenosen verringert ist^{60, 61}. Aus diesem Grund wurden 7 Patienten mit einem das gesamte Gefäßgebiet einbeziehenden transmuralen Myokardinfarkt und bestehender Gefäß- bzw. Bypassstenose als richtig negativ gewertet, da die Revaskularisation von transmuralen Infarktgebieten keinen medizinischen Vorteil bietet^{62, 63}. Zwei dieser Patienten beschrieben allerdings typische pectanginösen Beschwerden, so dass das Bestehen von kleinen periinfarziellen Ischämiegebieten, zu klein für die bereits gute räumliche Auflösung der MRT nicht auszuschließen ist. In Gebieten mit einem Myokardinfarkt kleiner als das Gefäßgebiet war die diagnostische Genauigkeit gut, so dass wir daraus folgerten, dass die Adenosin-Perfusion bei Patienten mit vorangegangenen Infarkt realisierbar ist (Abb. 16). Trotzdem ist die Entwicklung von höher aufgelösten Perfusionssequenzen insbesondere bei dieser Fragestellung von Bedeutung^{64 65}.

Bei Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung erhöht die Anwendung von LGE die Sensitivität³⁰. Diese Vorgehensweise trifft für Patienten mit bekannter KHE nicht zu, da alleinig die Frage nach Ischämie im Vordergrund steht. Unsere Ergebnisse (Sensitivität von 77%, Spezifität von 90%) sind mit bereits publizierten Daten mit Sensitivitäten von 84% bis 93% und Spezifitäten von 58% bis 85% vergleichbar^{28, 51, 52, 66, 67}. Bei dem Vergleich mit Patienten ohne Bypass-OP, die mit der identischen Methode in unserer Institution untersucht wurden, ist die diagnostische Genauigkeit jedoch leicht verringert⁵⁷. Mögliche Erklärungen sind ein höherer Anteil an Eingefäßerkrankungen, die z.T. "nur" Seitenäste betreffen. Zusätzlich ist die funktionelle Relevanz von Bypässen häufig schwierig zu bestimmen, da diese nicht nur vom Grad der Stenose, sondern auch von der Relation des Bypassdurchmessers zu dem angeschlossenen Gefäß abhängt⁶⁸. Des Weiteren waren 64% aller falsch negativen Befunde im Gebiet des Ramus circumflexus lokalisiert, ein Phänomen, das auch andere Gruppen bereits beobachten konnten⁶⁹.

Wie bereits in der Arbeit über die semiquantitativen Parametern herausgearbeitet werden konnte, dass die verlängerte Wegstrecke des Kontrastbolus über die Bypässe nicht zu einer klinisch relevanten Verzögerung der myokardialen KM-Anreicherung führt, zeigt nun auch die klinische Anwendung, dass es nicht zu einer Vielzahl von falsch positiven Befunden kommt. Die Studie konnte somit erstmals nachweisen, dass bei Patienten nach Bypass-OP die klinische MR Adenosin-Perfusion praktikabel ist.

4. Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomographie hat sich als bildgebendes Verfahren für die Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen etabliert. Ein entscheidender Vorteil des Verfahrens bei der Untersuchung der koronaren Herzerkrankung liegt unter anderem in der Darstellbarkeit eines Myokardinfarktes oder myokardialen Narbe in hoher räumlicher Auflösung, wodurch sowohl die Größe, als auch die Transmuralität des Infarktes quantifiziert werden können. Die Kontrastmittelanreicherung („Late Gadolinium Enhancement“) nach Gabe eines extrazellulärem Kontrastmittels stellt sich als erhöhte Signalintensität dar, dient als Marker eines myokardialen Infarktes (Nekrose, Narbe) und konnte im Vergleich zur Histopathologie im Tiermodell verifiziert werden. Klinisch zeigt die transmurale Ausbreitung des Infarktes eine gute Korrelation zur der kontraktile Erholung in diesem Gebiet nach akuten Myokardinfarkt oder bei der chronisch ischämischen Kardiomyopathie nach Revaskularisation. Für den Mechanismus der Kontrastmittelanreicherung im Myokardinfarkt wurden zwei mögliche Theorien postuliert. Erstens die Vergrößerung des Kontrastmittelverteilungsvolumens durch Untergang von zellulären Strukturen und zweitens eine verzögerte Ein- und Auswaschkinetik des Kontrastmittels im infarzierten Gewebe.

Wir konnten erstmalig bei Patienten nachweisen, dass sowohl im akuten, als auch chronischen Myokardinfarkt das vergrößerte Verteilungsvolumen des Kontrastmittels im Infarkt im Vergleich zum „gesunden“ Myokard der Hauptmechanismus des „Late Gadolinium Enhancement“ darstellt. Allerdings besteht im Infarktgebiet zusätzlich eine verzögerte Ein- und Auswaschkinetik des Kontrastmittels. Dieser Mechanismus trägt zum Effekt der Bildakquisitionstechnik, insbesondere zu einem späteren Zeitpunkt mit bei, da das Kontrastmittel im Vergleich zum Blut und gesundem Myokard langsamer aus dem Infarktgebiet ausgewaschen wird. Dieses Phänomen ist allerdings auch dafür verantwortlich, dass eine genaue Erkennung von kleinen subendokardialen Infarkten ggf. schwierig sein kann, da die T1-Relaxationszeiten, die für das Signal bei T1-gewichteten Aufnahmen verantwortlich sind zu bestimmten Zeiten (ca. 10-15 Minuten) nach KM-Gabe im Infarkt und Blut identisch sind und somit kein adäquater Signalintensitätsunterschied erzeugt werden kann. Allerdings kann durch eine spätere Bildakquisition ein Kontrast erneut hergestellt werden. Dies ist auch bis 50

Minuten nach Kontrastmittelgabe gut möglich, so dass in der klinischen Anwendung ein großes Zeitfenster zwischen Kontrastmittelgabe und Bildakquisition besteht. Durch Quantifizierung des myokardialen Blutsflusses bei Patienten mit chronischem Infarkt konnten wir erstmals zeigen, dass die veränderte Kontrastmittelkinetik im Wesentlichen eine Funktion des signifikant reduzierten myokardialen Flusses im Infarktgebiet darstellt. Wie erwartet, wird das Kontrastmittel, welches frei diffusionsfähig ist, nicht im infarzierten Gewebe gebunden.

Nach Etablierung des morphologischen Korrelats - vergrößertes Verteilungsvolumen - des LGE im Menschen verglichen wir die MR-Technik mit den metabolischen Informationen aus der Positronenemissionstomographie. Bei Patienten mit chronisch ischämischer Kardiomyopathie zeigte sich eine gute Übereinstimmung beider Methoden. Auf Grund der hohen räumlichen Auflösung, sind kleinere subendokardiale Infarkte sogar mit einer höheren Sensitivität darstellbar. Somit können über die MRT Rückschlüsse auf den metabolischen Zustand gezogen werden. Klinisch ist die kardiale MRT der PET bei der Infarkt- und Vitalitätsdiagnostik ebenbürtig, wenn nicht auf Grund der höheren Auflösung überlegen.

Neben der Erfassung von stattgehabten Myokardinfarkten ist die Ischämiediagnostik mit der Frage nach hämodynamisch relevanten Koronarstenosen von Bedeutung. Insbesondere bei Patienten nach Bypassoperation ist die Klinik (Angina pectoris) oft nicht wegweisend und die Ergometrie als nicht-invasiver Test sehr ungenau. Die MR-Adenosinperfusion hat sich bei Patienten mit Verdacht auf, oder bekannter koronaren Herzerkrankung als valider Test etabliert. Patienten nach Bypass-OP stellen ein besonderes Krankengut dar. Zum einen hatten diese Patienten häufiger einen oder mehrere Herzinfarkte und die myokardiale Durchblutung ist auf Grund von ev. bestehenden Gefäßverschlüssen komplexer. Zum zweiten besteht ein mögliches methodisches Problem, da bei der Perfusionsmessung ein Kontrastmittelbolus durch das Myokard bildlich verfolgt wird. Ist nun die Strecke zum Myokard über einen Bypass länger als durch eine native Koronararterie und führte das zu einer verspäteten Kontrastmittelanreicherung, könnte dies als Perfusionsdefekt fehlinterpretiert werden. Unter Zuhilfenahme von semiquantitativen Perfusionsparametern, z.B. maximal erreichte Signalintensität, Steilheit der Signalintensitätskurven („upslope“) und Zeit bis zur Erreichung der maximalen Signalintensität konnten wir nachweisen, dass es in Segmenten, die von Bypässen versorgt werden im Vergleich zu Segmenten mit nativ koronarer Versorgung zu keiner

systematischen Reduzierung der Anflutungsgeschwindigkeit oder Konzentration des Kontrastmittelbolus kommt. Allerdings ist die Kontrastmittelanflutung in diesen Segmenten leicht verzögert, umgerechnet auf die zeitliche Auflösung von einem Herzschlag um ein Bild. Diese Verzögerung führt jedoch nicht zu einer Fehlinterpretation der Perfusionsuntersuchung, so dass mit dieser Untersuchung die methodische Machbarkeit der Adenosinperfusion bei Patienten nach Bypass-OP etabliert werden konnte. In einem weiteren Schritt wurde die Adenosinperfusion auf dessen klinische Genauigkeit prospektiv im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie überprüft. Die Sensitivität betrug 77%, die Spezifität 90%. Diese Ergebnisse bestätigen nochmals die methodische Machbarkeit dieses Verfahrens, da bei der hohen Spezifität keine falsch positiven Befunde als methodischer Fehler vorkamen. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass das Vorhandensein von Myokardinfarkten nicht zu einer Verminderung der diagnostischen Genauigkeit führte und dass die prognostisch ungünstigen funktionelle Mehrgefäßerkrankung bei keinem Patienten übersehen wurde. Da die Adenosinperfusion in vielen Zentren auch bei Patienten nach Bypass-OP angewendet wird, konnten unsere Untersuchungen erstmals bestätigen, dass bei diesem Patientengut keine methodischen Bedenken bestehen.

5. Literatur

1. S. Achenbach, J. Barkhausen, M. Beer, P. Beerbaum, T. Dill, J. Eichhorn, S. Fratz, M. Gutberlet, M. Hoffmann, A. Huber, P. Hunold, C. Klein, G. Krombach, K.-F. Kreitner, T. Kühne, J. Lotz, D. Maintz, H. Marholdt, N. Merkle, D. Messroghli, S. Miller, I. Paetsch, P. Radke, H. Steen, H. Thiele, S. Sarikouch, Fischbach R. Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie. *Der Kardiologe* 2012(2):105-125.
2. Eichstaedt HW, Felix R, Dougherty FC, Langer M, Rutsch W, Schmutzler H. Magnetic resonance imaging (MRI) in different stages of myocardial infarction using the contrast agent gadolinium-DTPA. *Clinical Cardiology*. 1986 Nov 1986;9(11):527-535.
3. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An Improved MR Imaging Technique for the Visualization of Myocardial Infarction. *Radiology*. 2001;218(1):215-223.
4. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ, Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
5. 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(9355):374-379.
6. Hillenbrand HB, Sandstede J, Lipke C, Kostler H, Pabst T, Werner E, Ertl G, Hahn D, Bauer WR. Detection of myocardial viability in acute infarction using contrast-enhanced (1)H magnetic resonance imaging. *Magma (New York, N.Y.* Nov 2003;16(3):129-134.
7. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-1453.
8. Beek AM, Kuhl HP, Bondarenko O, Twisk JW, Hofman MB, van Dockum WG, Visser CA, van Rossum AC. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. Sep 3 2003;42(5):895-901.
9. Bogaert J, Maes A, Van de Werf F, Bosmans H, Herregods MC, Nuyts J, Desmet W, Mortelmans L, Marchal G, Rademakers FE. Functional recovery of subepicardial myocardial tissue in transmural myocardial infarction after successful reperfusion: an important contribution to the improvement of regional and global left ventricular function. *Circulation*. 1999;99(1):36-43.
10. Gerber BL, Rochitte CE, Melin JA, McVeigh ER, Bluemke DA, Wu KC, Becker LC, Lima JA. Microvascular obstruction and left ventricular remodeling early after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101(23):2734-2741.
11. Roes SD, Kelle S, Kaandorp TA, Kokocinski T, Poldermans D, Lamb HJ, Boersma E, van der Wall EE, Fleck E, de Roos A, Nagel E, Bax JJ. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and

volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.* Sep 15 2007;100(6):930-936.

12. Eitel I, Desch S, Fuernau G, Hildebrand L, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* Jun 1 2010;55(22):2470-2479.
13. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, Davis RB. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation.* Jun 13 2006;113(23):2733-2743.
14. Arheden H, Saeed M, Higgins CB, Gao DW, Bremerich J, Wyttenbach R, Dae MW, Wendland MF. Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR imaging to quantify myocardial infarction: comparison with 99mTc-DTPA autoradiography in rats. *Radiology.* 1999;211(3):698-708.
15. Flacke SJ, Fischer SE, Lorenz CH. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction. *Radiology.* 2001;218(3):703-710.
16. Pereira RS, Prato FS, Sykes J, Wisenberg G. Assessment of myocardial viability using MRI during a constant infusion of Gd-DTPA: further studies at early and late periods of reperfusion. *Magn Reson Med.* 1999;42(1):60-68.
17. Saeed M, Higgins CB, Geschwind JF, Wendland MF. T1-relaxation kinetics of extracellular, intracellular and intravascular MR contrast agents in normal and acutely reperfused infarcted myocardium using echo-planar MR imaging. *Eur Radiol.* 2000;10(2):310-318.
18. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation.* 1996;94(12):3318-3326.
19. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, Schelbert H. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med.* 1986;314(14):884-888.
20. Beanlands RS, Ruddy TD, deKemp RA, Iwanochko RM, Coates G, Freeman M, Nahmias C, Hendry P, Burns RJ, Lamy A, Mickleborough L, Kostuk W, Fallen E, Nichol G. Positron emission tomography and recovery following revascularization (PARR-1): the importance of scar and the development of a prediction rule for the degree of recovery of left ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* Nov 20 2002;40(10):1735-1743.
21. Di Carli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody FV, Brunken RC, Czernin J, Rokhsar S, Stevenson LW, Laks H, et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 1994;73(8):527-533.
22. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreyse S, Fleck E. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography [see comments]. *Circulation.* 1999 Feb 16 1999;99(6):763-770.
23. Wahl A, Paetsch I, Roethemeyer S, Klein C, Fleck E, Nagel E. High-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular MR imaging after coronary revascularization in patients with wall motion abnormalities at rest. *Radiology.* Oct 2004;233(1):210-216.

24. Baer FM, Voth E, Theissen P, Schicha H, Sechtem U. Gradient-echo magnetic resonance imaging during incremental dobutamine infusion for the localization of coronary artery stenoses. *European Heart Journal*. 1994 Feb 1994;15(2):218-225.
25. 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*. Mar 28 2000;101(12):1379-1383.
26. Ibrahim T, Nekolla SG, Schreiber K, Odaka K, Volz S, Mehilli J, Guthlin M, Delius W, Schwaiger M. Assessment of coronary flow reserve: comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(5):864-870.
27. 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*. Jul 29 2003;108(4):432-437.
28. Schwitter J, Wacker C, van Rossum A, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, T. D, Larsson H, Flamm S, MARquardt M, Johansson L. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Haert J*. 2008;29(4):480-489.
29. Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Medical Physics*. 1998 Jan 1998;25(1):73-84.
30. Klem I, Heitner JF, Shah DJ, Sketch MH, Jr., Behar V, Weinsaft J, Cawley P, Parker M, Elliott M, Judd RM, Kim RJ. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol*. Apr 18 2006;47(8):1630-1638.
31. Hamon M, Fau G, Nee G, Ehtisham J, Morello R, Hamon M. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12(1):29.
32. Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation*. 2001;104(10):1101-1107.
33. Tweedle MF, Wedeking P, Telser J, Sotak CH, Chang CA, Kumar K, Wan X, Eaton SM. Dependence of MR signal intensity on Gd tissue concentration over a broad dose range. *Magn Reson Med*. Dec 1991;22(2):191-194; discussion 195-196.
34. Donahue KM, Burstein D, Manning WJ, Gray ML. Studies of Gd-DTPA relaxivity and proton exchange rates in tissue. *Magn Reson Med*. 1994;32(1):66-76.
35. Thornhill RE, Prato FS, Wisenberg G, Moran GR, Sykes J. Determining the extent to which delayed-enhancement images reflect the partition-coefficient of Gd-DTPA in canine studies of reperfused and unperfused myocardial infarction. *Magn Reson Med*. Nov 2004;52(5):1069-1079.
36. Tong CY, Prato FS, Wisenberg G, Lee TY, Carroll E, Sandler D, Wills J, Drost D. Measurement of the extraction efficiency and distribution volume for Gd-DTPA in normal and diseased canine myocardium. *Magn Reson Med*. 1993;30(3):337-346.

37. Pereira RS, Prato FS, Wisenberg G, Sykes J. The determination of myocardial viability using Gd-DTPA in a canine model of acute myocardial ischemia and reperfusion. *Magn Reson Med.* 1996;36(5):684-693.
38. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation.* Jan 15 2002;105(2):224-229.
39. Saeed M, Wendland MF, Watzinger N, Akbari H, Higgins CB. MR contrast media for myocardial viability, microvascular integrity and perfusion. *Eur J Radiol.* 2000;34(3):179-195.
40. Bekkers SC, Yazdani SK, Virmani R, Waltenberger J. Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis. *J Am Coll Cardiol.* Apr 20;55(16):1649-1660.
41. Arheden H, Saeed M, Higgins CB, Gao DW, Ursell PC, Bremerich J, Wyttenbach R, Dae MW, Wendland MF. Reperfused rat myocardium subjected to various durations of ischemia: estimation of the distribution volume of contrast material with echo-planar MR imaging. *Radiology.* 2000;215(2):520-528.
42. Kwong RY, Sattar H, Wu H, Vorobiof G, Gandla V, Steel K, Siu S, Brown KA. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation.* Sep 2 2008;118(10):1011-1020.
43. Bello D, Fieno DS, Kim RJ, Pereles FS, Passman R, Song G, Kadish AH, Goldberger JJ. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* Apr 5 2005;45(7):1104-1108.
44. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, Gerstenblith G, Weiss RG, Marban E, Tomaselli GF, Lima JA, Wu KC. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* Apr 17 2007;115(15):2006-2014.
45. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, Di Carli MF, Reynolds HG, Stevenson WG, Kwong RY. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation.* Jul 4 2006;114(1):32-39.
46. Wijns W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating myocardium. *N Engl J Med.* 1998;339(3):173-181.
47. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, Brunken RC, Laks H, Phelps ME, Maddahi J. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 1995;92(12):3436-3444.
48. Haas F, Haehnel CJ, Picker W, Nekolla S, Martinoff S, Meisner H, Schwaiger M. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(7):1693-1700.
49. Eitzman D, al-Aouar Z, Kanter HL, vom Dahl J, Kirsh M, Deeb GM, Schwaiger M. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(3):559-565.

50. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(7):1151-1158.
51. Wolff SD, Schwitter J, Coulden R, Friedrich MG, Bluemke DA, Biederman RW, Martin ET, Lansky AJ, Kashanian F, Foo TK, Licato PE, Comeau CR. Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter dose-ranging study. *Circulation.* Aug 10 2004;110(6):732-737.
52. Giang TH, Nanz D, Coulden R, Friedrich M, Graves M, Al-Saadi N, Luscher TF, von Schulthess GK, Schwitter J. Detection of coronary artery disease by magnetic resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium doses: first European multi-centre experience. *Eur Heart J.* Sep 2004;25(18):1657-1665.
53. Plein S, Radjenovic A, Ridgway JP, Barmby D, Greenwood JP, Ball SG, Sivananthan MU. Coronary artery disease: myocardial perfusion MR imaging with sensitivity encoding versus conventional angiography. *Radiology.* May 2005;235(2):423-430.
54. 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]. *Zeitschrift fur Kardiologie.* Nov 2001;90(11):824-834.
55. Hunold P, Massoudy P, Boehm C, Schlosser T, Nassenstein K, Knipp S, Eggebrecht H, Thielmann M, Erbel R, Jakob H, Barkhausen J. Contrast-enhanced cardiac MRI before coronary artery bypass surgery: impact of myocardial scar extent on bypass flow. *European radiology.* Dec 2008;18(12):2756-2764.
56. Wilson RF, White CW. Does coronary artery bypass surgery restore normal maximal coronary flow reserve? The effect of diffuse atherosclerosis and focal obstructive lesions. *Circulation.* Sep 1987;76(3):563-571.
57. Klein C, Gebker R, Kokocinski T, Dreysse S, Schnackenburg B, Fleck E, Nagel E. Combined magnetic resonance coronary artery imaging, myocardial perfusion and late gadolinium enhancement in patients with suspected coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10(1):45.
58. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* Jan 1 2003;41(1):159-168.
59. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* Mar 11 2008;117(10):1283-1291.
60. Marzullo P, Parodi O, Sambuceti G, Giorgetti A, Picano E, Gimelli A, Salvadori P, L'Abbate A. Residual coronary reserve identifies segmental viability in patients with wall motion abnormalities. *J Am Coll Cardiol.* Aug 1995;26(2):342-350.

61. Klein C, Nekolla SG, Balbach T, Schnackenburg B, Nagel E, Fleck E, Schwaiger M. The influence of myocardial blood flow and volume of distribution on late Gd-DTPA kinetics in ischemic heart failure. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20(4):588-593.
62. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. Dec 7 2006;355(23):2395-2407.
63. Baks T, van Geuns RJ, Duncker DJ, Cademartiri F, Mollet NR, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ. Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation for chronic total coronary occlusions. *J Am Coll Cardiol*. Feb 21 2006;47(4):721-725.
64. Manka R, Vitanis V, Boesiger P, Flammer AJ, Plein S, Kozerke S. Clinical feasibility of accelerated, high spatial resolution myocardial perfusion imaging. *Jacc*. Jul;3(7):710-717.
65. Plein S, Kozerke S, Suerder D, Luescher TF, Greenwood JP, Boesiger P, Schwitter J. High spatial resolution myocardial perfusion cardiac magnetic resonance for the detection of coronary artery disease. *Eur Heart J*. Sep 2008;29(17):2148-2155.
66. Paetsch I, Foll D, Langreck H, Herkommer B, Klein C, Schalla S, Fleck E, Nagel E. Myocardial perfusion imaging using OMNISCAN: a dose finding study for visual assessment of stress-induced regional perfusion abnormalities. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(4):803-809.
67. 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*. Oct 2003;229(1):209-216.
68. Cipriano PR, Sacks AH, Reitz BA. The effect of stenosis of bypass grafts on coronary blood flow. A mechanical model study. *Circulation*. Jul 1980;62(1):61-66.
69. Sakuma H, Suzawa N, Ichikawa Y, Makino K, Hirano T, Kitagawa K, Takeda K. Diagnostic accuracy of stress first-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MRI compared with stress myocardial perfusion scintigraphy. *Ajr*. Jul 2005;185(1):95-102.

6. Danksagung

Herrn Professor Eckart Fleck bin ich zu Dank verpflichtet für die Möglichkeit am Deutschen Herzzentrum Berlin an seiner Klinik für Innere Medizin / Kardiologie klinisch-invasiv wie auch wissenschaftlich zu arbeiten. Ihm verdanke ich den Rahmen zum klinischen Vergleich eines neuen bildgebenden Verfahrens mit der invasiven Diagnostik sowie die Initiierung und praktische Unterstützung für die Umsetzung der Studien im klinischen Alltag.

Herrn Professor Markus Schwaiger gilt mein Dank für ein lehrreiches und schönes Jahr in meiner alten Heimat München. Sein wissenschaftlichen Denken und seine Fähigkeit die Daten pragmatisch, als auch vorbehaltlos zu sehen trugen wesentlich zu meiner wissenschaftlichen Ausbildung bei und vermittelten den Spaß an der Arbeit.

Herrn Professor Eike Nagel danke ich für seine Freundschaft und die fortwährende Betreuung der Projekte, wie auch für die Technik des publizistischen Stils "einfacher ist besser", so dass mir ein unnötiges "Verzetteln" häufig erspart blieb.

Ein herzlichen Dank den kardiologischen Kollegen des Deutschen Herzzentrums Berlin, die trotz der Herausforderung des klinisch straff organisierten Alltags die häufig zusätzlichen Untersuchungen und damit verbundenen Unannehmlichkeit ertrugen.

Herrn Doktor Bernhard Schnackenburg, der in unermüdlicher Geduld die Physik naturwissenschaftlichen "Ignoranten" erläutert und Sequenzen programmierte. Als Ansprechspartner immer parat. Herzlichen Dank.

Ein besonderer Dank gilt den Kollegen und MRTAs im MR, die die Untersuchungen mit unermüdlicher Akribie durchführten. Ohne diese Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meiner Familie mein inniger Dank für alle Unterstützung und Langmut in der wissenschaftlichen und habilitatorischen Schaffensphase. Meiner Frau, Dr. med. Patricia Hänel, ein besonderes Dankeschön für die von ihr geopfert Lebenszeit, wenn ich mal wieder nicht konnte. Meinen Söhnen, Onno und Liam, Dank für temporär-tolerierte väterliche Abwesenheit und die süßeste Ablenkung von der Arbeit.

Meinen Eltern, Prof. Dr. med. Ulrich und Ellen Klein, mein herzlichstes Dankeschön für Ihre Begleitung und Unterstützung über all die Jahre.

Allen guten Freunden schließlich ohne deren freundschaftliche Erinnerung, dass da draußen auch noch ein Leben tobt und es nicht müde wurden sich auch nach längerer Funkstille wieder zu melden, mein anerkennendes Dankeschön.

7. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig von mir ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 27. September 2012

Dr. med. Christoph Klein