

Aus der Klinik für Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich von Compressed Sensing-basierter und  
konventioneller MRT-Perfusionssequenzen hinsichtlich der  
Beurteilbarkeit myokardialer Ischämien in der kardialen  
Magnetresonanztomographie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Arthur Stötzner

aus Schmölln

Datum der Promotion: 04.03.2022



Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

**Publikation 1:** Fabian Mühlberg, Arthur Stötzner, Christoph Forman, Michaela Schmidt, Leili Riazy, Matthias Dieringer, Rob van der Geest, Carsten Schwenke, Jeanette Schulz-Menger. Comparability of compressed sensing-based gradient echo perfusion sequence SPARSE and conventional gradient echo sequence in assessment of myocardial ischemia. Eur J Radiol. 2020 Oct;131:109213. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109213. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32846332.

**Publikation 2:** Arthur Stötzner, Fabian Mühlberg, Michaela Schmidt, Christoph Forman, Rob van der Geest, Matthias Dieringer, André Rudolph, Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Jeanette Schulz-Menger; „Compressed sensing-based gradient echo perfusion sequence SPARSE is non-inferior to conventional gradient echo sequence in assessment of myocardial ischemia“; Poster beim EuroCMR Kongress der European Society of Cardiology (ESC) in Prag, Tschechische Republik; 2017

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
Abstract	8
Abstrakt	10
1. Einleitung	12
1.1 Koronare Herzkrankheit	12
1.1.1 Epidemiologie und gesellschaftliche Relevanz	12
1.1.2 Pathogenese der KHK	12
1.2 Diagnostik der KHK	14
1.2.1 Basisdiagnostik	14
1.2.2 Nicht-invasive, diagnostische Verfahren	16
1.2.3 Invasive, diagnostische Verfahren	21
1.3 Perfusionsdiagnostik mittels kardialer Magnetresonanztomographie	22
1.4 Magnetresonanztomographie und Compressed Sensing	24
1.4.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie und der Perfusions-MRT	24
1.4.2 Grundlagen von Compressed Sensing	26
1.4.3 CS in der Magnetresonanztomographie	27
1.4.4 Perfusionsdiagnostik mittels CS-basierter MRT-Sequenz	30
1.5 Thesen	30
2. Methodik	32
2.1 Studienplanung	32
2.2 Selektion der Studienteilnehmer*innen	32
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	32
2.2.2 Rekrutierung und Aufklärung	33
2.3 Ablauf der magnetresonanztomographischen Untersuchungen	33
2.3.1 Vorbereitung der Studienteilnehmer*innen zur MRT-Untersuchung	33

2.3.2	Protokoll der MRT-Sequenzen _____	34
2.3.3	Stressmedikament und Kontrastmittel _____	36
2.4	Ablauf der Koronarangiographie _____	37
2.4.1	Vor- und Nachbereitung der Patient*innen zur ICA _____	37
2.4.2	Ablauf der ICA und visuelle Beurteilung der Koronararterien _____	38
2.4.3	Die FFR-Messung _____	38
2.5	Auswertung der MRT-Untersuchungen _____	39
2.5.1	Beurteilung der Bildqualität und des Artefaktvorkommens der Perfusionssequenzen _____	40
2.5.2	Auswertung der linksventrikulären Morphologie und Funktion _____	41
2.5.3	Visuelle Beurteilung der myokardialen Perfusion _____	42
2.5.4	Visuelle Beurteilung der myokardialen Vitalität _____	45
2.5.5	Berechnung von Signal-to-Noise-Ratio und Contrast-to-Noise-Ratio _____	46
2.5.6	Semiquantitative Bestimmung der myokardialen Perfusionsreserve _____	47
2.5.6.1	MPR-Berechnung mittels upslope-Methode _____	49
2.5.6.2	MPR-Berechnung basierend auf dem Fermi deconvolution model _____	51
2.6	Statistische Auswertung _____	53
3.	Ergebnisse _____	55
3.1	Screening und Studienablauf _____	55
3.2	Studienpopulation und Ausschluss von Proband*innen _____	57
3.3	Morphologie und Funktion des LV und Vergleichbarkeit der Untersuchungsgänge _	59
3.4	Bildqualität und Artefaktvorkommen in den Perfusionssequenzen _____	60
3.4.1	Subjektive Bewertung der Bildqualität _____	60
3.4.2	Artefakhäufigkeit _____	61
3.4.3	Signal-to-Noise-Ratio und Contrast-to-Noise-Ratio _____	63
3.5	Myokardiale Vitalitätsbeurteilung _____	63
3.6	Visuelle Perfusionsanalyse _____	64
3.7	Semiquantitative MPR-Wertberechnung im Vergleich _____	68
3.7.1	MPR-Analyse mittels Upslope-Methode _____	68

3.7.2	MPR-Analyse mittels Fermi deconvolution-Methode _____	69
3.7.3	Interobserverreliabilität der semiquantitativen Analyse _____	70
4.	Diskussion _____	72
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse _____	72
4.2	Diskussion der Ergebnisse _____	73
4.2.1	Compressed Sensing in der kardialen MRT und Perfusions-MRT _____	73
4.2.2	Vergleichsweise geringeres Artefaktaufkommen in der SPARSE-Sequenz _____	74
4.2.3	Gesteigerte SNR und CNR in der SPARSE-Sequenz _____	75
4.2.4	Nichtunterlegenheit der SPARSE-Sequenz in der visuellen Beurteilung von PD _____	76
4.2.5	Semiquantitative Analyse der myokardialen Perfusion _____	76
4.2.6	Interobserverreliabilität _____	77
4.3	Limitationen _____	78
4.3.1	Single-Center-Studienaufbau und Sequenztyp _____	78
4.3.2	Zeitintervalle zwischen den Untersuchungen _____	79
4.3.3	Heterogene Ausgangsbefunde und natürliche Variabilität der Koronaranatomie _____	79
4.4	Perspektiven der MRT-Perfusionsdiagnostik _____	80
4.4.1	Neue Wege in der klinischen Anwendung _____	80
4.4.2	Neue Möglichkeiten durch die Anwendung Compressed Sensing-basierter Sequenzen _____	82
4.5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung _____	83
	Literaturverzeichnis _____	84
	Eidesstattliche Versicherung _____	93
	Anteilsklärung _____	95
	Lebenslauf _____	97
	Publikationsliste _____	98
	Danksagung _____	99

## Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1 Vortestwahrscheinlichkeiten für Patient*innen mit klinischem Verdacht auf KHK nach Juarez-Orozco et al.[15].....	15
Abb. 1 Ischämiekaskade nach Nesto & Kowalchuck mit Zuordnung der Methoden zur KHK-Diagnostik[17] .....	18
Abb. 2 Iterative Rekonstruktion der MRT-Bilder bei CS-basierten Sequenzen nach Blasche et al. "Compressed Sensing - The Flowchart"[45], mit freundlicher Genehmigung von Siemens Healthineers.....	29
Tabelle 2 Sequenzparameter der Perfusionssequenzen (TurboFLASH und SPARSE) und der LGE-Sequenz (FLASH-PSIR); .....	34
Abb. 3 Sequenzprotokoll der MRT-Untersuchungen der Routine- und der Studienuntersuchung.....	35
Abb. 4 Schematische Darstellung der FFR-Messung nach Pijls et al. [56].....	39
Abb. 5 Beispielabbildung zur Konturierung der myokardialen Grenzen für die biplane Berechnung .....	41
Abb. 6 AHA-Segment-Modell der myokardialen Zuordnung der Koronararterien nach Cerqueira et al.[60] .....	42
Abb. 7 Darstellung einer Perfusionsuntersuchung anhand der SI-Kurven und der MRT-Bilder im zeitlichen Verlauf .....	44
Abb. 8 Prinzip der Bestimmung von SNR <sub>pre</sub> , SNR <sub>peak</sub> und CNR anhand der Signalintensität-Zeit-Kurve einer Perfusionsuntersuchung .....	47
Abb. 9 Prinzip der Konturierung und Segmentierung nach AHA-Modell.....	48
Abb. 10 Signalintensitäts-Zeit-Kurven von einem ischämischen und einem nicht-ischämischen Myokardsegmenten und dem Bloodpool zur Veranschaulichung des Upslope-Modells.....	50
Abb. 11 Signalintensitäts-Kurven von einem ischämischen und einem nicht-ischämischen Myokardsegmenten und dem Bloodpool zur Veranschaulichung des Fermi deconvolution-Modells.....	52
Abb. 12 Ablauf des Studienscreenings.....	56
Abb. 13 Untersuchungsabfolge .....	57
Tabelle 3 Charakteristika der Studienpopulation (n=26).....	58

Tabelle 4 Übersicht zum Ausschluss auf Patienten- und Segmentebene .....	58
Tabelle 5 Gegenüberstellung der morphologischen und funktionellen Parameter beider zu vergleichender MRT-Untersuchungsgänge .....	59
Tabelle 6 Blutdruckwerte und Herzfrequenzen während der MRT-Untersuchungen.....	60
Abb. 14 Bewertung der Bildqualität im Vergleich von TFL und SPARSE .....	60
Abb. 15 Häufigkeit von DRA im Vergleich von TFL und SPARSE.....	61
Abb. 17 Segmentale Verteilung aller weiteren Artefakte (z.B. Faltungs- und Metallartefakte) im Vergleich TFL vs. SPARSE.....	62
Tabelle 7 Gegenüberstellung der SNR- und CNR-Werte der zu vergleichenden Perfusionssequenzen .....	63
Abb. 18 Myokardiale Vitalitätsbeurteilung anhand von LGE-Aufnahmen mittels der PSIR-Sequenz .....	64
Tabelle 8 Ergebnisse der visuellen Bewertung auf Patientenebene.....	65
Abb. 19 Beispielbilder einer Perfusionsuntersuchung mit ischämischem Areal.....	66
Tabelle 9 Übersicht zur Ausdehnung der Perfusionsdefizite bei TFL und SP im Vergleich .....	66
Tabelle 10 Kreuztabelle zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität der TurboFLASH auf Segmentebene .....	67
Tabelle 11 Kreuztabelle zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität der SPARSE auf Segmentebene. ....	67
Tabelle 12 Fleiss' Kappa Interobserverreliabilitätswerte der visuellen Perfusionsanalyse .....	68
Abb. 20 MPR-Upslope im Vergleich zwischen TFL- und SPARSE-Sequenz .....	69
Abb. 21 MPR-Fermi deconvolution im Vergleich zwischen TFL- und SPARSE-Sequenz .....	70
Tabelle 13 Intraklassenkorrelationskoeffizienten beider Sequenzen und Methoden im Vergleich.....	71



## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AHA-Modell	Modell zur Einteilung von myokardialen Schnittebenen (AHA – American Heart Association)
AP	Angina pectoris
bSSFP	balanced Steady State Free Precession
CNR	Contrast-to-Noise-Ratio
CS	Compressed Sensing
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Coronarangiographie
DRA	Dark Rim - Artefakt
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (von engl. estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiographie
EPI	Echo-Planar Imaging
ESC	European Society of Cardiology
FFR	Fractional Flow Reserve (engl. fraktionierte Flussreserve)
FGE	Fast Gradient Echo (-Sequenz)
FOV	Field of View (engl. Untersuchungsfeld)
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell (Studie)
HDL	High-Density Lipoprotein
ICA	Invasive Koronarangiographie
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizienten
iFR	Instantaneous wave-free ratio
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
LDL	Low-Density Lipoprotein
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	Linker Ventrikel

LVEDV	Linksventrikuläres, enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MBF	Myokardialer Blutfluss
MPR	Myokardiale Perfusionsreserve
MRT	Magnetresonanztomographie
PCI	Perkutane koronare Intervention
PET	Positronen-Emissionstomographie
PSIR	Phase-Sensitive Inversion-Recovery
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
Rf-Impuls	Radiofrequenzimpuls
RIVA	Ramus interventricularis anterior
ROI	Region of interest
SAX	Short Axis (engl. für Kurzachsenebene)
Seg.	Segment(e)
SI-Kurve	Signalintensitätskurve
SNR	Signal-to-Noise-Ratio
SP	SPARSE-Sequenz
SPARSE	CS-basierte Prototypsequenz in dieser Studie
SPECT	Single-Photonen-Emissionscomputertomographie
SV-Index	Schlagvolumenindex
T	Tesla (Einheit)
TFL	siehe TurboFLASH
TI	Inversion time (engl. für Inversionszeit)
TR	Repetition time (engl. für Wiederholungszeit)
TurboFLASH	Turbo Fast Low Angle Shot (akzellerierte Gradientenecho-MRT-Sequenz)

## Abstract

### Title:

Comparability of compressed sensing-based gradient echo perfusion sequence SPARSE and conventional gradient echo sequence in assessment of myocardial ischemia

### Background:

First pass perfusion imaging is a reliable tool in non-invasive detection of coronary artery disease (CAD) and widely used in clinical routine. We investigated a prototype sequence based on compressed sensing and compared it with a conventional echo perfusion sequence regarding image quality and diagnostic performance.

### Methods:

We recruited patients with an indication for invasive coronary angiography (ICA) due to pathologic first pass perfusion MRI. All patients were examined twice with adenosine stress MRI using the conventional TurboFLASH and the prototype SPARSE sequence. Afterwards they underwent ICA with quantitative fractional flow reserve (FFR) measurements. The angiography was considered as the reference standard for the identification of CAD. Visual stenosis >90% or FFR<0.75 were defining myocardial ischemia. Diagnostic performance of perfusion MRI was estimated by a visual perfusion assessment and the quantification of myocardial perfusion reserves (MPR). We used the signal upslope method and the Fermi function deconvolution model to calculate the MPR.

### Results:

In this study 23 patients were enrolled with the mean age of  $69.6 \pm 8.9$  years, 46% of them were female. Regarding image quality there was no significant difference between the TurboFLASH sequence and the SPARSE sequence ( $2.9 \pm 0.5$  vs  $3.1 \pm 0.7$ ,  $p=0,06$ ). The SPARSE sequence revealed a higher signal-to-noise ratio ( $15.6 \pm 6.2$  vs  $13.2 \pm 4.2$ ,  $p<0.01$ ) and contrast-to-noise ratio ( $52.1 \pm 27.4$  vs  $40.5 \pm 17.6$ ,  $p<0.01$ ) than the TurboFLASH sequence.

Visual perfusion analysis using the SPARSE sequence yielded less false-positive perfusion defects than TurboFLASH sequence. Concerning quantitative perfusion assessment both sequences showed similar performances in detecting ischemic areas

on a segmental basis with upslope MPR evaluation (TurboFLASH  $0.88 \pm 0.18$  vs. SPARSE  $0.77 \pm 0.26$ ;  $p=0.06$ ) and Fermi function deconvolution (TurboFLASH  $0.85 \pm 0.24$  vs. SPARSE  $0.76 \pm 0.30$ ;  $p=0.13$ ).

Conclusions:

Using a compressed sensing-based MRI sequence in perfusion imaging leads to a stable detection of myocardial ischemia in the visual assessment. The prototype sequence SPARSE was non-inferior to the conventional sequence TurboFLASH regarding image quality, signal-to-noise-ratio, contrast-to-noise-ratio and quantitative perfusion assessment.

Abstract adopted from our publication[1]

## Abstrakt

Titel:

Vergleich von Compressed Sensing-basierter und konventioneller MRT-Perfusionssequenzen hinsichtlich der Beurteilbarkeit myokardialer Ischämien in der kardialen Magnetresonanztomographie

Die kardiale MRT-Perfusionsdiagnostik ist ein zentraler Bestandteil der nicht-invasiven Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. In dieser Studie wurde eine Compressed sensing-basierte MRT-Prototypsequenz auf Nichtunterlegenheit zu einer konventionellen MRT-Perfusionssequenz hinsichtlich Bildqualität und diagnostischer Genauigkeit untersucht.

Dafür wurden Patient\*innen mit pathologischem Perfusionsbefund in der Routine-MRT TurboFLASH und einer daraus folgenden Indikation zur Koronarangiographie (ICA) für die Studie geworben. Die Studienteilnehmer\*innen unterzogen sich dann einer MRT-Perfusionsuntersuchung mit der Studiensequenz SPARSE. Anschließend erfolgte die ICA, bei welcher die fraktionierte Flussreserve (FFR) gemessen wurde. Die ICA diente in dieser Studie als Referenzstandard und wurde bei sichtbaren Stenosen mit Diameterreduktion >90% oder bei FFR-Werten <0,75 als pathologisch gewertet. Der Vergleich der diagnostischen Aussagekraft der MRT-Untersuchungen erfolgte anhand der visuellen Perfusionsbewertung und durch Semiquantifizierung mittels myokardialer Perfusionsreserve (MPR), welche mit Hilfe der upslope-Methode und des Fermi deconvolution-Modells berechnet wurde.

Die Auswertung erfolgte anhand der Daten von 23 Studienteilnehmer\*innen mit einem mittleren Alter von  $69,6 \pm 8,9$  Jahren, von welchen 46% weiblich waren. Hinsichtlich der Bildqualitätsbewertung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen TurboFLASH- und SPARSE-Sequenz ( $2,9 \pm 0,5$  vs.  $3,1 \pm 0,7$ ;  $p=0,06$ ). Die SPARSE-Sequenz erbrachte eine gesteigerte Signal-to-Noise-Ratio ( $15,6 \pm 6,2$  vs.  $13,2 \pm 4,2$ ;  $p<0,01$ ) und Contrast-to-Noise-Ratio ( $52,1 \pm 27,4$  vs.  $40,5 \pm 17,6$ ;  $p<0,01$ ) im Vergleich zur TurboFLASH. Darüber hinaus führte die visuelle Perfusionsanalyse zu einer kleineren Anzahl falsch-positiver Perfusionsbefunde bei SPARSE als bei TurboFLASH. Im Rahmen der semiquantitativen Bewertung zeigten beide Sequenzen gleichwertiges Verhalten in der Detektion ischämischer Areale auf Segmentebene, sowohl mit der upslope-MPR-Methode

(TurboFLASH  $0,88 \pm 0,18$  vs. SPARSE  $0,77 \pm 0,26$ ;  $p=0,06$ ) als auch mit der Fermi deconvolution-Methode (TurboFLASH  $0,85 \pm 0,24$  vs. SPARSE  $0,76 \pm 0,30$ ;  $p=0,13$ ). Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Compressed Sensing-basierte MRT-Perfusionssequenz, bei der visuellen Detektion von ischämischen Arealen, der konventionellen Sequenz nicht unterlegen war. Außerdem wurden mit der SPARSE-Sequenz, bezüglich der Bildqualität, Signal-to-Noise-Ratio, Contrast-to-Noise-Ratio und der semiquantitativen Perfusionsanalyse, gleichwertige Ergebnisse zur TurboFLASH-Sequenz erzielt.

Das Abstrakt wurde aus unserer Publikation übersetzt.[1]

## **1. Einleitung**

### **1.1 Koronare Herzkrankheit**

#### **1.1.1 Epidemiologie und gesellschaftliche Relevanz**

Die Koronare Herzkrankheit (KHK), als kardiale Ausprägungsform der Atherosklerose, ist eine sehr häufige Erkrankung weltweit. In der „Gesundheit in Deutschland aktuell“-Studie, kurz GEDA-Studie, aus 2014/2015, bei der über 22.000 volljährige Bürger\*innen befragt wurden, zeigte sich eine 12-Monats-Prävalenz der KHK von 3,7% bei den Frauen und 6,0% bei den Männern. Unter den Studienteilnehmer\*innen, die älter als 75 Jahre waren, wurde ein drastischer Prävalenzanstieg auf 16% bei den Frauen und 24% bei den Männern beobachtet.[2] Die GEDA-Studie von 2010 erfasste eine Lebenszeitprävalenz der KHK in Deutschland von 8,2% (bei Frauen 6,7% und bei Männern 9,9%).[3] Allein im Jahr 2010 starben weltweit über sieben Millionen Menschen an den Folgen myokardialer Ischämien. Das entspricht 13,3% aller Todesfälle dieses Jahres.[4] In Deutschland sind jährlich 8,2% aller Todesfälle durch eine chronisch-ischämische Herzkrankheit bedingt, wobei allein 5,3% der Todesfälle auf einen akuten Myokardinfarkt zurückzuführen sind. Die KHK gehört damit zu den häufigsten Todesursachen hierzulande.[5] Prävention, frühzeitige Diagnostik und Therapie der ischämischen Herzkrankheiten sind somit von hoher medizinischer, gesellschaftlicher und gesundheitspolitischer Relevanz.

#### **1.1.2 Pathogenese der KHK**

Es existieren Risikofaktoren für die Entstehung von KHK, wie hohe Low-Density Lipoprotein-Plasmaspiegel (LDL; >160mg/dL), niedrige High-Density Lipoprotein-Plasmaspiegel (HDL; <40mg/dL), Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, welche die Schutzfunktion des koronararteriellen Endothels negativ beeinflussen und die allmähliche Atherogenese begünstigen.[6] Diese Faktoren befördern eine endotheliale Dysfunktion mit gesteigerter Permeabilität des Gefäßendothels. LDL kann in den subendothelialen Raum einwandern und wirkt dort proinflammatorisch auf das Endothel, welches Zytokine ausschüttet. Daraufhin wandern Monozyten, Lymphozyten und Leukozyten ein. Stimuliert durch Zytokine beginnt die

Proliferation und Migration von Makrophagen, welche exzessiv oxygeniertes LDL phagozytieren und dabei zu Schaumzellen transformieren. Es bilden sich sogenannte „fatty streaks“ aus. Der anhaltende Entzündungszustand induziert die Bildung von weiteren Zytokinen und Wachstumsfaktoren, die zur Proliferation glatter Muskelzellen aus der Tunica media im subendothelialen Raum führt. Hierdurch bilden sich so genannte Plaques. Dies erfolgt zunächst in Richtung der Tunica adventitia und später auch nach intraluminal. Es bilden sich fibröse Atherome, welche im Verlauf kalzifizieren und rupturieren können.

Die Ruptur eines Atheroms führt zur intraluminalen Thrombusbildung auf Grund der Induktion von Gerinnungskaskaden durch den Plaqueinhalt. Der plötzliche Verschluss des Gefäßlumens führt zur Ischämie der distal gelegenen Areale und ist das pathophysiologische Korrelat des Myokardinfarkts.[7]

Des Weiteren verändern diese Plaques den koronaren Blutfluss durch Reduktion des Gefäßlumens und bedingen myokardiale Durchblutungsstörungen – so genannte Myokardischämien. Prädilektionsstellen sind vor allem Gefäßverzweigungen, wo turbulente Strömungsverhältnisse auftreten.

Eine KHK liegt dann vor, wenn bei einer Stenose des Gefäßlumens mit einer Diameterreduktion um mehr als 50% die koronare Durchblutung nicht mehr bedarfsgerecht erhöht werden kann und Symptome bei Belastung auftreten. Ab einer Stenose von 80% kann der koronare Blutfluss bereits in Ruhe vermindert sein. Symptome einer myokardialen Durchblutungsstörung sind Angina pectoris (AP) – retrosternale Schmerzen mit Ausstrahlen in den linken Arm, Hals, Kiefer, Oberbauch oder Rücken – aber auch Angst, Unruhe und vegetative Begleitsymptome. Bei manchen Patienten kann Dyspnoe, bei Belastung oder in Ruhe, als einziges Symptom auftreten.[6] Vor allem die weniger perfundierten, subendokardialen Abschnitte des Myokards sind bezüglich einer Ischämie gefährdet, da hier in der Regel keine Kollateralisierung zwischen koronaren Versorgungsgebieten besteht. Meist sind Kontraktilitäts- und Erregungsweiterleitungsstörungen, die durch die Ischämie entstehen, von regionaler Ausbreitung, da nicht alle Koronarstromgebiete gleichsam betroffen sind.[8, 9]



## 1.2 Diagnostik der KHK

### 1.2.1 Basisdiagnostik

In der Basisdiagnostik der KHK spielt die Anamnese und klinische Beschwerdesymptomatik eine große Rolle, denn das charakteristische Symptom – der Brustschmerz – ist ein häufiger Vorstellungsgrund in der primären Patientenversorgung, kann viele verschiedene Ursachen haben und bedarf daher sorgfältiger differentialdiagnostischer Abklärung. Das Symptom hat verschiedene Ausprägungsformen und wird dabei in typische Angina pectoris (AP), atypische AP und nicht-anginösen Brustschmerz unterteilt.

Das Leitsymptom der KHK ist die typische AP. Sie ist charakterisiert durch kurzzeitige retrosternale Brustschmerzen oder thorakales Engegefühl, ausgelöst durch körperliche oder psychische Belastung, welche sich in Ruhe nach wenigen Minuten oder nach Nitratapplikation rückläufig verhalten. Treten nur zwei dieser drei Kriterien für die typische AP auf, handelt es sich um atypische AP und bei nur einem erfüllten Kriterium um nicht-anginösen Brustschmerz.[9] Eine nützliche Entscheidungshilfe zur differentialdiagnostischen Einordnung des Brustschmerzes bietet der Marburger Herz-Score, mit welchem die Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden stenosierenden KHK bei Brustschmerzpatienten ermittelt werden kann.[10] Der Schweregrad der AP kann nach Canadian Cardiovascular Society-Klassifikation wie folgt in vier Stufen unterteilt werden: Grad I – Beschwerden bei starker körperlicher Belastung, Grad II – geringe Symptome bei normaler körperlicher Aktivität, Grad III – ausgeprägte Symptomatik bei normaler körperlicher Aktivität und Grad IV – erhebliche Beschwerden bei geringer körperlicher Aktivität oder in Ruhe.[11] Eine ischämische Herzkrankheit äußert sich jedoch bei manchen Patient\*innen durch untypische Symptome, wie allgemeine Schwäche, Müdigkeit, Luftnot, Leistungsknick, Übelkeit, Erbrechen und Depressionen. Diese Beschwerden werden insbesondere bei Frauen häufig nicht erkannt oder fehlgedeutet.[7, 9]

Bei bestehendem Verdacht auf KHK nach der Basisdiagnostik, sollte die Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK bestimmt werden. Ursprünglich wurde dazu das Modell von Diamond und Forrester verwendet, bei welchem Geschlecht, Alter und Ausprägung der oben genannten Leitsymptome zur Ermittlung einer prozentualen Wahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK genutzt werden.[12] Es galt,

ist die Vortestwahrscheinlichkeit größer als 85%, kann davon ausgegangen werden, dass die Patient\*innen an einer stenosierenden KHK leiden. Die Therapieplanung sollte begonnen werden. Beträgt die Vortestwahrscheinlichkeit 15 bis 85%, sollten weitere nicht-invasive Verfahren zur Sicherung der Diagnose eingesetzt werden. Ist die Wahrscheinlichkeit einer stenosierenden KHK als Ursache für die Beschwerden kleiner als 15%, sollten andere Ursachen für den Brustschmerz in Erwägung gezogen werden. Dieses Modell wurde in Genders et al. unter der Verwendung von aktuellen Patientendaten europäischer Universitätskliniken aktualisiert und, bis zur Veröffentlichung der European Society of Cardiology (ESC)-Guideline 2019, als Methode zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit genutzt.[13, 14]

In einer großen Metastudie (n=15815) von 2019 zeigten sich, basierend auf dem Konzept von Diamond und Forrester, deutlich niedrigere Vortestwahrscheinlichkeiten. Des Weiteren wurde Dyspnoe als neues Kriterium aufgenommen. [15]

*Tabelle 1 Vortestwahrscheinlichkeiten für Patient\*innen mit klinischem Verdacht auf KHK nach Juarez-Orozco et al.[15]*

Alter	Typische AP-Symptomatik		Atypische AP-Symptomatik		Nicht-anginöser Brustschmerz		Leitsymptom Dyspnoe	
	M	W	M	W	M	W	M	W
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
≥70	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Die Varianten klinischer, geschlechtsspezifischer Erscheinungsbilder von KHK-Patient\*innen ist hier in vier Spalten aufgeteilt in typische AP-Symptomatik, atypische AP-Symptomatik, nicht-anginöser Brustschmerz und Dyspnoe. In den Zeilen wird den Symptomen alters- und geschlechtsadaptiert die Vortestwahrscheinlichkeit für stenosierende KHK zugeordnet. Die Schattierung verdeutlichen die Handlungsempfehlung: dunkelgrau (Vortestwahrscheinlichkeit >15%) – nicht-invasive/invasive Diagnostik empfohlen; mittelgrau (Vortestwahrscheinlichkeit 6-15%) – nicht-invasive Diagnostik bei klinischen Hinweisen auf KHK empfohlen; hellgrau (Vortestwahrscheinlichkeit ≤5%) – keine Diagnostik; Altersangabe in Jahren. Abk.: M – männliche Patienten, w – weibliche Patientinnen,

Basierend auf der oben genannten Studie gelten seit 2019 neue Empfehlungen.

Die Diagnostik mittels nicht-invasiver Verfahren wird für Patient\*innen mit einer Vortestwahrscheinlichkeit >15% empfohlen. Bei 57% der Patient\*innen zeigte sich eine Vortestwahrscheinlichkeit <15%. Bei Patient\*innen mit einer Wahrscheinlichkeit von 6-15% sollten nicht-invasive Verfahren nur bei klinischen Hinweisen oder erhöhtem Risiko für eine KHK durchgeführt werden. Dazu zählen kardiovaskuläre Risikofaktoren, Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), linksventrikuläre Funktionseinschränkung in der Echokardiographie, Auffälligkeiten im Belastungs-EKG und koronare Kalziumablagerung im Calciumscreening mittels Computertomographie (CT). Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit von  $\leq 5\%$  sollte keine weitere Diagnostik erfolgen, da bei dieser Gruppe das Risiko für falsch-positive Testergebnisse hoch ist.[16] Zur Basisdiagnostik gehören Anamnese und körperliche Untersuchung, ein EKG in Ruhe, sowie bei dringendem Verdacht auf KHK eine echokardiographische Untersuchung in Ruhe. Die EKG-Diagnostik in Ruhe hat bei asymptomatischen Patient\*innen eine geringe Aussagekraft. Bei Patient\*innen mit Brustschmerzen ohne offensichtliche nicht-kardiale Ursache und bei Patient\*innen mit Episoden typischer, pectanginöser Beschwerden wird sie als Basisdiagnostik empfohlen.[16]

Die Zeichen für akute, myokardiale Ischämien sind ST-Hebungen aus der absteigenden RS-Strecke, deszendierende oder horizontale ST-Senkungen.

Die typischen EKG-Veränderungen bei chronischen, myokardialen Ischämien und bei morphologischen Umbauprozessen nach einem Myokardinfarkt sind pathologische Q-Zacken, T-Negativierungen, kompletter Linksschenkelblock, linksanteriöser Hemiblock, AV-Block, Vorhofflimmern oder selten kompletter Rechtsschenkelblock und linksposteriöser Hemiblock.[6]

### **1.2.2 Nicht-invasive, diagnostische Verfahren**

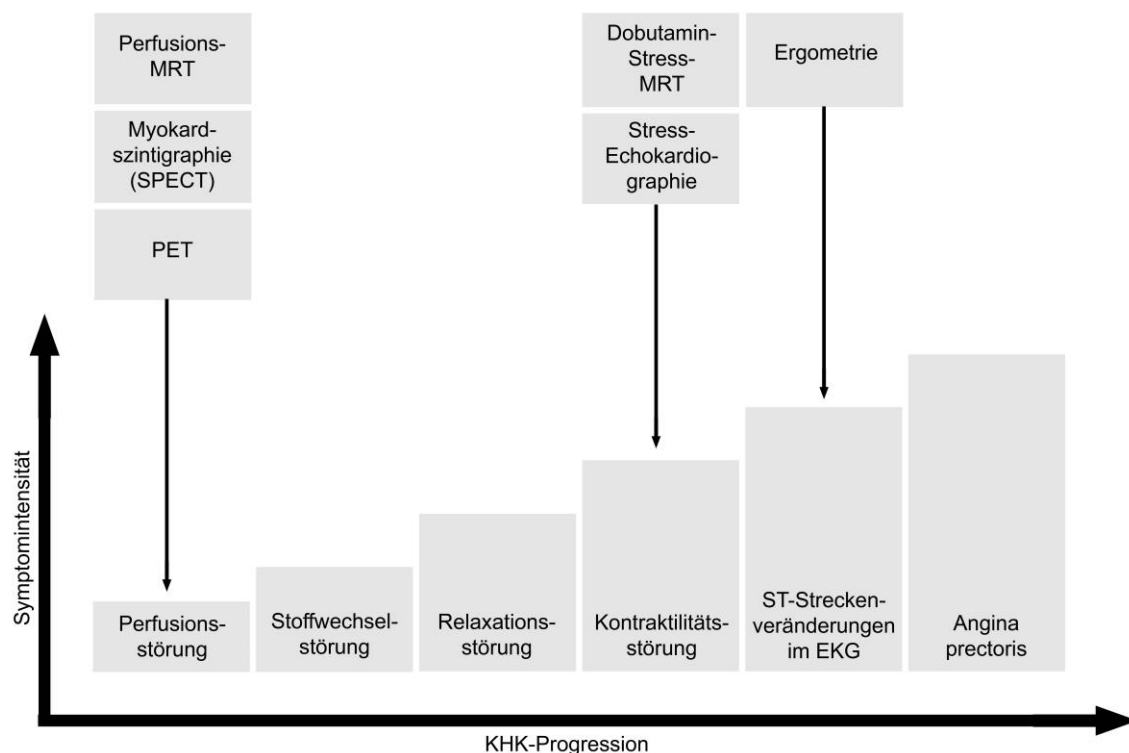
Zur nicht-invasiven Diagnostik der KHK stehen morphologische und funktionelle Verfahren zur Verfügung. Zur Darstellung der Koronararterien wird die CT-Angiographie (CTA) eingesetzt und gilt damit als morphologisches Verfahren in der KHK-Diagnostik. Eine weitere Methode zur nicht-invasiven Untersuchung der pathologischen Veränderungen der Koronararterien ist das CT-Calciumscreening.[16]

Die funktionelle Diagnostik wird subgruppiert in Verfahren, die Perfusionsveränderungen visualisieren und solche, die Kontraktilitätsstörungen aufzeigen. Alle funktionellen, nicht-invasiven Diagnostikmethoden basieren auf der Provokation von vorübergehenden myokardialen Ischämien, welche durch pharmakologischen Stress oder gesteigerte körperliche Aktivität während der Untersuchung hervorgerufen werden. Zu den perfusionsbasierten, funktionellen Verfahren zählen die Myokardszintigraphie (SPECT - Single-Photonen-Emissionscomputertomographie), Positronen-Emissionstomographie (PET) und Adenosin-Perfusions-Magnetresonanztomographie (MRT). Stress-Echokardiographie und Dobutamin-Stress-MRT gehören zu den auf Kontraktilitätsstörungen basierenden Verfahren, das heißt unter Belastung werden minderperfundierte Myokardareale durch induzierbare, regionale Hypokinesien demaskiert.[6, 16]

Die Auswahl des Verfahrens richtet sich neben der Vortestwahrscheinlichkeit auch nach den Voraussetzungen des Patienten, den testbezogenen Risiken, der Verfügbarkeit des Verfahrens, der örtlichen Expertise und dem Wunsch des Patienten.[9]

Die Ischämiekaskade zeigt die pathophysiologische Progression der KHK.[17] Die verschiedenen funktionellen Diagnostikverfahren lassen sich anhand der Funktionsweise der Methoden dort einordnen.

Abb. 1 Ischämiekaskade nach Nesto & Kowalchuck mit Zuordnung der Methoden zur KHK-Diagnostik[17]



Unten: Von links nach rechts sind die pathophysiologischen Veränderungen aufgetragen, die im Verlauf des Krankheitsprogresses (x-Achse) der KHK auftreten. Dabei nimmt die auf der y-Achse aufgetragene Symptomintensität zu.

Oben: Hier werden den pathophysiologischen Korrelaten die Methoden der nicht-invasiven KHK-Diagnostik zugeordnet.

Dabei wird deutlich, dass bei Verdacht auf KHK perfusionsbasierte Verfahren schon in frühen Stadien myokardiale Minderperfusionen demaskieren können. Kontraktilitätsstörungen treten meist erst im fortgeschritteneren Stadium der KHK auf.

Für Patient\*innen mit Verdacht auf KHK und einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit wird in der Regel die CTA empfohlen. Durch die nicht-invasive Visualisierung der Koronararterien kann, bei klinischem Verdacht auf KHK mit niedriger Wahrscheinlichkeit und nicht-pathologischer Koronaranatomie in der CTA, die KHK sicher ausgeschlossen werden. Die kardiale CT bietet zwei Varianten für die nicht-invasive KHK-Diagnostik. Zum einen kann mittels CT-Calcium-Scoring in einer nativen CT-Untersuchung das Ausmaß an verkalkten Koronarplaques bestimmt werden und unter Zuhilfenahme des Agatston-Scores das kardiovaskuläre Risiko ermittelt werden.[9] Zum anderen kann eine kontrastmittelgestützte CTA durchgeführt werden. Diese Technik eignet sich zur

Visualisierung und Quantifizierung koronarer Stenosen und ist im Gegensatz zum CT-Calcium-Scoring unabhängig vom Kalzifizierungsgrad der zugrundeliegenden Plaques. Die CTA ist das nicht-invasive Pendant zur invasiven Koronarangiographie (ICA). Dieses computertomographische Verfahren soll nur bei einer niedrigen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit von 15-50% zum Einsatz kommen, da hier Stenosen visuell eher überschätzt werden können.[18]

Patient\*innen mit klinischem Verdacht auf KHK und höherer Vortestwahrscheinlichkeit oder Patient\*innen mit Verdacht auf Progress einer vorbekannten KHK sollten mittels funktioneller, perfusionsbasierter Verfahren untersucht werden. Anhand dieser kann das Ausmaß der Minderperfusion und die Notwendigkeit für eine interventionelle Therapie eingeschätzt werden.[16]

Eine weitere Technik, die zu den funktionellen, kontraktilitätsbasierten Verfahren der KHK-Diagnostik gehört, ist die Stress-Echokardiographie. Bei dieser Methode werden, durch körperliche Belastung mittels Ergometrie oder durch pharmakologischen Stress, regionale, reversible Wandbewegungsstörungen als Folge der induzierten, temporären Myokardischämie zur Detektion der KHK genutzt.[9] Bei korrekter Anwendung und hoher Expertise des Untersuchers ist diese Methode gut zur KHK-Diagnostik einsetzbar. Allerdings ist die Verfügbarkeit der Stress-Echokardiographie regional stark schwankend. Zu den nicht-invasiven, perfusionsbasierten Verfahren der KHK-Diagnostik gehören Myokardperfluorations-SPECT und -PET. Bei beiden Verfahren wird ein Radiopharmakon appliziert, welches sich in Abhängigkeit von Vitalität und Perfusion des Herzmuskelgewebes in diesem anreichert. Zum Nachweis der KHK wird die myokardiale Perfusion vorher durch körperliche Belastung via Ergometrie maximal gesteigert. Alternativ kann diese belastungsinduzierte Perfusionssteigerung durch pharmakologisch-induzierte Vasodilatation mittels Adenosin- oder Regadenoson-Applikation simuliert werden. Anschließend wird die Anreicherung der Radiopharmaka im Myokard mit einer Gammakamera bei der SPECT und einem PET-Scanner in der PET-Technik visualisiert. Bei beiden Verfahren sind die Patient\*innen einer radioaktiven Strahlenexposition ausgesetzt. Diese ist bei der Perfusions-PET deutlich geringer, jedoch wird die PET auf Grund hoher Kosten und geringerer Verfügbarkeit im klinischen Alltag seltener angewendet. Die PET bietet eine höhere diagnostische Genauigkeit und die Möglichkeit der Perfusionsquantifizierung.[9, 19]

In der hier vorliegenden Arbeit wird die Stress-Perfusions-MRT betrachtet. Sie ist ein weiteres funktionelles Verfahren in der KHK-Diagnostik. Unter kontinuierlicher Applikation

des Vasodilatators Adenosin wird ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (KM) verabreicht und die erste myokardiale Kontrastmittelpassage, die so genannte „first-pass“-Perfusion, wird mittels einer Perfusionssequenz dargestellt.[20] Mit diesem Verfahren können, wie bei der SPECT und der PET, minderperfundierte Areale direkt visualisiert werden. Bei der Untersuchung wird zusätzlich zur Perfusion die linksventrikuläre Wandbewegung und Morphologie sowie die myokardiale Vitalität zur Detektion von Narben beurteilt.[21] Eine detaillierte Beschreibung der Methode folgt in Kapitel 1.3.

Eine weitere magnetresonanztomographische Methode zur Diagnostik der KHK ist die Dobutamin-Stress-MRT. Diese ähnelt in der Durchführung der Stress-Echokardiographie. Hierfür wird den Patient\*innen stufenweise bis zum Erreichen einer bestimmten Ziel-Herzfrequenz Dobutamin appliziert. In Ruhe und auf jeder Belastungsstufe wird der linke Ventrikel (LV) mittels dynamischen MRT-Funktionsaufnahmen, sogenannten Cine-Sequenzen, auf Wandbewegungsstörungen untersucht. Es handelt sich hierbei um einen Off-label-use von Dobutamin. Während der Untersuchung kann es zu hypertensiven Krisen und Herzrhythmusstörungen kommen, weshalb eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung vor der Untersuchung und eine lückenlose Überwachung der Vitalparameter während der Untersuchung notwendig sind. Nach der Dobutamin-Stress-MRT kann zusätzlich eine kontrastmittelbasierte Darstellung der myokardialen Vitalität erfolgen.[20, 21]

Der Anwendungsbereich der Dobutamin-Stress-MRT lag vorrangig bei Patient\*innen mit einer Kontraindikation für eine Adenosin-Gabe, zum Beispiel bei Untersuchten mit Asthma bronchiale. Seit der Einführung von Regadenoson als Stressmedikament, dessen Gabe auch bei Asthma bronchiale möglich ist, hat die Dobutamin-Stress-MRT an Bedeutung verloren.[22]

Die kardiale MRT bietet neben funktionellen Verfahren theoretisch auch die Möglichkeit der direkten anatomischen Diagnostik der KHK mittels MRT-Koronarangiographie. Laut einem Konsensuspapier der Deutschen Röntgen Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie reicht die räumliche Auflösung der Methode bisher noch nicht für eine Anwendung in der KHK-Diagnostik aus.[9, 23]

Darüber hinaus zählt das Belastungs-EKG ebenfalls zu den nicht-invasiven, funktionellen Diagnostikverfahren. Es wird auf Grund seiner niedrigen Spezifität nicht mehr für die Primärdiagnostik der KHK empfohlen. Es eignet sich aber zur Verlaufskontrolle bei Patient\*innen mit bekannter KHK und zur Überprüfung der körperlichen Leistungsfähigkeit.[16]

### 1.2.3 Invasive, diagnostische Verfahren

Die invasive Koronarangiographie ist in Kombination mit der funktionellen Flussmessung der Referenzstandard für die Diagnostik der KHK und ermöglicht, durch eine Darstellung der Koronararterien mittels kontinuierlicher, digitaler Subtraktionsangiographie, die morphologische Beurteilung des koronararteriellen Zustandes. Hierbei wird ein Kathetersystem nach Punktion der A. femoralis, der A. radialis oder der A. brachialis bis zum Abgang der Koronararterien im Bulbus aortae eingebracht. Anschließend werden nacheinander A. coronaria dextra und sinistra intubiert und iodhaltiges KM injiziert. Bei der Untersuchung werden Kaliberänderungen der Arterien aus verschiedenen Durchleuchtungswinkeln betrachtet, um deren prozentuales Ausmaß und damit wahrscheinliche Relevanz der Stenosierung für die distal gelegenen Myokardabschnitte zu beurteilen.[24, 25]

Durch die visuelle Beurteilung von Koronarstenosen kann nicht immer eine klare Aussage über die hämodynamischen Auswirkungen der Stenose getroffen werden. Bei Stenosen mit einer visuellen Diameterreduktion zwischen 50% und 90% und bei Patient\*innen mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung wird die fraktionierte Flussreserve (FFR engl. Fractional Flow Reserve) der betroffenen Koronarabschnitte bestimmt, um die Reduktion des Flusses und damit die Interventionsbedürftigkeit der Passage zu objektivieren. Hierbei wird mittels Adenosins der koronare Blutfluss gesteigert, distal und proximal der Stenose der intraluminalen Druck gemessen und der Druckgradient ermittelt. Eine Revaskularisation soll ab FFR-Werten von  $\leq 0,8$  erfolgen.[16]

Neben der FFR-Messung wurde in den letzten Jahren eine weitere Methode zur periinterventionellen Quantifizierung von Koronarstenosen entwickelt, die „instantaneous wave-free ratio“-Berechnung (iFR). Dafür wird in der diastolischen Phase der intraluminalen Druck in der Aorta und der zu untersuchenden Koronararterie bestimmt. Im Gegensatz zur FFR-Messung kommt diese Technik ohne Adenosin-Applikation aus, wodurch das Komplikationsrisiko gesenkt wurde. Eine interventionsbedürftige Stenose liegt bei iFR-Werten  $\leq 0,89$  vor.[26]

In der DEFINE-FLAIR-Studie konnte die Nicht-Unterlegenheit der iFR- zur FFR-Messung bezüglich schwerwiegender kardialer Ereignisse und ungeplanter Revaskularisationen gezeigt werden. Bei der iFR-Methode war die Untersuchungsdauer signifikant kürzer und die Rate an Komplikationen niedriger.[27]



Die ICA ist zwar der Referenzstandard zur morphologischen Untersuchung der Koronararterien auf Stenosen und Kaliberschwankungen, sie soll jedoch nur dann angewendet werden, wenn eine therapeutische Konsequenz im Sinne einer Revaskularisierung, aus den klinischen Befunden oder nicht-invasiven Voruntersuchungen kombiniert mit der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer KHK, zu erwarten ist.[28]

Die ICA besitzt in Kombination mit den nicht-invasiven Verfahren eine sehr hohe diagnostische Aussagekraft. Der entscheidende Vorteil der Methode ist, dass die ICA diagnostische und therapeutische Maßnahme zu gleich darstellen kann. Sind relevante Stenosen sichtbar, können diese direkt mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) behandelt werden. Die Methode birgt jedoch durch das invasive Vorgehen, die Applikation jodhaltiger KM und die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung ein zwar geringes, aber nicht zu unterschätzendes Komplikationsrisiko für den Patienten.[28, 29] In 0,8% bis 1,8% der diagnostischen ICA und in 1,5% bis 9% der interventionellen ICA kommt es zu vaskulären Komplikationen der transfemorale Zugangswege.[30] Transradiale Zugänge sind mit einer Komplikationsrate von 2,9% weniger risikobehaftet als transfemorale Zugänge mit 7,7% und werden inzwischen von der American Heart Association als Standard für die ICA empfohlen.[31] Sehr selten treten schwere Komplikationen, wie Myokardinfarkt (0,05%), cerebrale Ischämien (0,07%) oder intraprozeduraler Tod (0,08-0,14%), auf.[8]

### **1.3 Perfusionsdiagnostik mittels kardialer Magnetresonanztomographie**

Die kardiale MRT spielt, wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, in der funktionellen, nicht-invasiven Diagnostik der KHK eine zentrale Rolle. Mittels dynamischer, kontrastmittelverstärkter MRT wird die myokardiale Perfusion des LV in drei Querschnitten, sogenannten Kurzachsen (engl. short axis; SAX), abgebildet. Dabei wird die myokardiale Kontrastmittelaufnahme in Ruhe und während pharmakologischen Stresses betrachtet.

Nach Applikation erreicht das KM zunächst den rechten Ventrikel, passiert den pulmonalen Kreislauf, strömt in den LV ein und perfundiert, nach der systolischen Austreibung, in der Diastole das linksventrikuläre Myokard.[32] Bei Stenosen der

Koronararterien ist der Kontrastmitteleinstrom verlangsamt, was einen verminderten und verlangsamten MRT-Signalintensitätsanstieg des betroffenen Bereichs zur Folge hat.

Dieser so genannte „first pass“, also die Einschwemmung des Gadolinium-haltigen KMs, wird EKG oder Puls-getriggert, in der Regel über 50 Herzzyklen in Atemhalteposition, aufgenommen.

Die MRT-Kontrastmittel enthalten Komplexverbindungen aus Gadolinium-(III) und organischen Chelatbildnern. In dieser Studie wurde Gadoteridol verwendet, bei welchem Hydroxypropyl-tetraazacyclododecan-triessigsäure als Komplexierungsmittel enthalten ist. Ein stabiler Chelatkomplex als Grundgerüst des KM ist notwendig, da freie Gadolinium-Ionen für den menschlichen Organismus toxisch sind.[33] Gadolinium enthält 7 ungepaarte Elektronen im f-Orbital und besitzt dadurch paramagnetische Eigenschaften. Diese induzieren eine schnellere Relaxation der umgebenden Protonen, was im Rahmen der MRT-Bildgebung die Signalintensität (SI) des kontrastmittelangereicherten Gewebes erhöht.[34]

Die visuell beurteilbaren Unterschiede in der SI-Steigerung des dargestellten Myokards, also der Übergang von hypointens zu hyperintens, demaskieren Perfusionsdefizite.[35] Dafür werden multiple MRT-Bilder in der gleichen anatomischen Position zum jeweils gleichen Zeitpunkt des Herzzyklus erzeugt.

Als Folge der KHK entstehen myokardiale Narben. Die reduzierte Vitalität kann mittels sogenannter Late Gadolinium Enhancement (LGE)- Technik untersucht werden. Die LGE-Aufnahmen werden mindestens zehn Minuten nach der KM-Applikation in den gleichen myokardialen Schnittebenen und mittels so genannter phasen-sensitiver Inversion Recovery (PSIR)-Sequenzen akquiriert.[20, 28]

Im Vergleich zu anderen nicht-invasiven Methoden zur Diagnostik der KHK ist die MRT-Perfusionsbildgebung risiko- und komplikationsarm. Sie ist nicht mit einer Strahlenbelastung für die Patient\*innen verbunden. Relative Kontraindikationen für die intravenöse Applikation von gadoliniumhaltigen KM sind eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $<30\text{ml/min/1,73m}^2$ , akutes Nierenversagen und eine chronisch deutlich eingeschränkte Leberfunktion. Es kann in sehr seltenen Fällen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zur nephrogenen systemischen Fibrose kommen. Durch den Einsatz neuartiger, makrozyklischer KM wie Gadoteridol oder Gadobutrol, die Reduzierung der maximalen Kontrastmitteldosis und der Vermeidung von Kontrastmittelapplikation bei schwerem akuten Nierenversagen ist seit 2009 kein Fall von nephrogener systemischer

Fibrose mehr publiziert worden. Gadolinium steht zusätzlich in der Kritik, da es sich erwiesenermaßen in Körpergeweben, vor allem in den Stammganglien, anreichert und ablagert. Bisher konnte jedoch in systematischen, wissenschaftlichen Arbeiten keine klinisch relevante Pathologie beobachtet werden, die eindeutig auf die Applikation gadoliniumhaltiger KM zurückzuführen ist.[36]

Kontraindikationen für die Stressinduktion mittels Adenosins sind: Zweit- oder drittgradiger AV-Block, Sinusknoten-Syndrom, arterielle Hypotonie systolisch unter 90mmHg, Sinusbradykardie unter 40 Schläge pro Minute, aktive bronchospasmatische Erkrankungen oder bekannte Unverträglichkeit gegen Adenosin oder Regadenoson.[20] Bronchospasmatische Erkrankungen gelten seit der Verfügbarkeit von Regadenoson nicht mehr als absolute Kontraindikation.

## **1.4 Magnetresonanztomographie und Compressed Sensing**

### **1.4.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie und der Perfusions-MRT**

Die Prinzipien der MRT wurden in Ridgway[37] und Biglands et al.[38] ausführlich beschrieben und hier im Folgenden zusammengefasst:

Die MRT basiert auf der Rotationsbewegung und den daraus resultierenden elektromagnetischen Kräften von Wasserstoffprotonen. Diese sind in gebundener Form und frei, als ein Grundbestandteil eines jeden Organismus, in sehr großer Zahl vorhanden. Die Rotationsbewegung der Protonen wird als Kernspin bezeichnet, weshalb auch von Kernspintomographie gesprochen wird. Jedes einzelne Proton besitzt eine Rotationsachse, die ohne äußere Einflüsse zufällig im dreidimensionalen Raum ausgerichtet ist. Die MRT-Technik nutzt die gezielte Ausrichtung und Auslenkung der Kernspinrotationsachsen mit Hilfe starker Magnetfelder, die durch Spulen erzeugt werden.

Ein sehr starkes, statisches Magnetfeld parallel zur Raumachse z bildet die Grundlage für die räumliche Orientierung der Kernspins. Die Feldstärke dieses statischen Magnetfeldes wird in Tesla T angegeben. Sie beträgt beim Kardio-MRT meist 1,5 T, was in etwa der dreißigtausendfachen Stärke des Erdmagnetfeldes entspricht.

Die Protonenspins werden durch das starke Magnetfeld gleichgerichtet. Durch die gleiche Ausrichtung formen sie selbst ein messbares magnetisches Feld. Die Spins werden nun

durch Radiofrequenzimpulse (Rf-Impuls) und Gradientenfelder kurzzeitig gezielt verändert, wodurch sich ihr elektromagnetisches Feld verändert. Nach Rf-Impuls und Einfluss durch die Gradientenfelder kehren die Protonenspins in ihre ursprüngliche Rotationsbewegung zurück. Dabei wird elektromagnetische Energie frei, die gemessen und als MRT-Signal interpretiert wird.

Zur Erzeugung des Rf-Impulses und der Gradientenfelder und zum Auslesen des Signals werden weitere Spulen genutzt. Je nach Stärke und Dauer des Rf-Impulses wird die Rotation der Protonen aus der z-Achse, in einem bestimmten Winkel, dem flip-Winkel, in x-y-Richtung ausgelenkt. Darauf folgt die Relaxation, also die Rückkehr der Protonen in den Ausgangszustand. Sie benötigt eine vorbestimmte Zeit und bildet die Grundlage für die MRT-Signale. Hierbei wird in T1, T2, und T2\*-Wichtung unterschieden, abhängig davon welches Relaxationsverhalten betrachtet wird.

Perfusionssequenzen sind T1-basiert, da in T1-Wichtung das KM den stärksten Kontrast erzeugt. Bei T1-Wichtungen wird die Relaxation entlang der z-Achse gemessen.

MRT-Signale sind Radiofrequenzimpulsechos. Das heißt, es wird nicht die direkte Feldänderung nach dem Rf-Impuls gemessen, sondern vor der Messung mittels Gradientenfeldern Einfluss auf das Signal genommen. Diese Einflussnahme dient der räumlichen Orientierung des Signals. Hierfür induzieren Gradientenspulen nacheinander elektromagnetische Felder in x-, y- und z-Richtung. Die Schnittebene wird entlang der z-Achse gewählt. Die Orientierung in der x-y-Ebene basiert auf Frequenz- und Phasenkodierung.

Das gemessene Signal besteht aus überlagerten Frequenz- und Phasenbereichen. Es wird mittels Fouriertransformation in SI je Frequenzbereich diskriminiert. Daraus ergibt sich der sogenannte k-Raum, die Rohinformation des MRT-Signals. Das heißt, ein einzelner Datenpunkt im k-Raum hat Einfluss auf das gesamte, resultierende MRT-Bild und jedes Voxel des Bildes wird von allen Datenpunkten des k-Raums beeinflusst. In der herkömmlichen MRT-Technik wird die k-Raum-Information, durch iteratives Applizieren von Rf-Impulsen, auf welche unterschiedliche Gradientenfelder folgen, sukzessive akquiriert. Diese schrittweise Bildakquise wird kartesische Auslesetechnik genannt.

In der MRT-Perfusionsbildgebung kommen sogenannte Gradientenecho-MRT-Sequenzen, wie zum Beispiel Fast spoiled Gradient Echo (FGE), balanced Steady State Free Precession (bSSFP) und Echo Planar Imaging (EPI) zum Einsatz.[20, 39] Durch ihre kurze Wiederholungszeit (engl. repetition time – TR) kann eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung erreicht werden. FGE und bSSFP nutzen multiple Rf-Impulse kurz

hintereinander während eines Herzzyklus, um den k-Raum zu füllen. Jeder einzelne Rf-Impuls wird phasen- und frequenzkodiert gelesen und so sukzessive der k-Raum gefüllt. Daraus resultiert je ein vollständiges MRT-Bild pro Herzzyklus, was für die Darstellung im zeitlichen Verlauf unabdingbar ist. Bei der FGE-Sequenz wird dafür nach jeder Auslesephase der bildgebende Rf-Puls durch einen sogenannten „spoiler“-Puls eliminiert. Die vorhandene transversale Magnetisierung wird gelöscht und kann nicht mit dem nächsten Rf-Impuls interferieren. Bei der bSSFP-Sequenz bringen Regulierungsgradienten das phasenverschobene Signal wieder in Phase. Im Anschluss folgt der nächste Radiofrequenzpuls phasengerecht zum vorhergehenden. Die Summierung führt zu sukzessiv wachsender, transversaler Magnetisierung und resultiert in einem stärkeren Signal.[37] Bei der EPI-Sequenz wird lediglich ein Radiofrequenzpuls pro Herzzyklus generiert, phasen- und frequenzkodiert ausgelesen und damit der komplette k-Raum gefüllt. In der hybrid-EPI genannten Anwendung werden einige wenige Rf-Impulse appliziert und somit der Bildausschnitt vergrößert und die Auflösung erhöht. Es gibt keine eindeutige Empfehlung, welche Sequenz bei der myokardialen Perfusionsbildgebung bevorzugt zum Einsatz kommen sollte.[38] In dieser Studie wurde eine FGE-Sequenz als Standardsequenz genutzt, die von hier an TurboFLASH (Turbo Fast Low Angle Shot; TFL) genannt wird.

#### **1.4.2 Grundlagen von Compressed Sensing**

Die Prinzipien von Compressed Sensing (CS) wurden 2008 in einem Artikel von Candés und Wakin[40] übersichtlich beschrieben: Für die Rekonstruktion eines Signals mit begrenztem Frequenzband ist eine Abtastfrequenz obligat, die größer als die doppelte Signalfrequenz ist. Dieser, als Shannon-Nyquist-Theorem bekannte, Grundsatz der Signalverarbeitungstechnik ermöglicht die exakte Akquise von zu messenden Signalen. Dabei entstehen sehr große Datensätze. Um diese effektiv zu speichern und zu verarbeiten, ist eine Komprimierung der Daten erforderlich. Viele Signale in unserem Alltag, zum Beispiel Ton-, Bild-, Video- oder MRT-Signale, bestehen zu einem großen Anteil aus Signalrauschen (engl. noise). Dieses Rauschen ist ein Teil der Signalinformation, welcher keine inhaltliche Bedeutung für das Signal hat.

Bei Komprimierungsprozessen wird durch lineare Transformationen, wie die Wavelet-Transformation oder die diskrete Kosinustransformation, das Rauschen aus der

Signalinformation entfernt. Dabei entstehen kleinere Datensätze, welche die wesentlichen Signalinformationen enthalten und die durch Dekomprimierung wiederhergestellt werden können.

In dem 2006 von Candès, Tao, Romberg und Donoho entwickelten Signalverarbeitungsprinzip Compressed Sensing, wurden Signalinformationen direkt komprimiert akquiriert, was im Gegensatz zum Shannon-Nyquist-Theorem stand und eine Revolution in der Signalverarbeitungstechnik bedeutete.[41-43] Diese Technik lässt sich allerdings nur auf dünnbesetzte (sparse engl. für spärlich) Signale anwenden und benötigt eine inkohärente Abtasttechnik. Das heißt, hierbei erfolgt die Messung einer Teilmenge der Signalinformationen zufällig und nicht zusammenhängend. Mit Hilfe eines Optimierungsalgorithmus, beziehungsweise Wiederherstellungsalgorithmus auf Basis einer L-Minimierung, wird sich in einer iterativen Rekonstruktion dem ursprünglichen Signal soweit angenähert, dass dessen Darstellung trotz unvollständiger Messung möglich ist.

Diese Detektion ist nur bei Signalen anwendbar, die einen Teil an Signalrauschen enthalten. Je größer der Anteil des Rauschens, desto mehr sparse ist das Signal.[40]

Durch CS ist eine schnelle Detektion großer Datenmengen mit einer niedrigeren Anzahl an Sensoren möglich. Damit wird die Signaldetektion effektiver und es werden weniger redundante Signalinformationen gemessen, was in Anbetracht der wachsenden Anzahl von hochauflösenden, datenintensiven Signalverarbeitungstechniken erstrebenswert ist.

### **1.4.3 CS in der Magnetresonanztomographie**

Die MRT eignet sich auf Grund des hohen Anteils an redundanter Bildinformation sehr gut zur Bildgebung mittels CS-basierter Techniken. Es erfolgt ein „random undersampling“ (engl. zufällige Unterabtastung) des MRT-Signals im k-Raum. Der k-Raum ist die Darstellung des summierten elektromagnetischen MRT-Signals, transformiert in einzelne Frequenzbänder mittels Fouriertransformation. Er wird in der herkömmlichen MRT-Akquise komplett gefüllt und im zweiten Schritt durch eine inverse Fouriertransformation zu einem Voxel-basierten MRT-Bild rekonstruiert.[44]

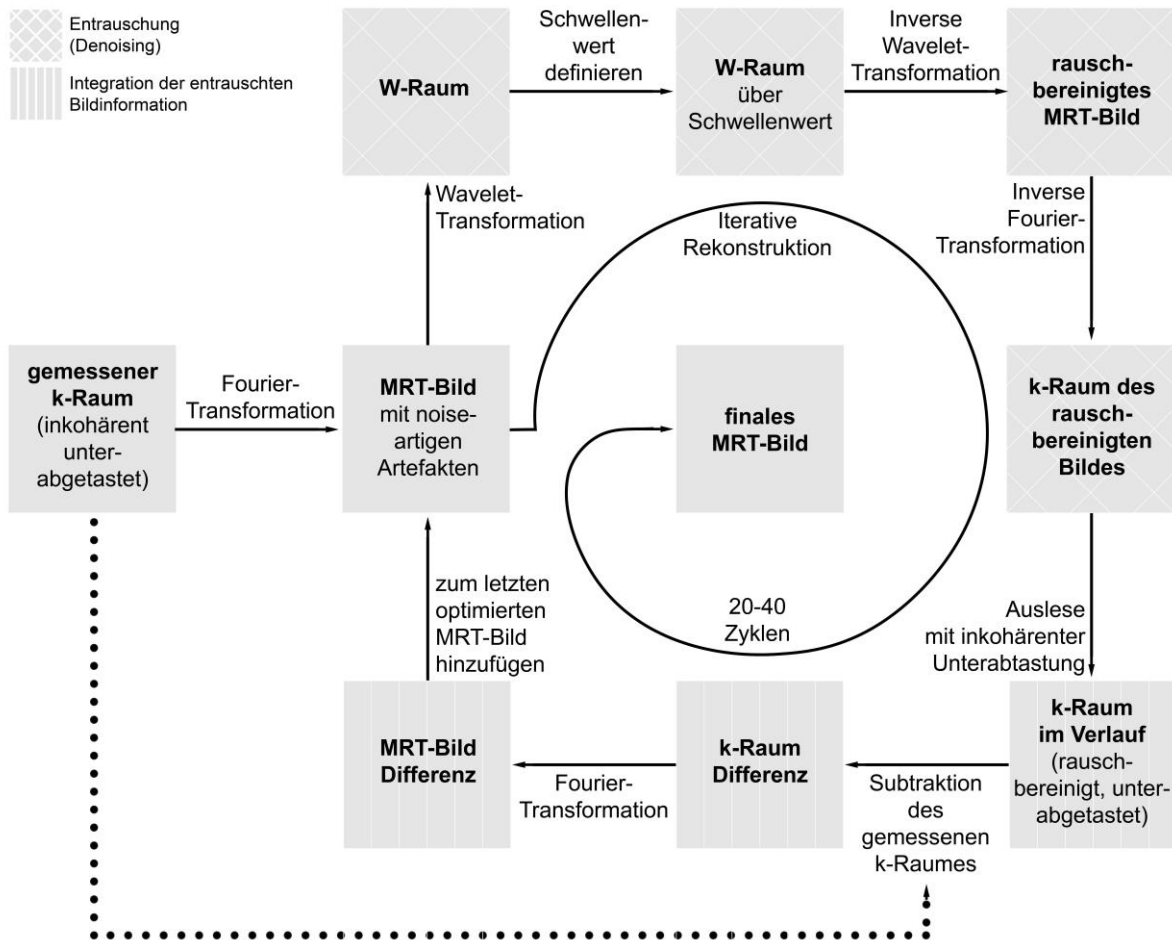
Bei CS werden nicht alle Phasen- und Frequenzbereiche des Signals transformiert, sondern nur eine Teilmenge, welche auf die zentralen Bereiche des k-Raumes fokussiert ist. Dadurch entsteht ein Bild mit viel Signalrauschen, da die laut Shannon-Nyquist-

Theorem erforderliche Anzahl an Messpunkten unterschritten wird. Um das Rauschen zu eliminieren, erfolgt eine Kompression des Bildes mittels Wavelet-Transformation. Auf dieser Ebene kann ein Denoising-Prozess (denoising engl. für Entrauschen) stattfinden, bei dem ein Schwellenwert für das Signal festgelegt wird und alle darunterliegenden Messwerte ausgeschlossen werden. Dabei bleibt ein Teil des gemessenen, sparsen Signals übrig, welches zurück transformiert wird und in den vorhandenen, unterabgetasteten k-Raum integriert wird. Dieser Vorgang wiederholt sich iterativ bis ein rauschfreies Bild vorliegt. In Abbildung 3 wurden nach Blasche et al. die einzelnen Schritte beschrieben und der Ablauf zusammengefasst.[45]

Die MRT-Technik erfüllt alle Kriterien von CS. Das MRT-Signal an sich ist sparse, da es eine Vielzahl an Bildinformationen enthält, die für die Rekonstruktion redundant sind. Die Domäne der Bildakquise, der k-Raum, und die Domäne des Entrauschens, also die der Wavelet-Transformation sind inkohärent, da das Signal zwischen ihnen transformiert werden muss und es erfolgt eine iterative, nichtlineare Rekonstruktion des Signals.

Die Fokussierung auf die zentralen Bereiche des k-Raum bei der zufälligen Zuordnung der Messungen – also die Messung im Niederfrequenzbereich des k-Raumes – reduziert das Rauschen des Signals schon vor der iterativen Rekonstruktion, da sich aus den niedrigen Frequenzen die wesentlichen Kontrastinformationen des Bildes ergeben, welche wiederum die Grundlage für eine effektive Wavelet-Transformation bilden.[44, 46]

Abb. 2 Iterative Rekonstruktion der MRT-Bilder bei CS-basierten Sequenzen nach Blasche et al. "Compressed Sensing - The Flowchart"[45], mit freundlicher Genehmigung von Siemens Healthineers



Der k-Raum wird inkohärent unterabgetastet, wodurch nach der Fouriertransformation ein MRT-Bild mit vielen noise-artigen Artefakten resultiert. Durch Transformation in den Wavelet-Raum (W-Raum) und Entrauschung (Denoising) mittels Schwellenwertbestimmung wird eine Rauschbereinigung angestrebt. Die rauschbereinigte Bildinformation wird über Zwischenschritte in das MRT-Bild mit noise-artigen Artefakten reintegriert und die Artefakte dadurch reduziert. Der Prozess wiederholt sich bis ein deutlich rauschgemindertes, finales Bild nach circa 20-40 Zyklen zustande kommt.

CS wird in der klinischen Routineanwendung der kardialen MRT bereits in Cine-Sequenzen genutzt, welche der funktionellen und morphologischen Untersuchung der Ventrikel dienen.[47] Durch CS ist es möglich, die Scan-Zeit, bei erhaltener Bildqualität, zu verringern. Insbesondere multimorbide Patienten profitieren von der verringerten Scan-Zeit.[48] Des Weiteren werden neue Anwendungen durch die kurzen Bildakquisezeiten ermöglicht. So beschreibt Strugnell et al., wie durch CS eine



ergometrische, funktionelle MRT-Untersuchung ermöglicht wird, die so bisher nur aus der Stress-Echokardiographie bekannt war.[49] CS kommt schon heute in vielen anderen Bereichen der MRT-Bildgebung zum Einsatz, wie zum Beispiel bei der MRT-Angiographie, dem funktionellen MRT, muskuloskelettaler MRT oder MRT-Spektroskopie.[50]

#### **1.4.4 Perfusionsdiagnostik mittels CS-basierter MRT-Sequenz**

In dieser Studie wurde eine CS-basierte Gradientenechosequenz zur Perfusionsbildgebung hinsichtlich ihrer Bildqualität und diagnostischen Aussagekraft untersucht. Sie wird von hier an SPARSE-Sequenz (SP) genannt. Da bei der MRT-Perfusionsbildgebung der LV im zeitlichen Verlauf immer in der gleichen Phase dargestellt werden muss, wurde hierbei nicht der k-Raum, sondern der k-t-Raum – also der k-Raum im zeitlichen Verlauf – observiert. Dies erfolgt im Speziellen mittels eines inkohärenten Auslesemusters entlang der Zeitachse. Zusätzlich kamen Optimierungsalgorithmen, wie k-t-BLAST, zum Einsatz, die auch in der Standardsequenz TurboFLASH verwendet werden. Diese basieren auf immer wiederkehrenden Mustern an Bewegung und Strukturen des Thorax, welche im Vorhinein ermittelt und später in die Bildgebung implementiert werden. [51, 52]

#### **1.5 Thesen**

Die folgenden Thesen wurden formuliert:

Die CS-basierte Gradientenechosequenz SPARSE ist der konventionellen Sequenz TFL hinsichtlich der Darstellung von Ischämien und damit in der Anwendung zur Detektion von Perfusionsdefiziten in der klinischen Routine nicht unterlegen.

Die SPARSE-Sequenz eignet sich zur Quantifizierung von Perfusionsdefiziten unter Zuhilfenahme von semi-quantitativen Methoden und ist der TFL-Sequenz dabei nicht unterlegen.

Die SPARSE-Sequenz ist der TFL-Sequenz hinsichtlich der Bildqualität und dem Vorkommen von Artefakten nicht unterlegen.

Auf Grund der höheren räumlichen Auflösung der SPARSE-Sequenz treten signifikant weniger DRA auf als in der TFL-Sequenz.

## **2. Methodik**

### **2.1 Studienplanung**

Diese Studie wurde als prospektive Single-Center-Studie mit einer kalkulierten Fallzahl von n = 26 Studienteilnehmer\*innen geplant. Das Screening erfolgte bei Patient\*innen, die in der klinisch-indizierten konventionellen MRT-Perfusionsbildgebung (TFL-Sequenz) eine neu aufgetretene Minderperfusion zeigten. Eingeschlossene Patient\*innen wurden für eine Wiederholung der MRT-Perfusionsuntersuchung mittels der Studien-Sequenz (SPARSE) gewonnen. Bei allen Studienteilnehmer\*innen war, auf Grund des positiven Befundes der konventionellen Stress-MRT-Untersuchung, eine ICA indiziert. Die ICA erfolgt nach der SPARSE-MRT-Untersuchung. Die ICA inklusive der FFR-Messung galt als Referenzstandard für die Beurteilung bezüglich des Vorliegens einer relevanten Koronarstenose.

Die Durchführung dieser Studie, mit der Studiennummer ISRCTN59354874 und Referenznummer EA1/081/15, wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, am 31.03.2015 genehmigt. Alle studienbezogenen Untersuchungen erfolgten im Helios Klinikum Berlin-Buch, Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin.

### **2.2 Selektion der Studienteilnehmer\*innen**

#### **2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Suche nach geeigneten Studienteilnehmer\*innen erfolgte aus der klinischen Routine anhand folgender Kriterien:

Die Einschlusskriterien waren Volljährigkeit, Einwilligungsfähigkeit, Einwilligung in die Studienteilnahme, komplikationslose Durchführung der konventionellen MRT-Perfusionsbildgebung, Perfusionsdefizit in der konventionellen MRT-Sequenz und damit die aus der MRT-Untersuchung resultierende Indikation zur ICA.

Die Ausschlusskriterien waren: Klaustrophobie, keine sukzessive ICA geplant oder von den Patient\*innen abgelehnt, vorhergehender akuter Myokardinfarkt in einem Zeitraum

von  $\leq 6$  Monaten vor dem Routine-MRT, sehr schlechte Bildqualität des Routine-MRT, MRT-Kontrastmittelallergie, Kontraindikation für Adenosin-Gabe, chronische Niereninsuffizienz, persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern, vorhergehende interventionelle ICA in einem Zeitraum von  $\leq 30$  Tagen und fehlende Einwilligung in die Studienteilnahme.

### **2.2.2 Rekrutierung und Aufklärung**

Den Patient\*innen wurde direkt nach der MRT-Untersuchung, während des stationären Aufenthaltes oder telefonisch, im Rahmen der Wiedereinbestellung zur geplanten ICA, die Eignung für die Studienteilnahme mitgeteilt. Dabei wurden die Studienteilnehmer\*innen über den Ablauf und Umfang der Studie informiert. An die telefonisch kontaktierten Patient\*innen wurde zudem bei Interesse eine schriftliche Vorabinformation versandt. Die Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung erfolgten mindestens 24 Stunden vor der Studienuntersuchung.

## **2.3 Ablauf der magnetresonanztomographischen Untersuchungen**

Alle MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5-Tesla-Magnetresonanztomographen (MAGNETOM AvantoFit, Siemens Healthineers®, Erlangen, Deutschland) durchgeführt.

### **2.3.1 Vorbereitung der Studienteilnehmer\*innen zur MRT-Untersuchung**

Die Proband\*innen wurden gebeten, mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung auf koffeinhaltige Lebensmittel und Schokolade zu verzichten. Diese Produkte können die Adenosinwirkung verringern.[20]

Direkt vor der Untersuchung legten die Studienteilnehmer\*innen alle metallischen Gegenstände ab. Dann wurden die Kontraindikationen für Adenosin- und Kontrastmittelapplikation nochmals geprüft.

Danach begaben sich die Studienteilnehmer\*innen in die liegende Position am MRT-Scannertisch. Anschließend wurden EKG-Elektroden, Pulsoxymeter und Blutdruckmanschette, Gehörschutz und zwei Venenverweilkanülen angelegt – jeweils

eine für die Adenosin- und eine für die KM-Gabe. Das beschriebene Monitoring dient der Überwachung der Vitalparameter sowie der Steuerung der MRT-Sequenzen. Die Vitalparameter wurden in der Auswertung zur Vergleichbarkeit der Untersuchungsbedingungen gegenübergestellt. Anschließend wurden, vor dem Einfahren des Scannertisches, die Oberflächenspulen auf der Brust der Patienten installiert.

Das Empfängersystem bestand aus einer beweglichen Empfängerspulenkomponente mit 18 Spulenelementen und einer festen Anordnung mit 32 Spulenelementen.

Im Gehörschutz befanden sich Kopfhörer, welche während der Untersuchung den Kontakt zu den Studienteilnehmer\*innen ermöglichten und über welche Atemanweisungen gegeben werden konnten. Der Ablauf war bei Routine- und Studien-MRT gleich.

### 2.3.2 Protokoll der MRT-Sequenzen

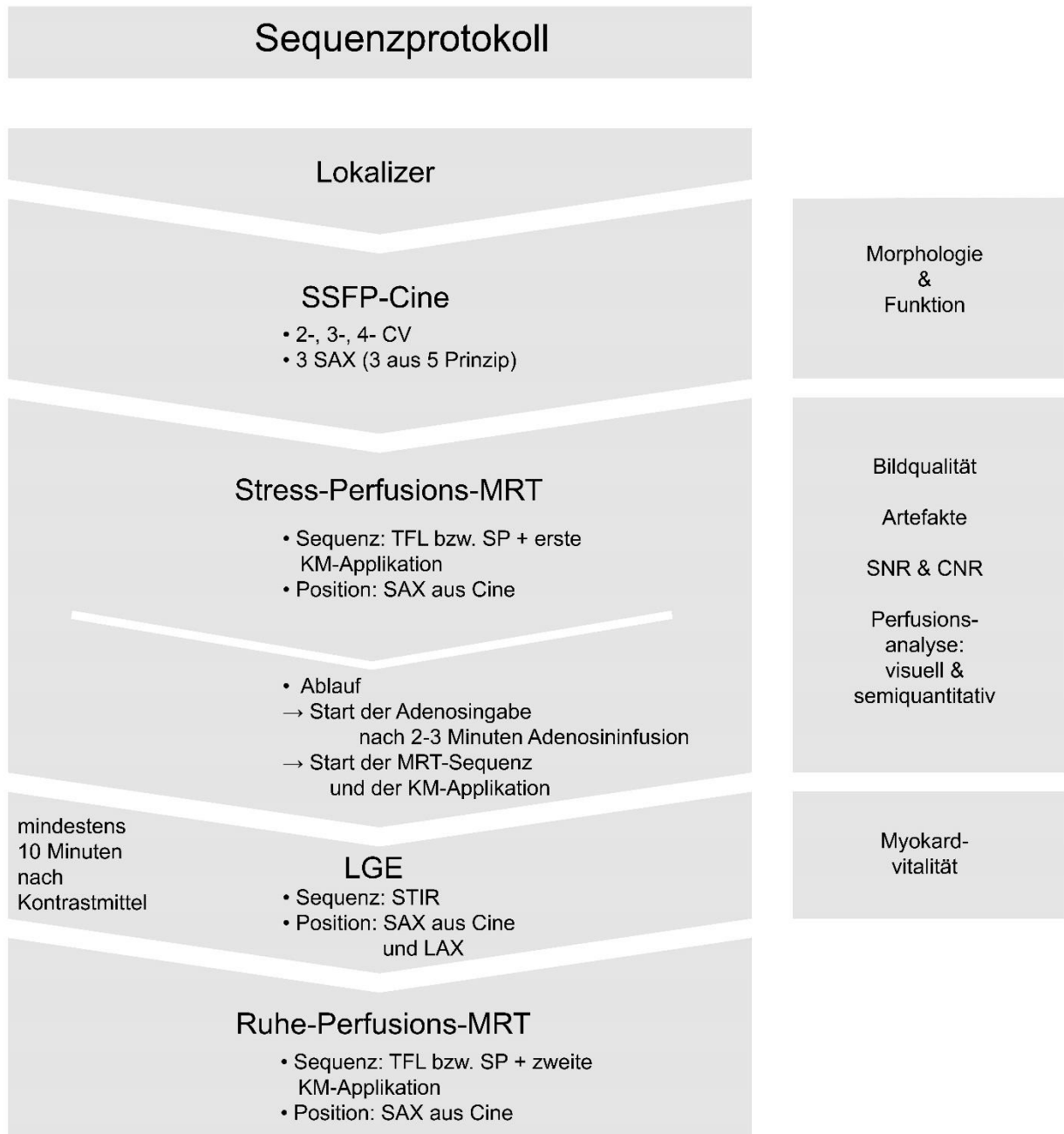
MRT-Sequenzen sind Bildgebungsprogramme, in denen der Ablauf von Signalinduktion und Signalauslese festgelegt ist. Im Sequenzprotokoll ist die Abfolge von Sequenzen eines Untersuchungsganges definiert. Das MRT-Sequenzprotokoll dieser Studie ist in Abbildung 3 dargestellt. Die Sequenzparameter sind in Tabelle 2 aufgeführt.

*Tabelle 2 Sequenzparameter der Perfusionssequenzen (TurboFLASH und SPARSE) und der LGE-Sequenz (FLASH-PSIR);*

Parameter	Einheit	TurboFLASH	SPARSE	FLASH-PSIR
Schichtdicke	[mm]	8	8	7
Wiederholungszeit (TR)	[ms]	180	162	variabel
Echozeit	[ms]	1,18	1,18	5,17
Inversionszeit (TI)	[ms]	110	105	variabel
Bandbreite	[Hz]	650	650	140
Flip-Winkel		12°	15°	30°
Matrix	[mm]	192x152	256x194	192x256
Bildausschnitt (FOV)	[mm]	380x300	400x318	400x318
Pixelgröße	[mm]	1,92x1,92	1,64x1,64	1,37x1,37

Abk.: mm – Millimeter, ms – Millisekunden, Hz – Hertz (1/s)

Abb. 3 Sequenzprotokoll der MRT-Untersuchungen der Routine- und der Studienuntersuchung



In der Abbildung ist das MRT-Sequenzprotokoll (links) und ihre die Bedeutung für die Auswertung (rechts) abgebildet. Der Ablauf der Routine-MRT-Untersuchung und der Studien-MRT-Untersuchung war gleich. Nach dem Lokalizier, einer Planungsaufnahme, folgte die SSFP (Steady-state free precession) Cine-Sequenz. Sie zeigte die myokardiale Form und Bewegung im Zwei-, Drei- und Vierkammerblick (2-, 3-, 4-CV) sowie in drei Kurzachsenschnittebenen (SAX). Die Perfusionsaufnahmen wurden in der Ebene der drei SAX der Cine-Aufnahmen realisiert. Zehn Minuten nach Kontrastmittelgabe erfolgten dann die Late Gadolinium Enhancement-Aufnahmen (LGE) mittels PSIR-Sequenz (phase-sensitive Inversion Recovery). Abkürzungen: KM – Kontrastmittel, TFL – konventionelles MRT, SP – Studien-MRT, LAX – Langachsenschnittebene, SNR – Signal-to-Noise-Ratio, CNR – Contrast-to-Noise-Ratio

Die Untersuchung mittels konventioneller MRT (TurboFLASH) fand in der klinischen Routine vor Einschluss in die Studie statt. Bei allen eingeschlossenen Patienten enthielt das Routineprotokoll mindestens die bSSFP-Cine-Sequenz in 2-, 3-, 4-Kammerblick und in drei SAX-Schnittebenen für Morphologie- und Funktionsbewertung sowie die Perfusionssequenz unter Adenosinstress und die LGE-Aufnahmen zur Visualisierung von myokardialen Narben und Fibrosen. TurboFLASH und SPARSE unterschieden sich minimal in den Parametern TI, Flip-Winkel, FOV und TR. Ein wesentlicher Unterschied war die erhöhte Bildauflösung in der SPARSE-Sequenz mit 1,64x1,64mm statt 1,92x1,92mm in der TFL-Sequenz. Die Perfusionsbildgebung erfolgte in freier Atmung. Der in Kapitel 1.4.1 beschriebene iterative Rekonstruktionsmechanismus wurde 40 Mal durchgeführt.

### **2.3.3 Stressmedikament und Kontrastmittel**

Zur Darstellung der myokardialen Perfusion wurden nacheinander zwei kontrastmittelgestützte, kontinuierliche MRT-Aufnahmen in drei SAX-Schnittebenen durchgeführt, eine Stress- und eine Ruhe-Perfusion. Für die Letztere wurde kontinuierlich Adenosin mit einer Flussrate von 140 µg/kg Körpergewicht (KG) pro Minute appliziert. Nach etwa drei Minuten war der Zeitpunkt der stärksten Vasodilatation erreicht, was sich bei den Studienteilnehmer\*innen durch Hitzegefühl, Unwohlsein, Palpitationen, Dyspnoe, Herzfrequenzanstieg von mindestens 10% gegenüber der Ruheherzfrequenz, Absinken des Blutdruckes oder pektanginöse Beschwerden bemerkbar machte.[20, 53]

Sobald diese Zeichen der positiven Stressreaktion eintraten, wurden die MRT-Sequenz und KM-Applikation synchron gestartet.

Die Applikation des Kontrastmittels Gadoteridol (Prohance, Bracco, Mailand, Italien) erfolgte als Bolus von 0,1 mmol/kg KG mit einer Flussrate von 6 ml/s. Gadoteridol ist eine gadolinium-haltige Komplexverbindung, die Gadolinium-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane heißt.[34] Anschließend wurden mit 20ml 0,9 prozentiger Natriumchlorid-Lösung Kontrastmittelreste aus dem Infusionssystem ausgespült. Das KM wurde mittels Infusorpumpe MEDRAD Spectris Solaris EP (Bayer Pharmaceuticals, Leverkusen, Deutschland) und Adenosin wurde mittels Perfusor (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) automatisch infundiert.

## **2.4 Ablauf der Koronarangiographie**

Die ICA erfolgte nach der Studien-MRT-Untersuchung. Die Indikation zur ICA wurde leitliniengerecht nach der Klinik der Patient\*innen und dem Ergebnis der Routine-MRT-Untersuchung, unabhängig von dieser Studie gestellt. Die ICA erfolgte, nach Aufklärung und Einwilligung der Patient\*innen, im Herzkatheterlabor mittels Koronarangiographiesystem (SIEMENS AXIOM Sensis XP, SIEMENS, Erlangen, Deutschland) und wurde von einem erfahrenen Facharzt für Kardiologie durchgeführt.

### **2.4.1 Vor- und Nachbereitung der Patient\*innen zur ICA**

Zur Vorbereitung erfolgte die laborchemische Untersuchung von Nierenfunktion, thyreoidaler Stoffwechsellage, Blutbild und Blutgerinnung der Patient\*innen. Des Weiteren wurde ein Ruhe-EKG angefertigt. Vor der Untersuchung fand die Abfrage etwaiger Vorfunde, Medikation und Allergien statt. Die Patient\*innen sollten am Tag der Untersuchung nüchtern sein.

Direkt vor der Untersuchung wurde ein peripherer, venöser Zugang etabliert und der Bereich der arteriellen Punktion rasiert, zweifach desinfiziert und steril abgedeckt. Während der Untersuchung wurden die Vitalparameter mittels Blutdruckmessung, EKG-Ableitung und Pulsoxymetrie überwacht. [54]

Die ICA ist eine digitale Subtraktionsangiographie der Koronararterien, welche auf Röntgendurchleuchtung basiert. Daher wurde zu jeder Zeit der Strahlenschutz für die Patient\*innen und das Personal mittels Bleiabdeckungen, Bleischürze, Schilddrüsenschutz und Bleihaube gewährleistet. Zusätzlich verhinderten kurze Durchleuchtungszeiten und ein Strahlengang mit niedriger Streustrahlung eine hohe Strahlenbelastung. [24]

Nach Abschluss der ICA wurde die arterielle Punktionsstelle mittels Verschlussanker oder Druckverband versiegelt. Die Monitorüberwachung wurde gegebenenfalls während der stationären Nachsorge fortgeführt.



### **2.4.2 Ablauf der ICA und visuelle Beurteilung der Koronararterien**

Nach Lagerung und Vorbereitung der Patient\*innen wurde zu Beginn der Intervention ein arterieller Zugang mittels modifizierter Seldingertechnik etabliert. Hierfür erfolgte die Punktion der A. brachialis, radialis oder femoralis, Intubation eines Führungsdrahtes und über diesen das Einbringen eines Schleusensystems in das punktierte Gefäß.[24]

Alle weiteren Katheter wurden von nun an entlang des Führungsdrahtes über die Schleuse in das arterielle Gefäßsystem eingebracht. Das Standardkathetersystem, bestehend aus einem 5-Frech-Katheter mit einem weichen, j-förmigen Führungsdraht, wurde bis zur Bulbus aortae vorgewegt. Dort wurden nun die Coronarostien intubiert, KM injiziert und mittels digitaler Subtraktionsangiographie die Koronaranatomie dargestellt.

In dieser Studie wurde die ICA als Referenzstandard der KHK-Diagnostik betrachtet. Für die Beurteilung von Koronarbefunden bei der ICA werden Stenosegrad, hämodynamische Relevanz der Stenose, Beschaffenheit der Gefäßwand und Infarktisiko betrachtet. Die Stenosegrade werden visuell abgeschätzt und nach prozentualem Verschluss eingeteilt in Wandunregelmäßigkeiten (<25%), geringgradige Stenose (25-49%), mittelgradige Stenose (50-74%), hochgradige Stenose (75-89%), höchstgradige Stenose (>90%), funktioneller Verschluss (99%) und kompletter Verschluss (100%).[24] Bei Patient\*innen mit visuell mittel- und hochgradiger Stenose erfolgte eine FFR-Messung zur Überprüfung der hämodynamischen Relevanz.

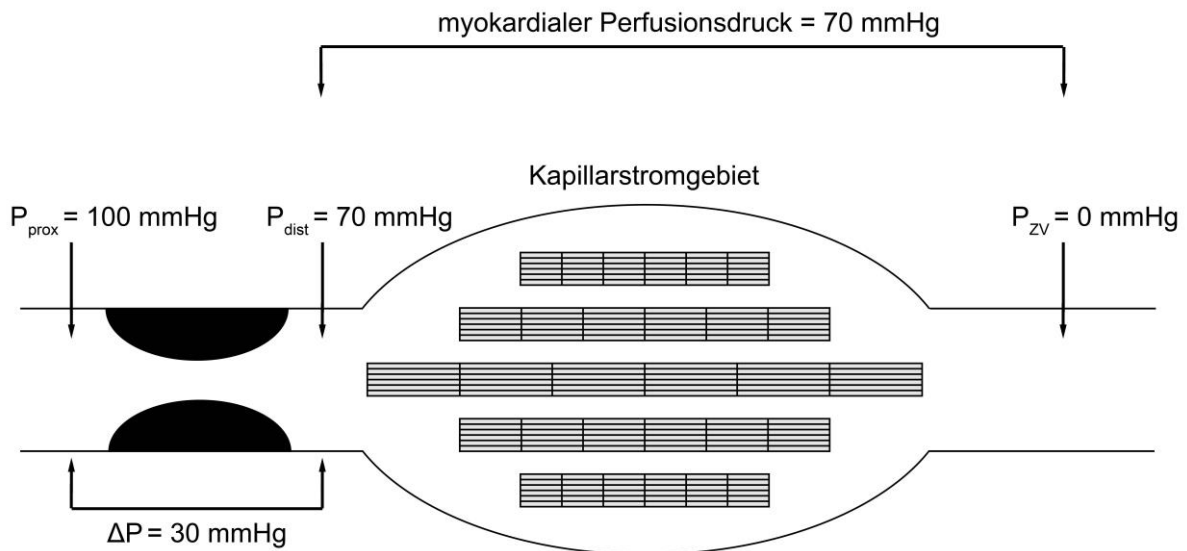
### **2.4.3 Die FFR-Messung**

Für die FFR-Messung wurde ein spezieller Druckdraht oder -katheter verwendet. Zur Flussberechnung wurde der intravaskuläre Druck distal der Koronarstenose – vor und während medikamentös induzierter Hyperämie – gemessen und mit dem Druck proximal der Stenose verglichen.

Mit Hilfe der Druckmessung während maximaler Vasodilatation konnte die intravaskuläre Flussminderung quantifiziert werden, welche durch die Stenose verursacht wurde. Die FFR ist der Quotient, aus dem Perfusionsdruck distal der Stenose geteilt durch den Perfusionsdruck proximal dieser.[55] Das Prinzip wurde in Abbildung 4 nach Pijls et al. illustriert.[56] Entsprechend der ESC-EACTS-Leitlinie[25] zur Revaskularisierung war

eine koronararterielle Stenose mit einem FFR-Wert  $\leq 0,8$  interventionsbedürftig und wurde in der Studie als minderperfundiert gewertet. [57]

Abb. 4 Schematische Darstellung der FFR-Messung nach Pijls et al. [56]



Gezeigt sind die intraluminalen Druckverhältnisse während maximaler Vasodilatation proximal der Stenose ( $P_{\text{prox}}$ ), distal der Stenose ( $P_{\text{dist}}$ ), der mittlere zentralvenöse Druck ( $P_{\text{zv}}$ ) und die Druckdifferenz entlang der Stenose  $\Delta P$ . Beispiel: Aus den gegebenen Druckverhältnissen von 70mmHg distal und 100mmHg proximal der Stenose ergibt sich eine FFR von 0,7.

## 2.5 Auswertung der MRT-Untersuchungen

Die Auswertung erfolgte anhand der SCMR Post-processing Guideline (engl. Auswertungsleitlinie), welche 2013 von Schulz-Menger et al. publiziert wurde.[21]

Die Beurteilung der Bildqualität, des Artefaktvorkommens, die Bestimmung von Morphologie, Funktion, Signal-to-Noise-Ratio und Contrast-to-Noise-Ratio sowie die visuelle Perfusionsbewertung wurden mit der Auswertungssoftware CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Kanada) realisiert.

Die semiquantitative Analyse der Myokardperfusion erfolgte mit Hilfe der Prototype-Software MASS (MR Analytical Software System, Version 2016-EXP). Diese wurde von Rob van der Geest, Department Radiology, Division of Image Processing, Leiden University Medical Center, Niederlande entwickelt und uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

### **2.5.1 Beurteilung der Bildqualität und des Artefaktvorkommens der Perfusionssequenzen**

Für die Bewertung der Bildqualität und Artefaktanfälligkeit wurden die 52 Perfusionssequenzen randomisiert und verblindet. Lediglich der Modus, also Stress- oder Ruhe-Perfusions-MRT, blieb bekannt. Zwei unabhängige Untersucher beurteilten die MRT-Bilder und vergaben null bis vier Punkte für die Bildqualität. Dabei entsprachen vier Punkte exzellenter, drei Punkte guter, zwei Punkte moderater, ein Punkt niedriger und null Punkte nichtdiagnostischer Bildqualität.[58] Die Perfusionsbildgebung erfolgte in flacher, freier Atmung, wobei die Thoraxbewegungen zu Bildverschiebungen führen konnten, die durch einen Bewegungskorrekturalgorithmus ausgeglichen wurden. Trotz der Bewegungskorrektur konnten, bei ausgedehnten Atembewegungen oder Fehlern in der Triggerung der MRT-Sequenz, Bewegungsartefakte verbleiben.

Diese Atemartefakte wurden für die Bewertung hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Beurteilbarkeit der MRT-Untersuchung mit vier Punkten für nicht signifikante, drei Punkten für leichte, zwei Punkten für mittelmäßige, ein Punkt für deutliche und null Punkten für nichtdiagnostische Beeinflussung der Beurteilbarkeit skaliert.

Darüber hinaus wurden Dark-Rim-Artefakte (DRA) beobachtet, welche in der MRT-Perfusionsbildgebung häufig auftreten. Hierbei handelt es sich um kurzzeitig auftretende, hypointense, subendokardiale Randsäume. Sie können die Bewertung von Perfusionsdefiziten erschweren. Die DRA zeigten eine Verminderung der SI unterhalb des Ausgangswertes vor KM-Applikation, was sie von minderperfundiertem Myokard unterschied. Sie waren häufig nicht mehr als ein Voxel breit und traten meist kurzzeitig, in nicht mehr als sechs aufeinanderfolgenden Bildern auf.[21]

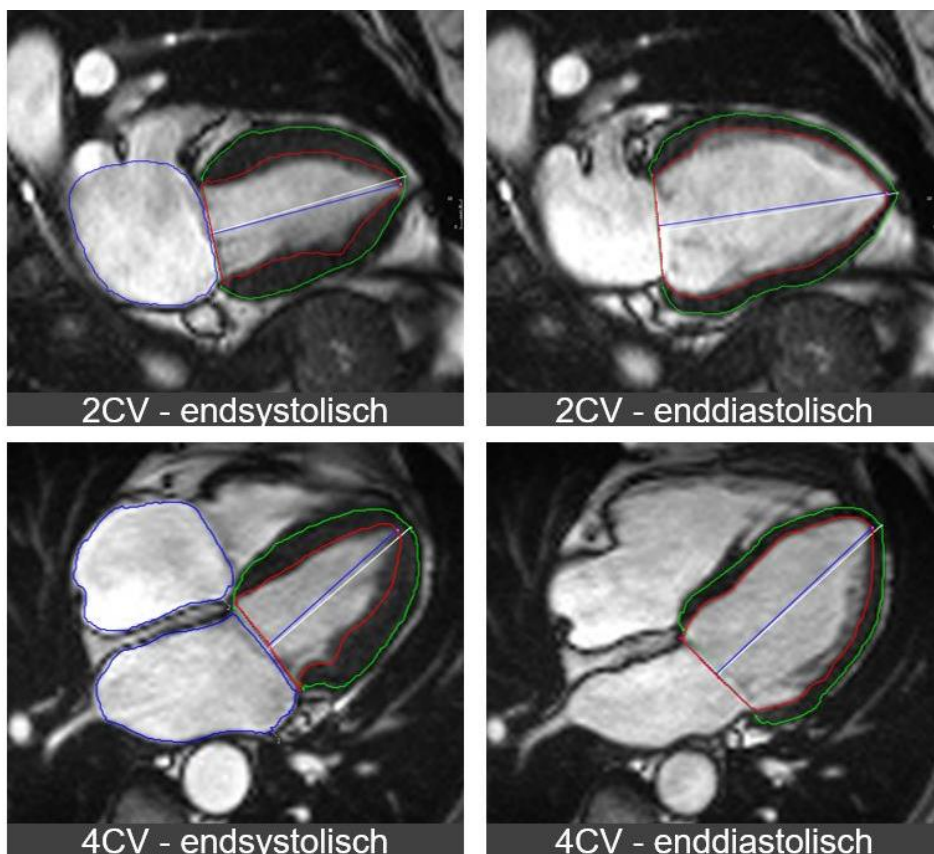
Die DRA wurden je Schnittebene hinsichtlich ihrer Dauer sowie der radialen und transmuralen Ausdehnung erfasst. Bei allen weiteren Artefakten, wie Faltungsartefakten und Metallartefakten, wurde die Häufigkeit je Schnittebene für jede Untersuchung betrachtet.[59]

## 2.5.2 Auswertung der linksventrikulären Morphologie und Funktion

Die kardiale Morphologie und Funktion wurden anhand der Cine-bSSFP-Sequenzen ermittelt, um die Vergleichbarkeit der Untersuchungsabläufe und des kardialen Ausgangszustandes, zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt, zu überprüfen.

Folgende Parameter wurden dafür ermittelt: Biplane linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), linksventrikuläres, enddiastolisches Volumen (LVEDV), myokardiale Masse, Herzzeitvolumen und Herzindex. Dafür erfolgte, endsystolisch und enddiastolisch, die Konturierung der epi- und endokardialen Grenzen im Zwei- und Vierkammerblick der Cine-bSSFP-Sequenzen für eine biplane Berechnung der Parameter, wie in Abbildung 5 gezeigt ist.[21]

*Abb. 5 Beispielabbildung zur Konturierung der myokardialen Grenzen für die biplane Berechnung*



Die Abbildung zeigt die Konturierung der kardialen Strukturen anhand von Cine-SSFP-Bildern im Zweikammerblick (2CV) und Vierkammerblick (4CV) in Endsystole und Enddiastole. Die Konturierung der Vorhöfe erfolgte lediglich in der Endsystole.

Konturen: rot – endokardial, grün – epikardial, blau – Vorhofkonturen

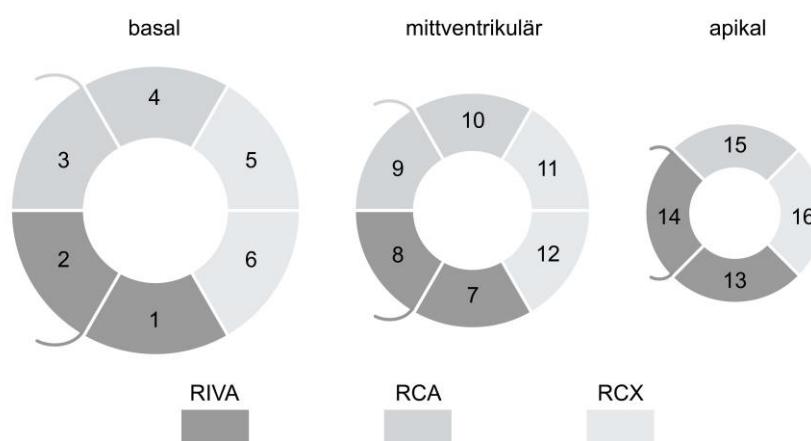
### 2.5.3 Visuelle Beurteilung der myokardialen Perfusion

Die visuelle Bewertung der Perfusion basiert auf der Homogenität des SI-Anstieges im Myokard während des Einstroms von KM, wie in 1.3 beschrieben. Hierfür wurde das Kontrastmittelverhalten im Myokard jeweils in einer basalen, mittventrikulären und apikalen Schnittebene bewertet. Zur Detektion von Perfusionsdefiziten wurde die myokardiale Kontrastmittelaufnahme während der Stress-Untersuchung und der Ruhe-Untersuchung vergleichend betrachtet.

Vor der Beurteilung wurde ein geeigneter Bildausschnitt für die Betrachtung des LV gewählt, sowie der Kontrast und die Helligkeit für alle sechs Bildausschnitte übereinstimmend kalibriert. Induzierbare Perfusionsdefizite zeichneten sich als umschriebener, verminderter SI-Anstieg im Myokard ab. Die myokardiale Vitalität wurde ebenfalls für die Bewertung berücksichtigt. Die visuelle Perfusionsbewertung erfolgte basierend auf den Regeln der eingangs genannten Guideline.[21]

Die minderperfundierten Areale konnten anhand des Segmentmodells der American Heart Association (AHA-Modell) den koronararteriellen Versorgungsgebieten räumlich zugeordnet werden.[60]

Abb. 6 AHA-Segment-Modell der myokardialen Zuordnung der Koronararterien nach Cerqueira et al.[60]



Darstellung des AHA-Segment-Modell des Myokards in Kurzachsenausrichtung der Schnittebenen basal, mittventrikulär und apikal. Die Segmente wurden den Versorgungsgebieten der Koronararterien zugeordnet. Abkürzungen: RIVA - Ramus interventricularis anterior, RCA – Rechte Koronararterie, RCX – Ramus circumflexus

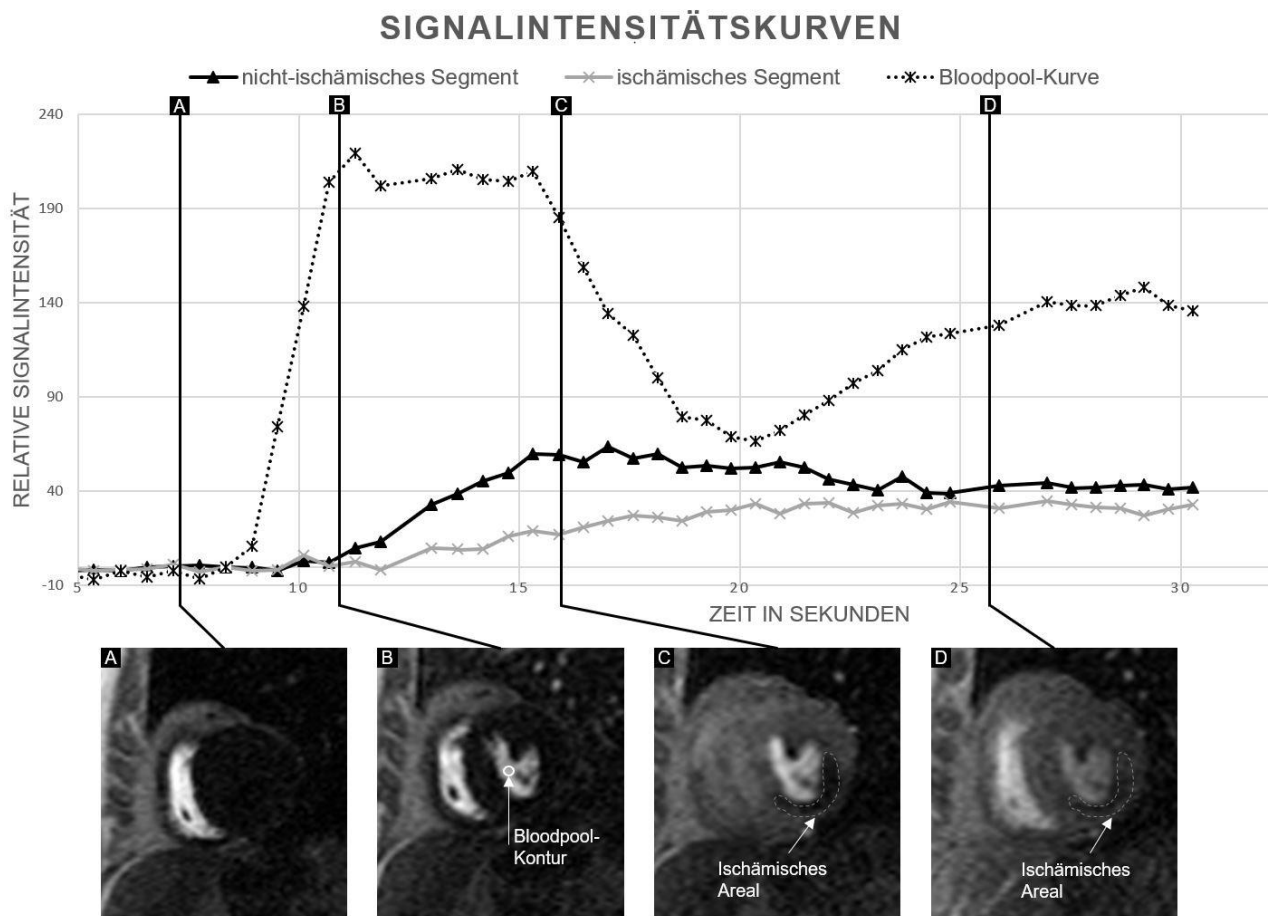
Hierfür wurde das linksventrikuläre Myokard basal und mittventrikulär in sechs und apikal in vier gleichgroße Bereiche unterteilt, die myokardialen Segmente. Innerhalb dieser Segmentierung war die Zuordnung zu den hauptversorgenden Koronararterienstämmen möglich. Die Versorgungsgebiete des Ramus interventricularis anterior (RIVA), des Ramus circumflexus (RCX) und der rechten Koronararterie (RCA) sind in Abbildung 6 illustriert.[60]

Des Weiteren wurde die visuelle MRT-Perfusionsbewertung mit den Ergebnissen der ICA auf Segmentebene vergleichend betrachtet. Dafür fand eine adjustierte Zuordnung der ICA-Befunde zu den Myokardsegmenten des AHA-Modells statt. Die ICA-Ergebnisse bildeten als Referenzstandard die Vergleichsgrundlage. Anhand dessen wurde die Spezifität und Sensitivität der visuellen Bewertung auf Segmentebene bestimmt.

Die Transmuralität – die Ausdehnung zwischen subendokardialem und subepikardialem Bereich – wurde nicht gesondert betrachtet. Für die Analyse wurde die myokardiale Perfusion von zwei unabhängigen Untersuchern bewertet. Im Rahmen der Interobserver-reliabilitätsbewertung erfolgte anschließend eine wiederholte Bewertung durch einen dritten Untersucher.

Das Prinzip der Detektion von ischämischen Arealen und der Transfer der visuellen Bewertung auf die Quantifizierung ist in Abbildung 7 dargestellt.

Abb. 7 Darstellung einer Perfusionsuntersuchung anhand der SI-Kurven und der MRT-Bilder im zeitlichen Verlauf



Die Abbildung zeigt die Graphen der Signalintensitätskurven von einem ischämischen und einem nicht-ischämischen Segment, sowie vom Bloodpool während einer Stress-Perfusionsuntersuchung. Darunter sind MRT-Bilder aus der mittventrikulären Kurzachsenschnittebene der Perfusionsuntersuchung abgebildet und Zeitpunkten im Graphen zugeordnet. In Abbildung B ist die Bloodpool-Kontur eingezeichnet, die konstant an dieser Position verbleibt und aus welcher sich die Bloodpool-Kurve ableitet. In den Abbildungen C & D ist ein ischämisches Areal abgebildet, welches das ischämische Segment des Graphen widerspiegelt.

#### **2.5.4 Visuelle Beurteilung der myokardialen Vitalität**

Bei der Perfusionsdiagnostik ist die Betrachtung der myokardialen Vitalität von Bedeutung, da neben poststenotischen, vitalen Myokardabschnitten auch avitales Narbengewebe zu visuellen Perfusionsminderungen führt. Vitale Bereiche profitieren, im Gegensatz zu Myokardnarben, von der interventionellen oder chirurgischen Reperfusion, weshalb die Vitalitätsdiagnostik in der MRT-Perfusionsbildgebung eine wichtige Rolle einnimmt.[61]

Die Vitalitätsbildgebung beruhte auf dem verzögerten Kontrastmittelsignalverhalten und wird daher (engl.) Late Gadolinium Enhancement genannt. Nach intravenöser KM-Gabe reichte sich Gadolinium durch Extravasation im interstitiellen Raum an und wurde anschließend gleichmäßig wieder aus diesem ausgewaschen. In avitalem Gewebe, wie beispielsweise Narbengewebe, ist der interstitielle Raum vergrößert. Außerdem sind in diesem die Extravasation und das Auswaschen verzögert. Das Narbengewebe zeigte deshalb hohe Signalintensitäten in Aufnahmen, die mindestens 10 Minuten verzögert zur KM-Gabe erstellt wurden.[38] Vitales Myokardgewebe war zu diesem Zeitpunkt bereits wieder überwiegend kontrastmittelfrei und entsprechend signalarm.

Für die LGE-Bildgebung kam eine 2D PSIR-Sequenz in Kurzachsen- und Langachsen-ausrichtung zum Einsatz. Die Akquise erfolgte bei der Routine-MRT-Untersuchung mindestens 10 Minuten nach KM-Applikation unter Zuhilfenahme einer Look-Locker-Sequenz. Die Sequenzdetails sind im Kapitel 2.3.2 Tabelle 2 aufgeführt. [1]

Die Look-Locker-Sequenz detektierte die optimale Inversionszeit (TI). Also die Zeit, die benötigt wurde, um die ursprüngliche longitudinal Magnetisierung nach dem 180°-Inversionspuls der inversion recovery-Sequenz zu erreichen. Damit konnte für die PSIR-Sequenzen eine optimierte TI eingestellt werden, bei der das Myokardgewebe kaum Signal zeigt und somit der Kontrast zwischen gesundem Myokard und Narbe erhöht wurde.[38, 62]

Die Bewertung der LGE-Aufnahmen erfolgte für jedes AHA-Segment bezüglich des Vorhandenseins von Narben und Fibrosen und wurde in die visuelle Perfusionsbewertung mit einbezogen.

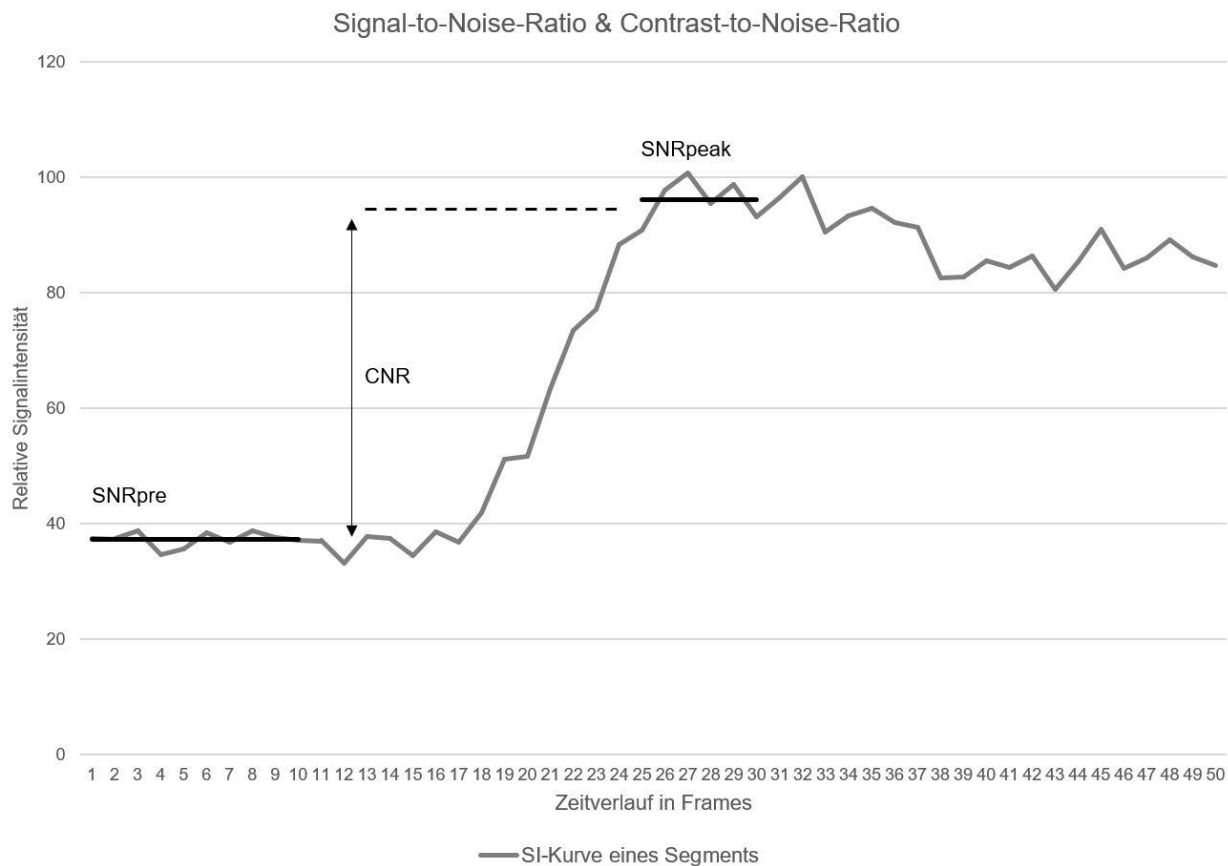


### 2.5.5 Berechnung von Signal-to-Noise-Ratio und Contrast-to-Noise-Ratio

Die Parameter Signal-to-Noise-Ratio (SNR) und Contrast-to-Noise-Ratio (CNR) wurden für die Perfusionsuntersuchungen aus den SI-Kurven errechnet, wie in Morton et al. beschrieben.[63] Dafür wurden SNR<sub>pre</sub>-Werte für das Basissignal, also das myokardiale Signal vor Applikation des KM, und SNR<sub>peak</sub>-Werte für die Phase der höchsten kontrastmittelinduzierten Signalelevation erhoben. Um SNR<sub>pre</sub> und SNR<sub>peak</sub> zu errechnen, wurden der Mittelwert und die Standardabweichung der SI-Werte, vor KM-Applikation und während der stärksten myokardialen Anreicherung, bestimmt. Die SNR ist der Quotient aus der mittleren SI während pre- oder peak-Phase, geteilt durch die Standardabweichung der SI während der pre-Phase. Aus der Differenz von SNR<sub>peak</sub> zu SNR<sub>pre</sub> errechnete sich die CNR. Die SNR- und CNR-Werte wurden je Myokardsegment errechnet.[64]

Dafür wurden in der Auswertungssoftware CVI42 subendokardiale und subepikardiale Konturen in den SAX-Aufnahmen der Perfusionsuntersuchung etabliert. Damit konnten Myokardsegmente nach dem AHA-Modell [60] definiert werden und für jedes Segment SI-Kurven ermittelt werden. Für die Auswertung von SNR und CNR wurden, beziehend auf Morton et al.[63], lediglich die sechs mittventrikulären Segmente je Perfusionsuntersuchung betrachtet. Die mittventrikuläre Schicht war subjektiv jene mit der stabilsten Bildqualität.

Abb. 8 Prinzip der Bestimmung von SNR<sub>pre</sub>, SNR<sub>peak</sub> und CNR anhand der Signalintensität-Zeit-Kurve einer Perfusionsuntersuchung



Auf der y-Achse ist die Signalintensität abgebildet und auf der x-Achse die Zeit. SNR<sub>pre</sub>, SNR<sub>peak</sub> und CNR sind innerhalb der Signalintensitätskurve aufgezeichnet.

### 2.5.6 Semiquantitative Bestimmung der myokardialen Perfusionsreserve

Die myokardiale Perfusionsreserve (MPR) ist eine Möglichkeit, die myokardiale Perfusion anhand von MRT-Untersuchungen zu quantifizieren. Hierfür wurde das Signalverhalten mit Hilfe von SI-Kurven dargestellt und zur Berechnung der MPR-Werte genutzt. Um die SI in verschiedenen Segmenten des Herzmuskels zu messen, wurden zunächst subepikardiale und subendokardiale Konturen des LV definiert. Die Bestimmung der Konturen erfolgte unter der Zuhilfenahme von Cine-bSSFP-Images in der gleichen Schnittebene. Durch diesen Abgleich konnten Verwechslungen von Myokard mit Papillarmuskeln, epikardialem Fettgewebe oder perikardialen Flüssigkeitsansammlungen vermieden werden.

Des Weiteren war es notwendig, einen räumlichen Referenzpunkt zu definieren. Dafür wurde der anterioren Insertionspunkt des rechten Ventrikels gewählt. Dieser wurde zur Gliederung des linksventrikulären Myokards nach AHA-Modell benötigt.[60] Der LV wurde dabei in 16 Segmente unterteilt, sechs basal und mittventrikulär und vier apikal, wobei die Nummerierung der Segmente von basal anterior gegen den Uhrzeigersinn nach apikal lateral verläuft. Die Segmente sind in der jeweiligen Schicht gleich weit. Das Prinzip der Segmentierung ist in Abbildung 6 und Abbildung 9 dargestellt.

Abb. 9 Prinzip der Konturierung und Segmentierung nach AHA-Modell

**Segmentierung und Konturierung der Perfusionsuntersuchung**

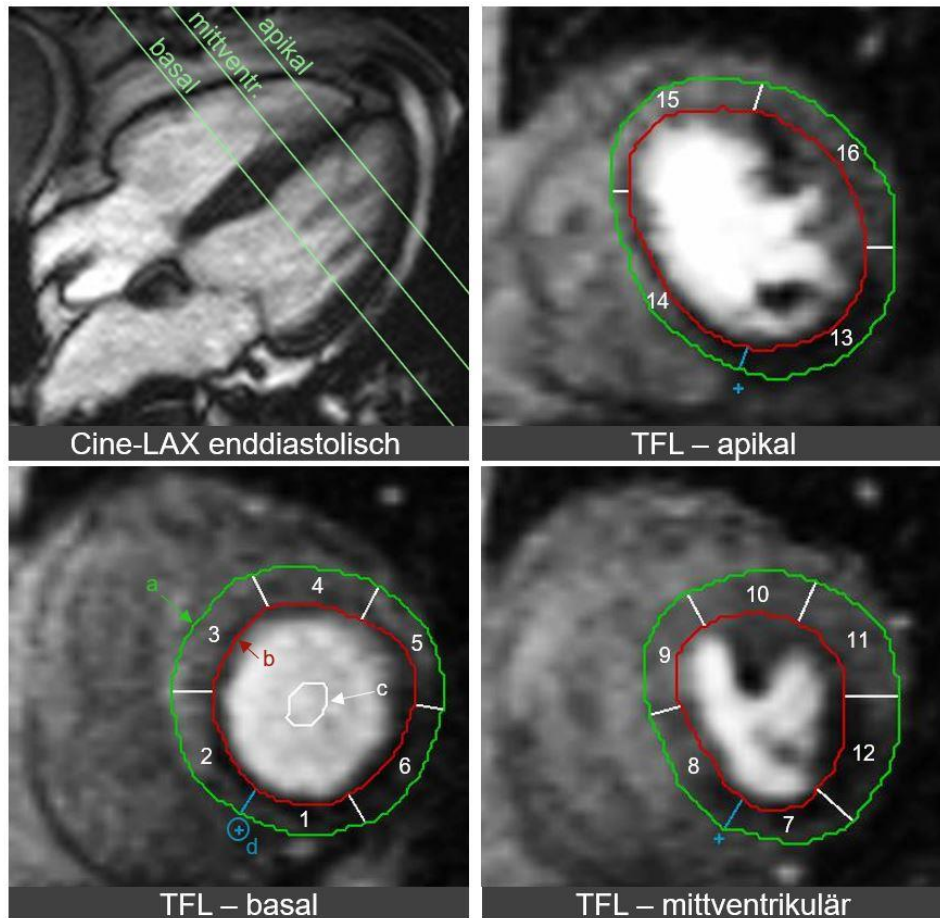
a subepikardiale Kontur

b subendokardiale Kontur

c Bloodpool-Kontur

d anteriorer Insertionspunkt

Segmente 1-16



Am Beispiel eines Studienteilnehmers sind SAX-Perfusionsbilder der TurboFLASH-Sequenz in den Schnittebenen basal, mittventrikulär und apikal (TFL-basal/mittventrikulär/apikal) und enddiastolisches Langachsen-Cine-Bild der bSSFP-Sequenz (Cine-LAX enddiastolisch) dargestellt. Nach dem Etablieren der Konturen und der Insertionspunktes, wird das Myokard in gleich weite Segmente geteilt.

Für jedes Segment wurden SI-Kurven ermittelt und mit dem Signal der intraventrikulären Kontrastmittelpassage ins Verhältnis gesetzt. Um diese zu bestimmen, galt es innerhalb des LV eine Region of Interest (engl. für betrachtetes Gebiet) zu definieren. Aus dieser

konnte das intraventrikuläre Kontrastmittelverhalten, also der Signalanstieg in der Bloodpool-Region, ermittelt werden.

Die Konturen der Bloodpool-Region wurden in der basalen Schnittebene, mit gezieltem Ausschluss der Papillarmuskeln, etabliert. Anschließend wurde die Bloodpool-Kurve für die Berechnungen in allen drei Schichten verwendet, da die Bildakquise der basalen Schicht als erstes erfolgte und somit den stärksten Kontrastmittelanstieg darstellte. Die basale Bloodpool-Kurve wurde für die Normalisierung der maximalen Anstiegsunterschiede der SI, die sich aus verschiedenen Herzzeitvolumina ergeben, benötigt.[65] Dies war bei der Berechnung von Indizes besonders wichtig, da eine Untersuchung mit Adenosin und eine ohne Adenosin erfolgte und somit das Herzzeitvolumen variieren konnte.[65, 66]

Es handelte sich lediglich um eine semiquantitative Messung, da kein Grenzwert der MPR für minderperfundierte Segmente wie in Costa et al.[67] definiert wurde, sondern das MPR-Verhalten in regelrecht perfundierten und minderperfundierten Arealen zwischen der TurboFLASH- und der SPARSE-Sequenz verglichen wurden.

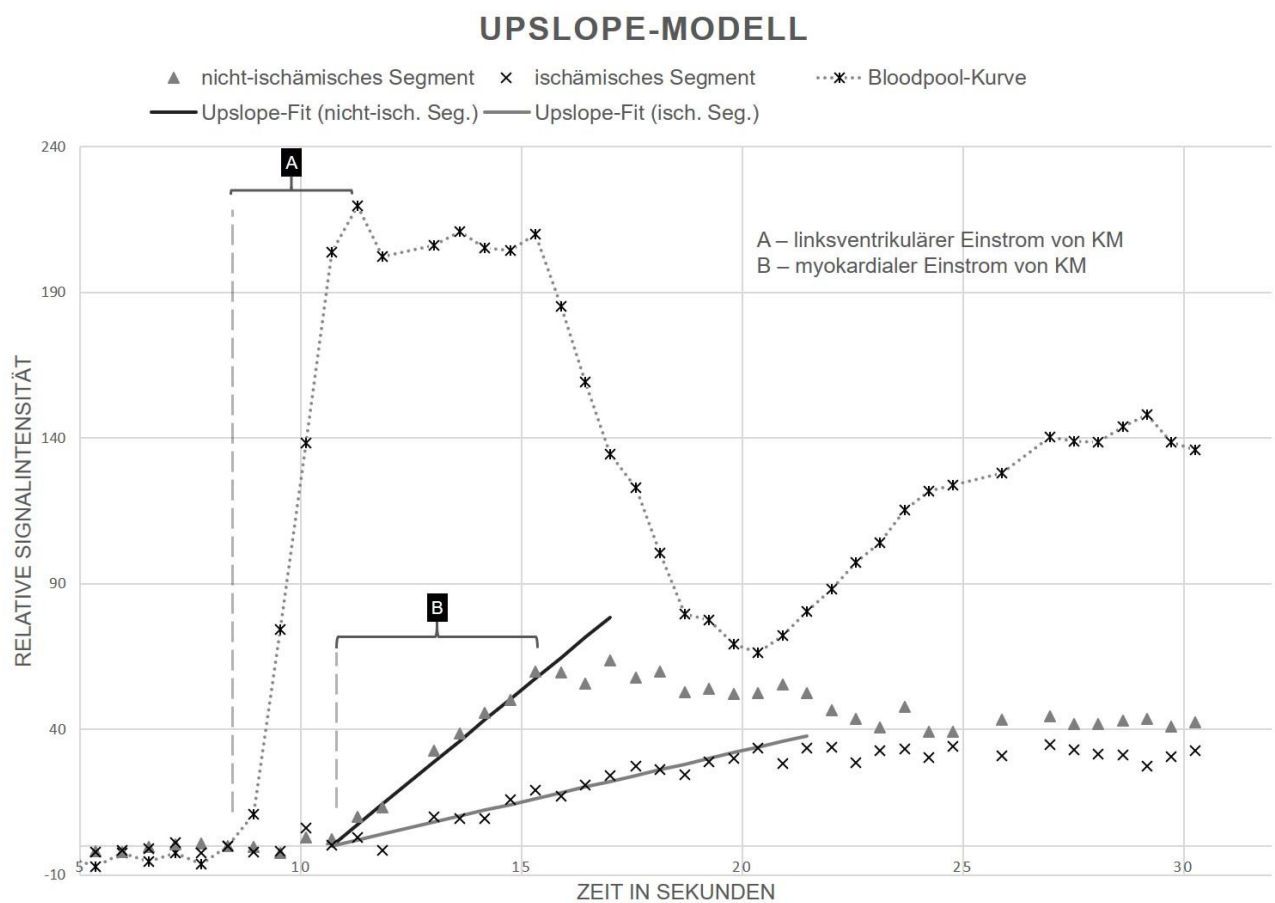
Darüber hinaus erfolgte eine Normalisierung der MPR-Werte, um die interindividuelle Vergleichbarkeit zu verbessern. Dafür wurden die Mittelwerte der MPR aus den, im Rahmen der ICA erwartbaren, regelrecht perfundierten Segmenten jeder Probandin und jedes Probanden errechnet. Anschließend konnte der normalisierte MPR-Wert, der Quotient aus MPR-Wert und oben genanntem Mittelwert, für jedes Segment ermittelt werden.

#### **2.5.6.1 MPR-Berechnung mittels upslope-Methode**

Die MPR-Berechnung basierte auf dem Prinzip des Gleichgewichtes von ein- und ausströmendem KM in myokardiales Gewebe nach intravenöser KM-Applikation, wie in Kapitel 1.3 beschrieben. In regelrecht perfundierten Arealen kam es, im Vergleich zu minderperfundierten Arealen, zu einem rapideren Signalintensitätsanstieg, was durch Adenosin-induzierte Vasodilatation forciert wurde. Nach KM-Applikation zeigte sich ein rapider Signalanstieg in den SI-Kurven der einzelnen Segmente. Der resultierende Anstieg (engl. upslope) wurde durch den Anstieg der Bloodpool-Kurve dividiert, um oben genannte Limitation zu umgehen. Die benötigten Kurven wurden in Abbildung 12 beispielhaft dargestellt. Daraus resultierten sogenannte Perfusionsindizes, normalisierte Anstiege der segmentalen SI, die auch als myokardialer Blutfluss (engl. myocardial blood

flow, MBF) bezeichnet werden.[68] Aus den sich so ergebenden MBF-Werten für Stress- und Ruhe-Untersuchung wurde ein Quotient gebildet, welcher der MPR entsprach. Dabei galt, MBF-Stress dividiert durch MBF-Ruhe entsprach der MPR.[66]

Abb. 10 Signalintensitäts-Zeit-Kurven von einem ischämischen und einem nicht-ischämischen Myokardsegmenten und dem Bloodpool zur Veranschaulichung des Upslope-Modells



Auf der x-Achse ist die Zeit und auf der y-Achse die Signalintensität definiert. Die drei Kurven zeigen das Signalintensitätsverhalten innerhalb der Segmente und des Bloodpools. Die Geraden stellen die SI-Anstiege dar, welche in der Upslope-Methode genutzt werden. A verdeutlicht den Zeitraum des KM-Einstroms in den linken Ventrikel und B den Zeitraum des Einstroms ins Myokard. Sie markieren den Zeitraum des maximalen Signalintensitätsanstieges.

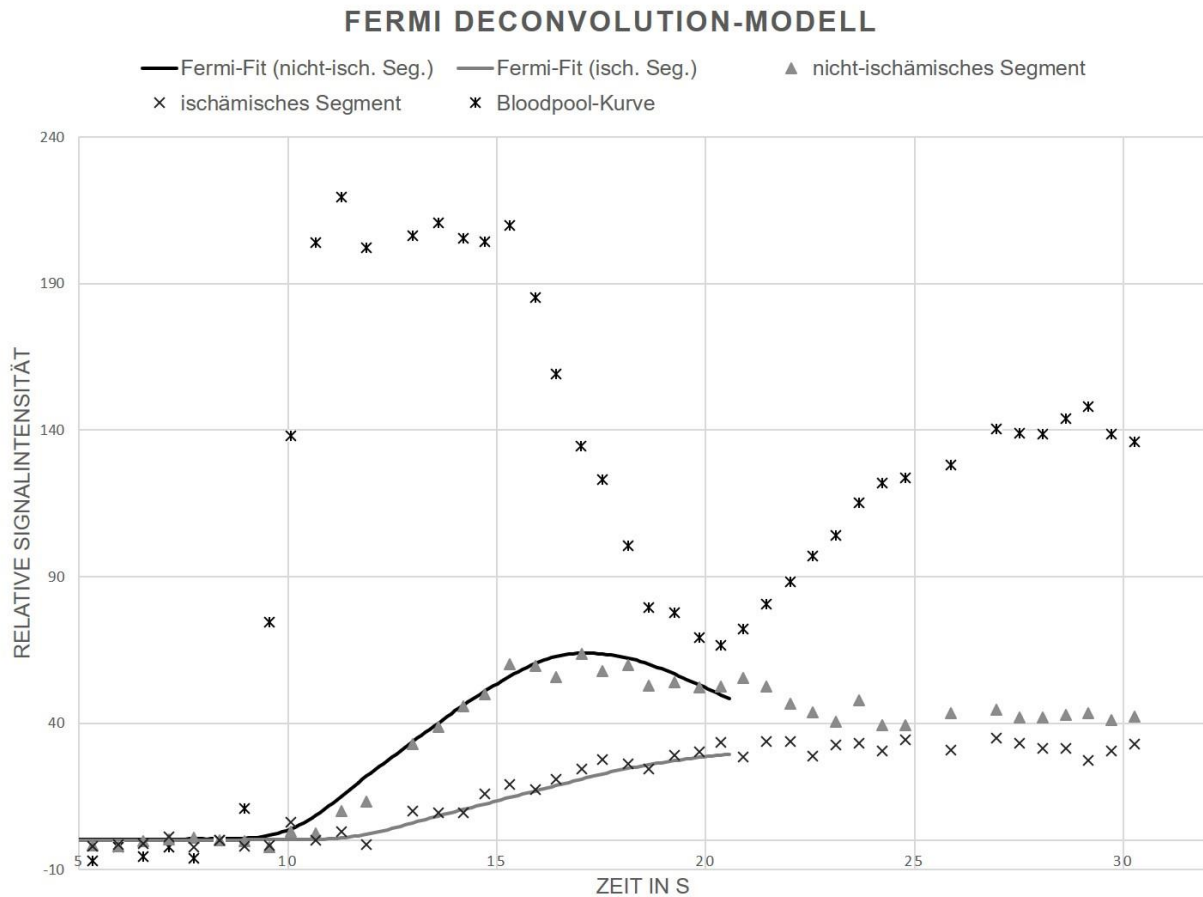
Anhand der koronarangiographischen Befunde der Patienten wurden erwartbar minderperfundierte Myokardsegmente definiert und mittels der visuellen Perfusionsanalyse adjustiert. Die Zuordnung der koronararteriellen Versorgungsgebiete

zu den linksventrikulären Myokardsegmenten ist nicht immer eindeutig, sodass Perfusionsdefizite die Segmentgrenzen überschreiten, was beispielsweise bei Segment 5 in Abbildung 9 deutlich wird. Daher wurden in Zusammenschau von ICA-Befunden, AHA-Modell und visueller Perfusionsbewertung regelrecht perfundierte und ischämische Segmente definiert. Anschließend fand der Vergleich der MPR-Werte von erwartbar ischämischen Segmenten mit denen der erwartungsgemäß, nicht-ischämischen Segmente zwischen beiden MRT-Techniken statt.

#### ***2.5.6.2 MPR-Berechnung basierend auf dem Fermi deconvolution model***

Eine weitere Möglichkeit den MBF zu berechnen, ist das Anpassen einer Kurvenfunktion an die gemessene SI-Kurve durch sogenanntes curve fitting. Dies erfolgte durch die Annäherung einer Kurve, der Fermi-Funktion, an den SI-Kurvenverlauf.

Abb. 11 Signalintensitäts-Kurven von einem ischämischen und einem nicht-ischämischen Myokardsegmenten und dem Bloodpool zur Veranschaulichung des Fermi deconvolution-Modells



Die Achsendefinition ist analog zur Abbildung 10. Auch hier sind SI-Kurven zweier Myokardsegmente und des Bloodpools abgebildet. Die durchgehenden Linien verdeutlichen die Fermi-Kurven, die sich an die SI-Punkte des Segments annähern und dann zur MBF-Berechnung in dieser Methode dienen.

Dafür kam ein numerischer Optimierungsalgorithmus, der sogenannte Marquardt-Levenberg-Algorithmus, zum Einsatz. Mit diesem wurde ein theoretischer Kurvenverlauf, die Fermi-Funktion, an den tatsächlichen SI-Kurvenverlauf angenähert. Die Anfangsamplitude der eingepassten Fermi-Funktion wurde dann als MBF gewertet. Die MBF-Berechnung war in der MASS-Auswertungssoftware implementiert und wurde in Jerosch-Herold et al.[69] detailliert beschrieben. Aus den MBF-Werten errechneten sich äquivalent zur upslope-Methode die MPR-Werte.[67] Auch für die Fermi-basierte MPR-Berechnung erfolgte ein Vergleich zwischen erwartbar ischämischen und nicht-ischämischen Segmenten für beide Sequenzen.

## 2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der Software SPSS Statistics 26 (IBM SPSS Statistics, Armonk, USA: IBM Corp.) Die Daten wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Bei allen Studienpatient\*innen erfolgten zwei MRT-Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten. Um die Vergleichbarkeit der Untersuchungsverhältnisse zu zeigen, wurden die morphologisch-funktionellen Parameter und die Herzfrequenzen vor und während des Adenosin-Stress-MRT ermittelt und mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests auf signifikante Unterschiede getestet.

Des Weiteren wurden die Mittelwerte von SNR und CNR mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests auf signifikante Unterschiede getestet, nachdem mittels des Kolmogorov-Smirnow-Tests die Nichtnormalverteilung festzustellen war.

Zur Evaluation der diagnostischen Performance der Sequenzen erfolgte ein Vergleich der visuellen Perfusionsbewertung mit den Befunden der ICA. Dafür fand eine Übertragung der ICA-Befunde auf das AHA-Modell statt, wie in Kapitel 2.5.3 erläutert.[60]

Auf Grundlage dessen wurden die Spezifität und die Sensitivität auf Ebene der Segmente errechnet. Die koronarangiographische Bewertung galt dabei als Referenzstandard.

Drei unabhängige Untersucher führten die visuelle Beurteilung durch. Die Bewertung der Interobserverreliabilität der visuellen Analyse wurde mittels Fleiss' Kappa Analyse auf Segmentebene erbracht. Dies ist kurzgefasst eine statistische Methode, bei der anhand nominaler Daten Aussagen zur Übereinstimmung von mehr als zwei Bewertern getroffen werden können. Dafür war es notwendig, die beobachtete und die erwartete Übereinstimmung zu berechnen und ins Verhältnis zu setzen. Es galt dabei, Werte  $< 0,0$  als schlechte, zwischen 0 und 0,2 als geringe, zwischen 0,21 und 0,4 als mittelmäßige, zwischen 0,41 und 0,6 als angemessene, zwischen 0,61 und 0,8 als beträchtliche und Werte zwischen 0,81 und 1,0 als beinahe perfekte Übereinstimmung der Bewerter zu interpretieren.[70]

Darüber hinaus erfolgte die Gegenüberstellung der MPR-Mittelwerte für koronarangiographisch minderperfundierte und normal perfundierte Segmente. Die statistische Testung erfolgte mittels abhängigem t-Test.

Für diese semiquantitative Analyse wurde die Interobserverreliabilität mittels des zweifach, gemischten Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) auf Konsistenz



überprüft. Hier galten ICC-Werte  $>0,9$  als exzellente, zwischen  $0,75$  und  $0,9$  als gute, zwischen  $0,5$  und  $0,75$  als moderate und  $< 0,5$  als geringe Übereinstimmung zwischen den Untersuchern. Zudem wurden die Konfidenzintervalle der ICC-Werte ermittelt.[71]

### **3. Ergebnisse**

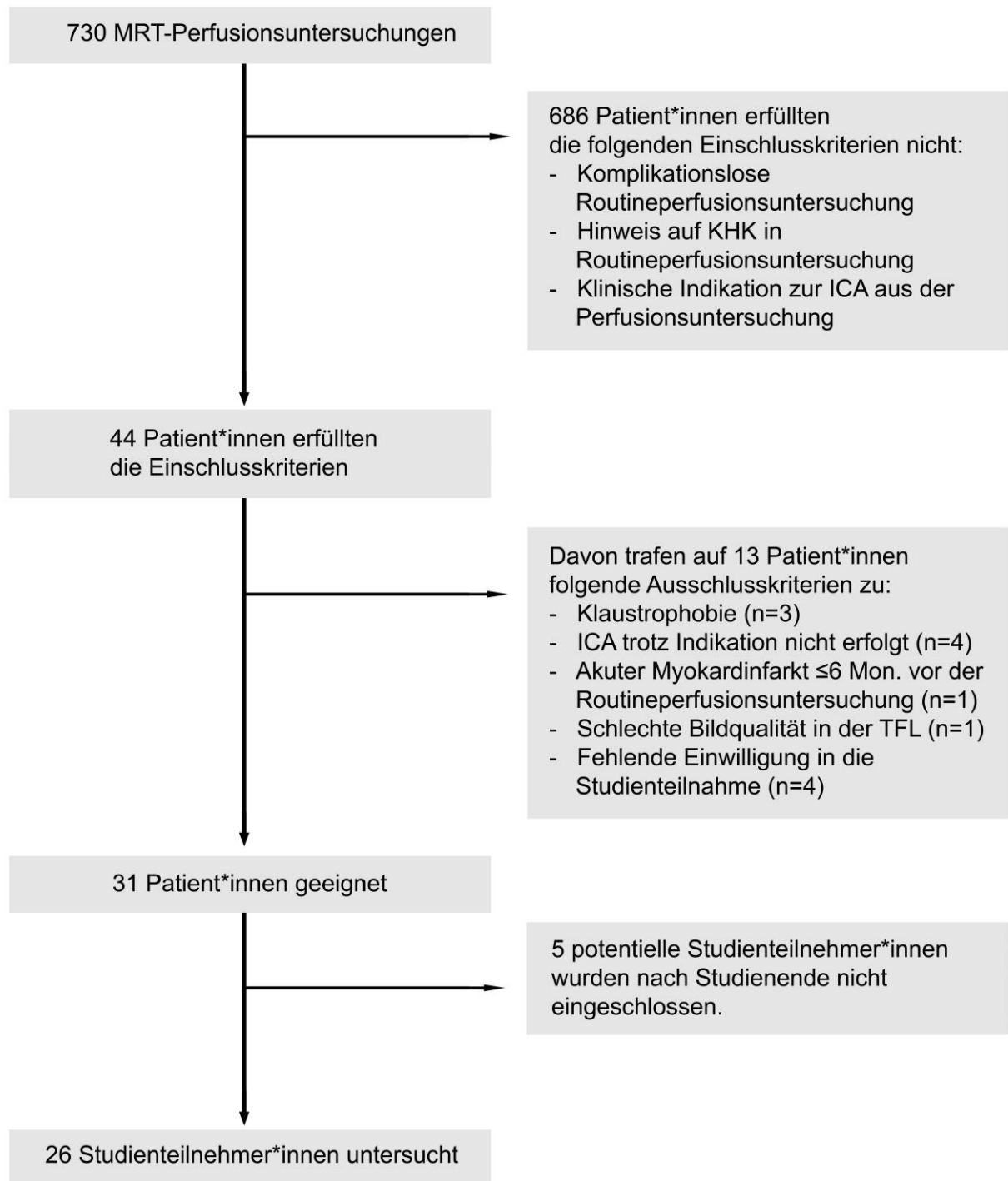
#### **3.1 Screening und Studienablauf**

Die Akquise und die studienbezogenen Untersuchungen der 26 Studienteilnehmer\*innen erfolgten im Zeitraum vom 01.05.2015 bis 07.12.2015. Dafür wurden alle 730 MRT-Perfusionsuntersuchungen des Routinebetriebes in diesem Zeitraum taggleich gesichtet. Von diesen erfüllten 686 Patient\*innen die Einschlusskriterien nicht und waren somit nicht für den Studieneinschluss geeignet. Die häufigsten Gründe dafür waren: Auf Grundlage der MRT-Perfusionsuntersuchung wurde keine Indikation für eine ICA gestellt, die Routineuntersuchung verlief nicht komplikationslos, die Patient\*innen hatten keinen Hinweis auf eine KHK in der Routineuntersuchung oder die ICA wurde noch am selben Tag durchgeführt, sodass, aus Gründen der Patientensicherheit und des erforderlichen Abstandes zwischen den Adenosinabgaben, keine weitere MRT-Perfusionsbildgebung erfolgen konnte.

Die übrigen 44 Patient\*innen waren potentiell für den Studieneinschluss geeignet. Von diesen konnten 26 Patient\*innen in die Studie eingeschlossen werden, 13 Patient\*innen wurden auf Grund von Ausschlusskriterien vor dem Studien-MRT ausgeschlossen und fünf Patient\*innen wurden nach Erreichen der kalkulierten Studienpopulation nicht mehr in die Studie eingeschlossen. Nach Ablauf der Untersuchung mussten drei Studienteilnehmer\*innen von der Auswertung ausgeschlossen werden, wie in 3.2 beschrieben. Das Screening sowie Ein- und Ausschlüsse sind in Abbildung 12 zusammengefasst.

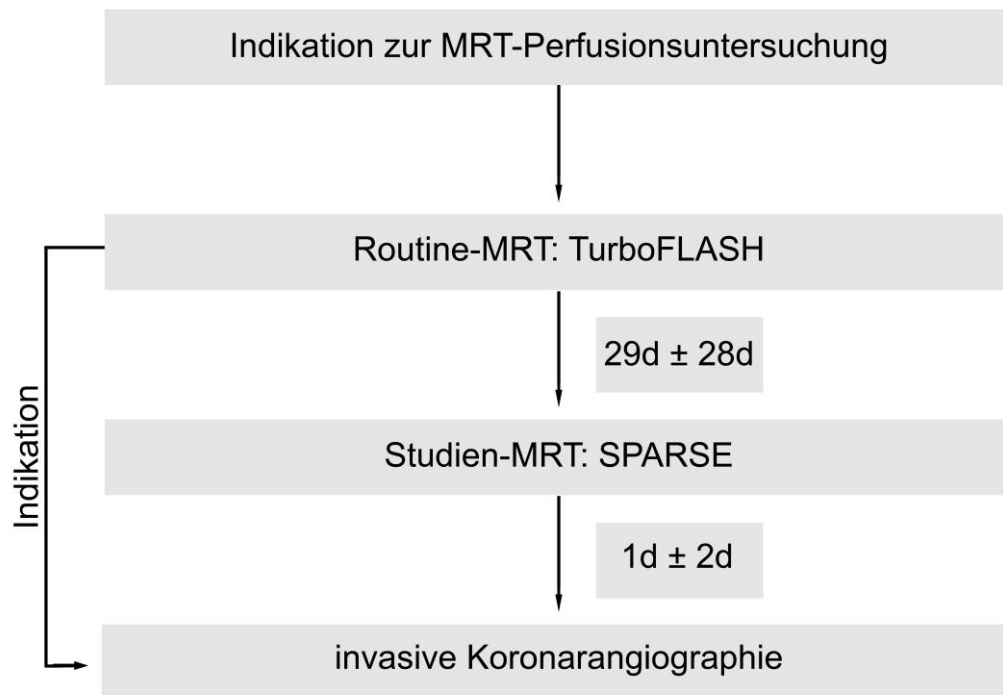
Die SPARSE-MRT-Untersuchung erfolgte wenigstens einen Tag und höchstens 91 Tage nach der TFL-MRT-Untersuchung, jedoch im Mittel 29 Tage  $\pm$  28 Tage. Bei allen Studienpatient\*innen war, auf Grund des positiven Befundes der TFL-MRT, eine ICA indiziert. Die indizierte ICA erfolgte am gleichen Tag oder höchstens zehn Tage nach der SPARSE-MRT-Untersuchung, im Durchschnitt einen Tag  $\pm$  zwei Tage. Der Ablauf der Studienuntersuchungen kann in Abbildung 13 nachvollzogen werden.

Abb. 12 Ablauf des Studienscreenings



Abk.: KHK – Koronare Herzkrankheit, MRT – Magnetresonanztomographie, ICA – invasive Koronarangiographie, TFL – konventionelle MRT-Untersuchung TurboFLASH,

Abb. 13 Untersuchungsabfolge



Abk.: MRT – Magnetresonanztomographie, d – Tag(e)

### 3.2 Studienpopulation und Ausschluss von Proband\*innen

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer\*innen war  $69,6 \pm 8,9$  Jahre und 46% der Untersuchten waren Frauen. Bei 50% der Studienteilnehmer\*innen, war eine KHK vor der ersten MRT-Untersuchung bekannt. Detaillierte Angaben zu Populationsparametern sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Drei der 26 Untersuchten Proband\*innen mussten nach dem Studien-MRT von der Analyse ausgeschlossen werden, da durch Arrhythmien die Herzzyklusphase zu stark variierte ( $n=1$ ) oder die MRT-Sequenzen des TFL-MRT unvollständig waren ( $n=2$ ). Die Perfusionsauswertung erfolgte auf Segmentebene. Nach dem Ausschluss von Untersuchungen auf Patientenebene, wurden bei TFL 22,6% und bei SPARSE 14,4%, der je Methode verbleibenden 368 Segmente, von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Der Ausschluss auf Segmentebene erfolgt vor allem auf Grund von Artefakten oder niedriger Bildqualität in einzelnen Schichten. In Tabelle 4 kann der Ausschluss auf Patienten- und Segmentebene nachvollzogen werden.

Tabelle 3 Charakteristika der Studienpopulation (n=26)

Parameter		
Alter		69,6 ± 8,9 Jahre
Geschlecht		♂14 / ♀12
BMI		28.3 ± 4.7 kg/m <sup>2</sup>
Risikofaktoren KHK	Hypercholesterinämie	16 (62%)
	arterielle Hypertension	23 (88%)
	Nikotinkonsum	17 (65%)
	positive Familienanamnese	12 (46%)
	Diabetes mellitus	5 (19%)
bekannte KHK		13 (50%)
zurückliegende PCI		11 (42%)
zurückliegende Bypass-OP		6 (23%)
Von Analyse ausgeschlossen		3 (11%)

In der Tabelle abgebildet sind die demographischen Daten der Studienteilnehmer\*innen, Risikofaktoren für KHK, vorbestehende KHK und die Anzahl ausgeschlossener Patient\*innen. Alter und BMI sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Abk.: BMI - Body Mass Index (berechnet als Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m])<sup>2</sup>), abs./% - absolute Zahlen und prozentualer Anteil, KHK – Koronare Herzkrankheit, PCI - Perkutane koronare Intervention

Tabelle 4 Übersicht zum Ausschluss auf Patienten- und Segmentebene

	TurboFLASH	SPARSE	Gesamt
26 Patienten	416 Seg.	416 Seg.	832 Seg.
3 Patienten ausgeschlossen	48 Seg.	48 Seg.	96 Seg.
23 Patienten für Auswertung	368 Seg. (100%)	368 Seg. (100%)	736 Seg.
Ausschluss auf Segmentebene	83 Seg. (22,6%)	53 Seg. (14,4%)	
Für Analyse	285 Seg. (77,4%)	315 Seg. (85,6%)	

Abk.: Seg. – Segmente

### 3.3 Morphologie und Funktion des LV und Vergleichbarkeit der Untersuchungsgänge

Die MRT-Untersuchungen fanden in einem zeitlichen Abstand von bis zu 91 Tagen statt. Um die Vergleichbarkeit der Untersuchungsgänge zu überprüfen, wurden morphologische und funktionelle Parameter bestimmt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Parametern der MRT-Untersuchungen zu beiden Zeitpunkten, wie in Tabelle 5 zu sehen ist. Die statistische Überprüfung erfolgte mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test.

*Tabelle 5 Gegenüberstellung der morphologischen und funktionellen Parameter beider zu vergleichender MRT-Untersuchungsgänge*

Parameter	Einheit	TurboFLASH	SPARSE	P-Werte (Z)*
LVEF (biplan)	%	57,8 ± 8,1	58,2 ± 7,8	1,0 (0,0)
LVEDV	mL	149 ± 36	145 ± 35	0,13 (-1,52)
Myokardmasse	g	81 ± 21	82 ± 19	0,28 (-1,09)
Schlagvolumen	mL	85,5 ± 21,9	83,8 ± 20,3	0,47 (-0,74)
SV-Index	mL/m <sup>2</sup>	43,7 ± 9,4	42,8 ± 8,7	0,36 (-0,93)
Herzzeitvolumen	L/min	5,8 ± 1,3	5,6 ± 1,5	0,09 (-1,7)
Herzindex	L/min/m <sup>2</sup>	3,0 ± 0,6	2,8 ± 0,7	0,053 (-1,94)

Hier sind Mittelwerte ± Standardabweichung der Parameter: LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDV – linksventrikuläres; enddiastolisches Volumen; SV-Index – Schlagvolumen-Index = Schlagvolumen im Verhältnis zur Körperoberfläche (KOF); Herzzeitvolumen – Volumenstrom pro Zeiteinheit; Herzindex – Herzzeitvolumen im Verhältnis zur KOF. \* Wilcoxon-Rangsummen-Test: p-Wert für nicht-parametrische Testung; für  $|Z| \leq 1,96$  gilt  $p > 0,05$ .

Der Effekt der Adenosin-Applikation und damit ein wichtiger Parameter für die Vergleichbarkeit der Perfusionsuntersuchung konnte anhand der Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz überprüft werden. In den Modi Ruhe und Stress separat betrachtet, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungen, wie in Tabelle 6 deutlich wird.

Tabelle 6 Blutdruckwerte und Herzfrequenzen während der MRT-Untersuchungen

Parameter	Einheit	Ruhe-MRT			Stress-MRT		
		TurboFLASH	SPARSE	p*	TurboFLASH	SPARSE	p*
sBD	[mmHg]	137 ± 21	134 ± 21	0,38	129 ± 22	123 ± 27	0,14
dBD	[mmHg]	75 ± 9	74 ± 9	0,63	69 ± 12	67 ± 12	0,45
Hf	[min <sup>-1</sup> ]	68 ± 12	67 ± 10	0,68	86 ± 11	85 ± 14	0,28

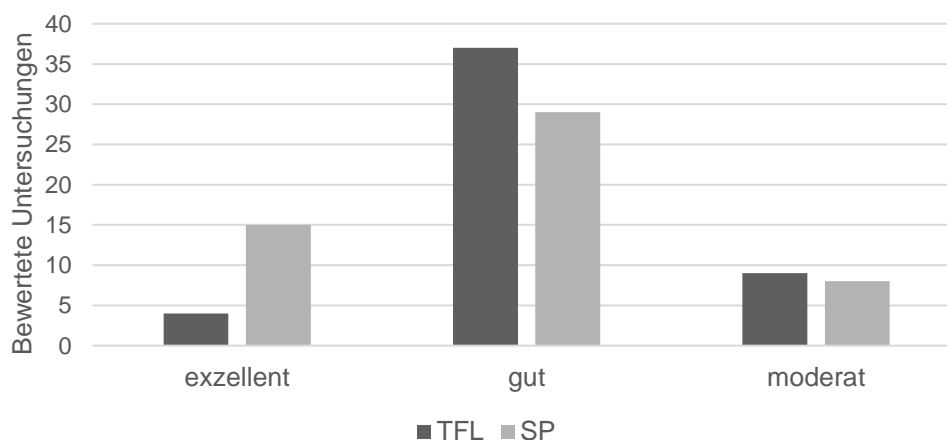
Hier abgebildet sind die Mittelwerte ± Standardabweichungen von Blutdruck und Herzfrequenzen während der MRT-Untersuchungen im Vergleich. Abk.: sBD – systolischer Blutdruck; dBD – diastolischer Blutdruck; Hf – Herzfrequenz; mmHg – Millimeter Quecksilbersäule. \* Wilcoxon-Test: p-Wert für nicht-parametrische Testung; für  $|Z| \leq 1,96$  gilt  $p > 0,05$

### 3.4 Bildqualität und Artefaktvorkommen in den Perfusionssequenzen

#### 3.4.1 Subjektive Bewertung der Bildqualität

In der Bewertung der Bildqualität mittels Scores konnte kein signifikanter Unterschied zwischen TurboFLASH (2,9 ± 0,5) und SPARSE (3,1 ± 0,6; p=0,06) nachgewiesen werden. Die Bildqualität war in 82% der TurboFLASH-Untersuchungen und bei 85% der SPARSE-Untersuchungen als gut oder exzellent bewertet worden, wie in Abbildung 14 zu sehen ist. Es gab eine schwache Tendenz zu einer besseren Bildqualitätsbewertung der SPARSE-Sequenz, die jedoch nicht signifikant war.

Abb. 14 Bewertung der Bildqualität im Vergleich von TFL und SPARSE

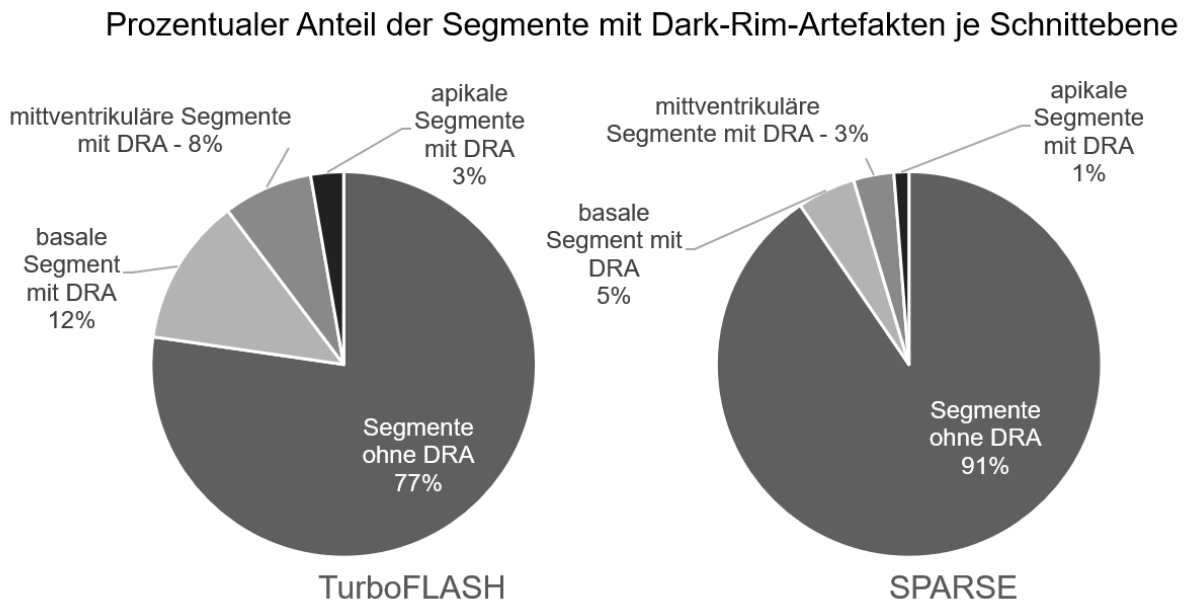


Auf der x-Achse steht die Bildqualität (exzellent, gut und moderat) und auf der y-Achse die Anzahl der bewerteten Untersuchungen.

### 3.4.2 Artefakhäufigkeit

In beiden Sequenzen waren DRA, Atmungsartefakte und weitere Artefakte zu sehen. Bei der SPARSE traten mit 9% deutlich seltener DRA auf als bei der TFL mit 23% der betrachteten Segmente. Die lokale Verteilung der DRA blieb jedoch bei beiden Sequenzen gleich, wie sich auch in Abbildung 15 zeigte. Unabhängig von den Perfusionssequenzen, wurden DRA deutlich häufiger in den basalen Schnittebenen beobachtet.

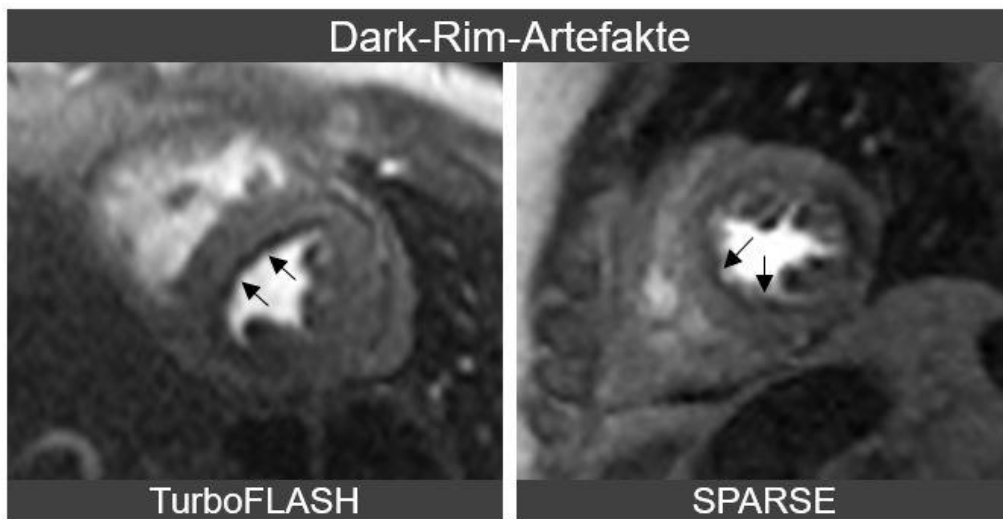
Abb. 15 Häufigkeit von DRA im Vergleich von TFL und SPARSE



Veranschaulicht sind die Häufigkeiten von Dark-Rim-Artefakten im Vergleich der Sequenzen. Segmente mit DRA wurde nach Schnittebene anteilig zugeordnet.

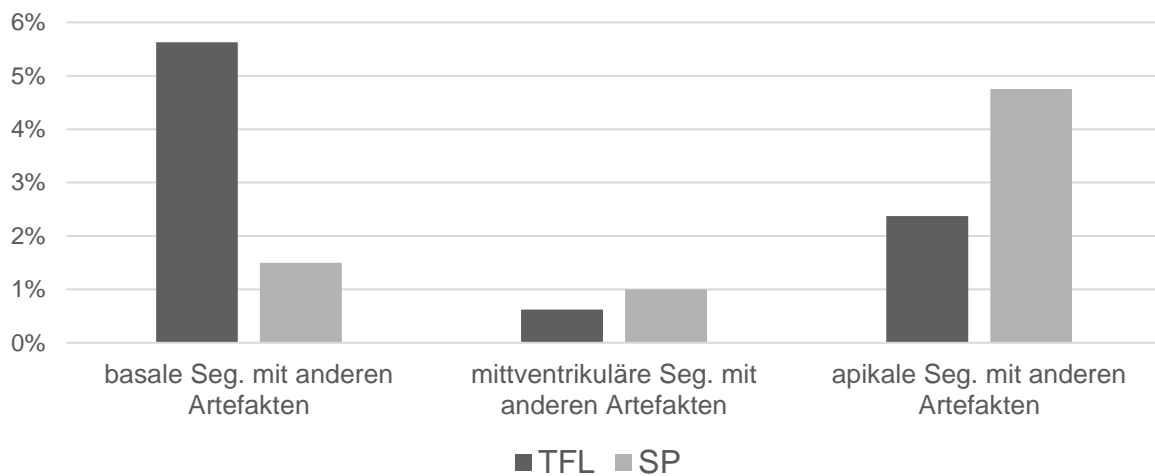


Abb. 16 Beispielbilder für Dark-Rim-Artefakte der TFL- und der SPARSE-Sequenz



Die kleinen schwarzen Pfeile markieren die DRA.

Abb. 17 Segmentale Verteilung aller weiteren Artefakte (z.B. Faltungs- und Metallartefakte) im Vergleich TFL vs. SPARSE



Mit den Balkendiagrammen wird vergleichend der prozentuale Anteil an weiteren Artefakten im Bezug zur Schnittebene dargestellt. Abk.: TFL – TurboFLASH-Sequenz, SP – SPARSE-Sequenz

Atemartefakte zeigten sich, mit einem Anteil von 8% aller Untersuchungen, in der SPARSE-MRT weniger häufig als in der TFL-MRT mit 28%. Alle weiteren Artefakte, wie Faltungs- und Metallartefakte, wurden in 9% der Segmente der TFL und 7% aller Segmente der SPARSE-Sequenz beobachtet. Dabei erschienen solche Artefakte bei der TFL gehäuft in der basalen Schnittebene und bei der SPARSE mehr in den apikalen Schichten, wie auch in Abbildung 17 sichtbar wurde.

### 3.4.3 Signal-to-Noise-Ratio und Contrast-to-Noise-Ratio

Die SNR vor KM-Einstrom ins Myokard (SNR<sub>pre</sub>), die SNR während der maximalen myokardialen Anreicherung (SNR<sub>peak</sub>) und die CNR waren während der Stress-Untersuchungen bei SPARSE signifikant größer als bei TurboFLASH. Während der Ruhe-Untersuchungen konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Die Werte sind, inklusive der statistischen Testung mittels Wilcoxon-Tests, in Tabelle 7 aufgeführt.

*Tabelle 7 Gegenüberstellung der SNR- und CNR-Werte der zu vergleichenden Perfusionssequenzen*

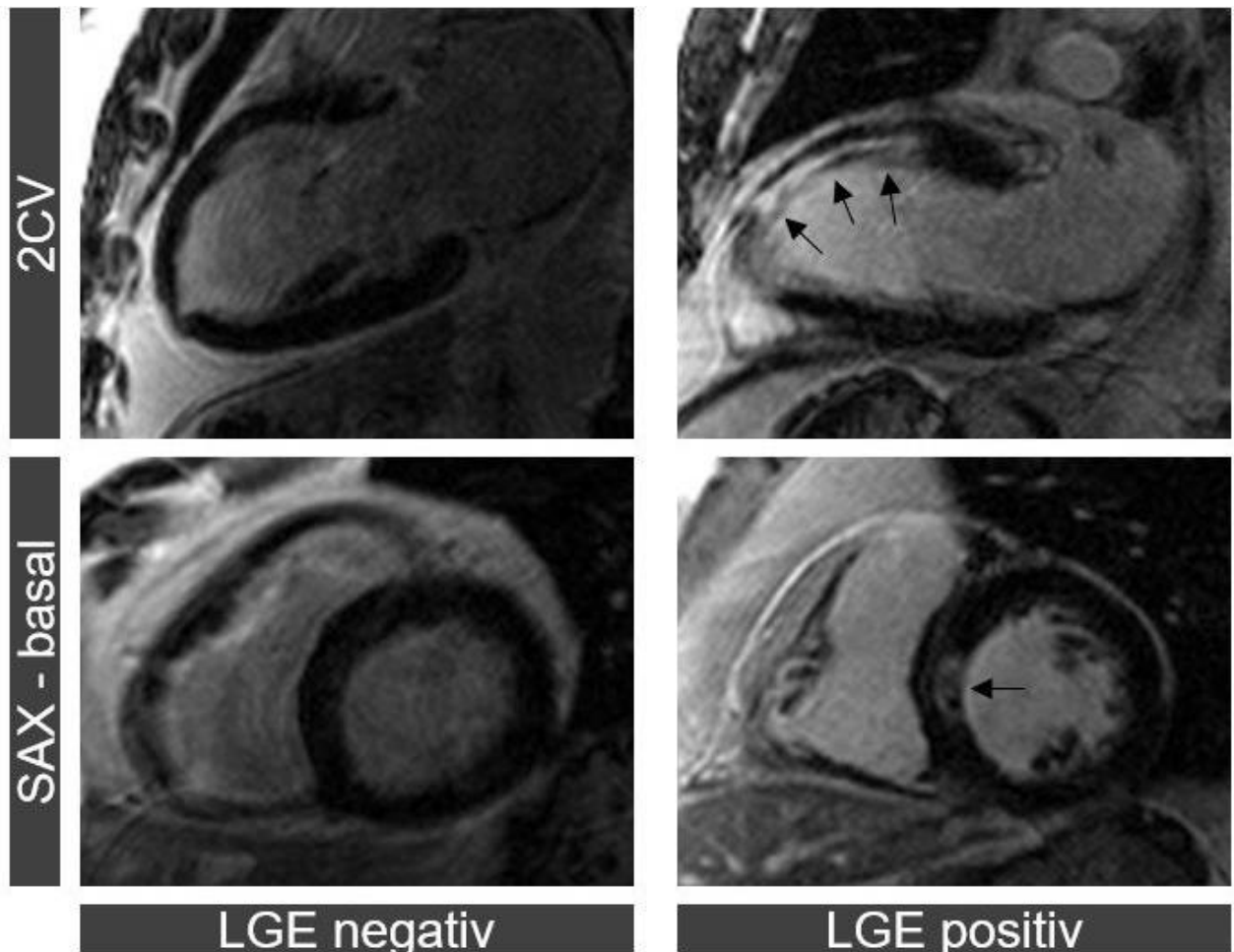
Sequenz	SNR <sub>pre</sub>	p-Wert*	SNR <sub>peak</sub>	p-Wert*	CNR	p-Wert*
TFL-Stress	13,2 ± 4,2	<0,001	53,7 ± 21,3	<0,001	40,5 ± 17,6	<0,001
SPARSE-Stress	15,6 ± 6,2		67,7 ± 32,1		52,1 ± 27,4	
TFL-Ruhe	20,7 ± 7,3	0,72	48,5 ± 16,5	0,23	27,8 ± 10,0	0,09
SPARSE-Ruhe	21,4 ± 8,2		51,6 ± 20,8		30,3 ± 13,3	

Die Tabelle zeigt Mittelwert ± Standardabweichung der SNR- und CNR-Werte von TFL und SPARSE im Vergleich. Die Sequenzen sind dabei in die Modi Stress und Ruhe unterteilt. \*p-Wert-Berechnung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests

### 3.5 Myokardiale Vitalitätsbeurteilung

Die visuelle Beurteilung der Vitalität zeigte bei zehn der 23 ausgewerteten Untersuchungen vitalitätsgemindertes, myokardiales Gewebe in den LGE-Bildern. Im Vergleich mit der visuellen Perfusionsbewertung auf Segmentebene waren bei acht der zehn LGE positiven Untersuchungen die vitalitätsgeminderten Bereiche kongruent zu den perfusionsgeminderten Bereichen. Bei einem\*einer Studienteilnehmer\*in zeigte sich kein Perfusionsdefizit, jedoch eine Vitalitätsminderung im LGE. Bei diesem\*dieser Studienteilnehmer\*in gab es auch koronarangiographisch keinen Hinweis auf KHK. Bei einem\*einer weiteren Studienteilnehmer\*in gab es myokardiale Bereiche mit Vitalitätsminderung und andere mit Perfusionsdefizit, die jedoch nicht kongruent waren.

Abb. 18 Myokardiale Vitalitätsbeurteilung anhand von LGE-Aufnahmen mittels der PSIR-Sequenz



Hier sind Beispielbilder für positive und negative LGE-Befunde im Zweikammerblick (2CV) und der basalen Schicht der Kurzachsenschnittebene (SAX – basal) dargestellt. Die kleinen, schwarzen Pfeile markieren die vitalitätsgeminderten, hypointensen Areale.

### 3.6 Visuelle Perfusionsanalyse

Bei 19 von 23 Studienteilnehmer\*innen waren in der ICA koronararterielle Stenosen nachweisbar. Die zugehörigen Perfusionsdefizite konnten bei allen Studienteilnehmer\*innen auch in den MRT-Untersuchungen nachgewiesen werden. Von den verbleibenden vier Proband\*innen, die keine relevanten Stenosen in der ICA aufwiesen, konnte einer mittels TFL als regelrecht perfundiert erkannt werden. Die übrigen drei Studienteilnehmer\*innen zeigten in der TFL-Sequenz Perfusionsdefizite, zu denen es keine koronarangiographischen Korrelate gab und die damit als falsch-positiv

gewertet wurden. In der SPARSE-Sequenz trat im Gegensatz dazu nur ein falsch-positiver MRT-Perfusionsbefund auf. Hier wurden drei der vier Patient\*innen ohne Nachweis von relevanten Stenosen in der ICA auch als regelrecht perfundiert gesehen und somit richtig negativ gewertet, wie in Tabelle 8 nachzuvollziehen ist.

Der Patient mit richtig negativem Befund in der TFL konnte für die Studie rekrutiert werden, da trotz negativem MRT-Befund konsekutiv eine koronarangiographische Untersuchung durchgeführt wurde.

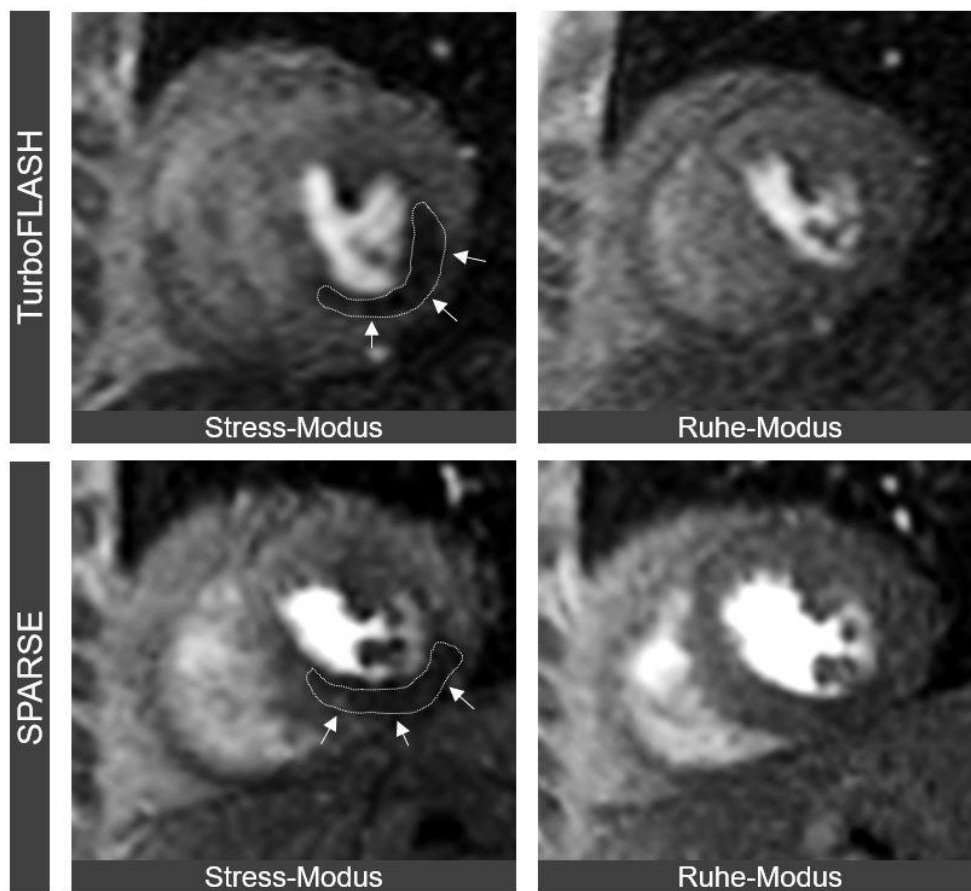
*Tabelle 8 Ergebnisse der visuellen Bewertung auf Patientenebene*

	TurboFLASH	SPARSE
Richtig positiv	19	19
Falsch positiv	3	1
Falsch negativ	0	0
Richtig negativ	1	3

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der visuellen Bewertung von Perfusionsdefiziten im Vergleich zu den Ergebnissen des Referenzstandards ICA auf Patientenebene.

In Abbildung 19 ist ein Perfusionsdefizit beispielhaft abgebildet. Die Ausdehnung der minderperfundierten Areale variierte zwischen den Untersuchungen, abhängig von der Schwere der KHK der Studienteilnehmer\*innen. Am häufigsten zeigten sich mittelgroße ischämische Areale. Große, ausgedehnte Ischämien waren weniger häufig sichtbar und kleine sehr selten. Die Häufigkeitsverteilung im Vergleich zwischen TFL und SPARSE war nicht unterschiedlich, wie Tabelle 9 zu entnehmen ist.

Abb. 19 Beispielbilder einer Perfusionsuntersuchung mit ischämischem Areal



Es sind Beispielbilder aus der mittventrikulären Schicht der Perfusionsuntersuchungen des gleichen Patienten in TurboFLASH und SPARSE zu sehen. Stress- und Ruhe-Modalität im Vergleich. Der minderperfundierte Bereich ist in den Stressmodi gerahmt und mit weißen Pfeilen markiert.

Tabelle 9 Übersicht zur Ausdehnung der Perfusionsdefizite bei TFL und SP im Vergleich

Ausdehnung der Perfusionsdefizite	TurboFLASH	SPARSE
Kleine ischämische Areale (<2 betr. Segmente/Untersuchung)	1	0
Mittelgroße ischämische Areale (2-7 betr. Segmente/Untersuchung)	16	14
Große ischämische Areale (≥8 betr. Segmente/Untersuchung)	5	6
Keine Ischämie im Perfusions-MRT	1	3
Gesamtzahl der Untersuchungen	23	23

Hierfür erfolgte eine Klassifizierung der Untersuchungen nach der Ausdehnung der ischämischen Areale anhand der betroffenen Segmente aus dem 16-Segment-Modell.

Die visuelle Bewertung der Perfusion auf Segmentebene, unter Berücksichtigung der ausgeschlossenen Patient\*innen, ergab im Vergleich zum Referenzstandard ICA für TFL eine Sensitivität von 95% und für SPARSE von 98%. Auf Ebene der segmentalen Auswertung konnte eine Spezifität von 93% für die TFL und von 97% für die SPARSE, in der Detektion von Perfusionsdefiziten, ermittelt werden.

Unter Berücksichtigung des Segmentausschlusses der quantitativen Analyse ergab sich für die TurboFLASH eine Sensitivität von 95% und für die SPARSE von 96%. Nach Ausschluss wurde die Spezifität für die TurboFLASH mit 96% und für die SPARSE mit 97% bestimmt, wie in den Tabellen 10 und 11 dargestellt ist.

*Tabelle 10 Kreuztabelle zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität der TurboFLASH auf Segmentebene*

		Einheit	Koronarangiographie		Gesamt
			negativ	positiv	
TurboFLASH	negativ	abs. / %	187 / 95,9%	5 / 4,7%	192 / 63,6%
	positiv	abs. / %	8 / 4,1%	102 / 95,3%	110 / 36,4%
Gesamt		abs. / %	195 / 100%	107 / 100%	302 / 100%

Dargestellt sind die Ergebnisse der ICA (Referenzstandard, oben) auf Segmentebene im Vergleich zur visuellen Auswertung der TurboFLASH-Sequenz (links), angegeben in absoluter Anzahl der Segmente und prozentualem Anteil.

*Tabelle 11 Kreuztabelle zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität der SPARSE auf Segmentebene.*

		Einheit	Koronarangiographie		Gesamt
			negativ	positiv	
SPARSE	negativ	abs. / %	212 / 97,2%	4 / 3,8%	216 / 66,9%
	positiv	abs. / %	6 / 2,8%	101 / 96,2%	107 / 33,1%
Gesamt		abs. / %	218 / 100%	105 / 100%	323 / 100%

Dargestellt sind die Ergebnisse der ICA (Referenzstandard, oben) auf Segmentebene im Vergleich zur visuellen Auswertung der SPARSE-Sequenz (links), angegeben in absoluter Anzahl der Segmente und prozentualem Anteil.

Die visuell-qualitative Perfusionsbewertung wurde zur Bestimmung der Interobserverreliabilität konsekutiv von drei unabhängigen Bewertern durchgeführt. In Tabelle 12 sind die Kappa-Werte des Interobserververgleichs dargestellt, die für beide Sequenzen beträchtliche Übereinstimmungen zwischen den Bewertern zeigen.

*Tabelle 12 Fleiss' Kappa Interobserverreliabilitätswerte der visuellen Perfusionsanalyse*

Interobserverreliabilität	TurboFLASH	SPARSE
Kappa-Wert	0,616	0,655
p-Wert	<0,001	<0,001

Kappa-Werte von 0,61-0,80 entsprechen einer beträchtlichen Übereinstimmung (s. Kap. 2.6). Zusätzlich ist der p-Wert der Fleiss' Kappa – Analyse angegeben.

### 3.7 Semiquantitative MPR-Wertberechnung im Vergleich

Die semiquantitative Bestimmung der myokardialen Perfusion wurde mittels Upslope-Methode und Fermi deconvolution-Methode realisiert. Es handelt sich lediglich um eine semiquantitative Berechnung der myokardialen Perfusion, da nicht alle Voraussetzungen für eine Quantifizierung gegeben waren, was in Kapitel 4.2.5 diskutiert wurde. Das Grundprinzip der Quantifizierung blieb bestehen:

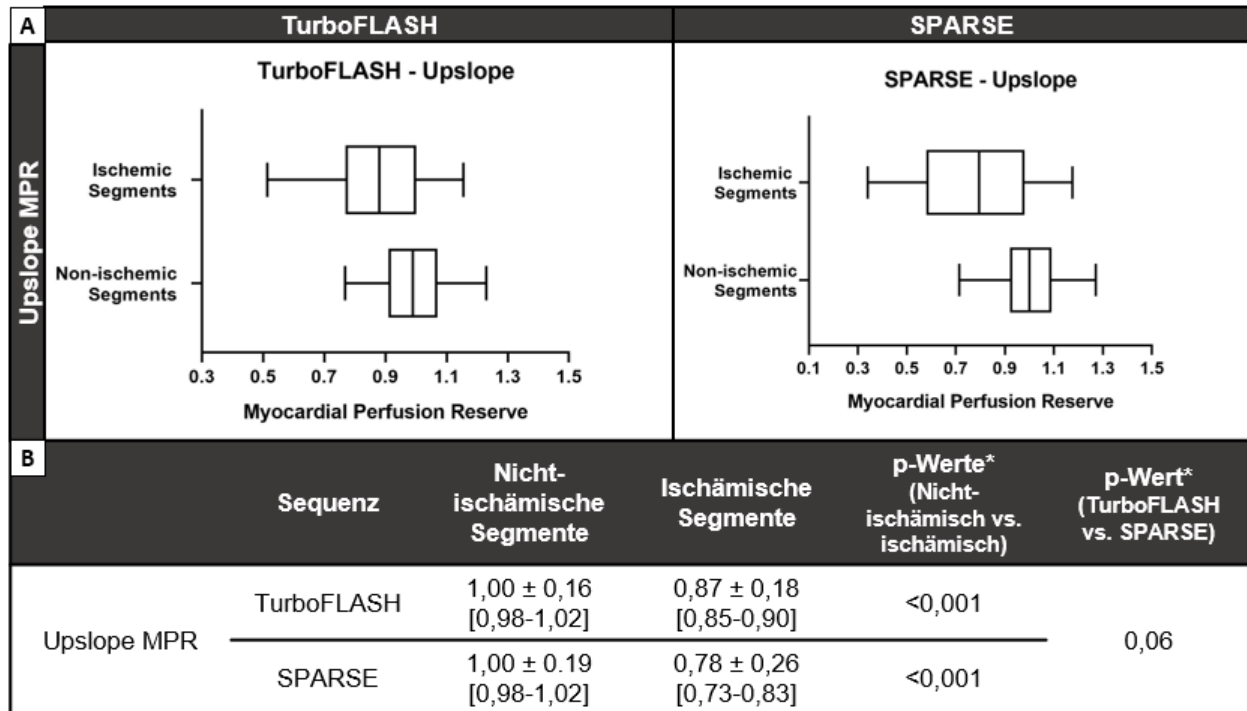
In den Stress-MRT-Untersuchungen war nach KM-Applikation der Signalintensitätsanstieg deutlich steiler als während der Ruhe-MRT-Untersuchung. Bei minderperfundierten Arealen war dieser Unterschied zwischen Stress- und Ruhe-Anstieg geringer, woraus eine verminderte MPR resultierte. Die MPR-Werte wurden, wie in Kapitel 2.5.6 beschrieben, intraindividuell normalisiert, um die interindividuelle Vergleichbarkeit zu steigern.

#### 3.7.1 MPR-Analyse mittels Upslope-Methode

In erwartbar ischämischen Segmenten wurden in der TurboFLASH mit  $0,87 \pm 0,18$  [Konfidenzintervall 0,85-0,90] und in der SPARSE mit  $0,78 \pm 0,26$  [KI 0,73-0,83], signifikant niedrigere MPR-Werte gemessen als in nicht-ischämischen Segmente, wie in

Abbildung 20 dargestellt. Zwischen TFL und SPARSE gab es insgesamt keinen signifikanten Unterschied zwischen den ischämisch gewerteten Segmenten. ( $p = 0,06$ )

Abb. 20 MPR-Upslope im Vergleich zwischen TFL- und SPARSE-Sequenz



A: Hier sind die Boxplots der normalisierten upslopeMPR-Werte (x-Achse) in ischämischen Segmenten (engl. ischemic segments) und nicht-ischämischen Segmenten (engl. non-ischemic segments) im Vergleich (y-Achse) für beide Sequenzen dargestellt.

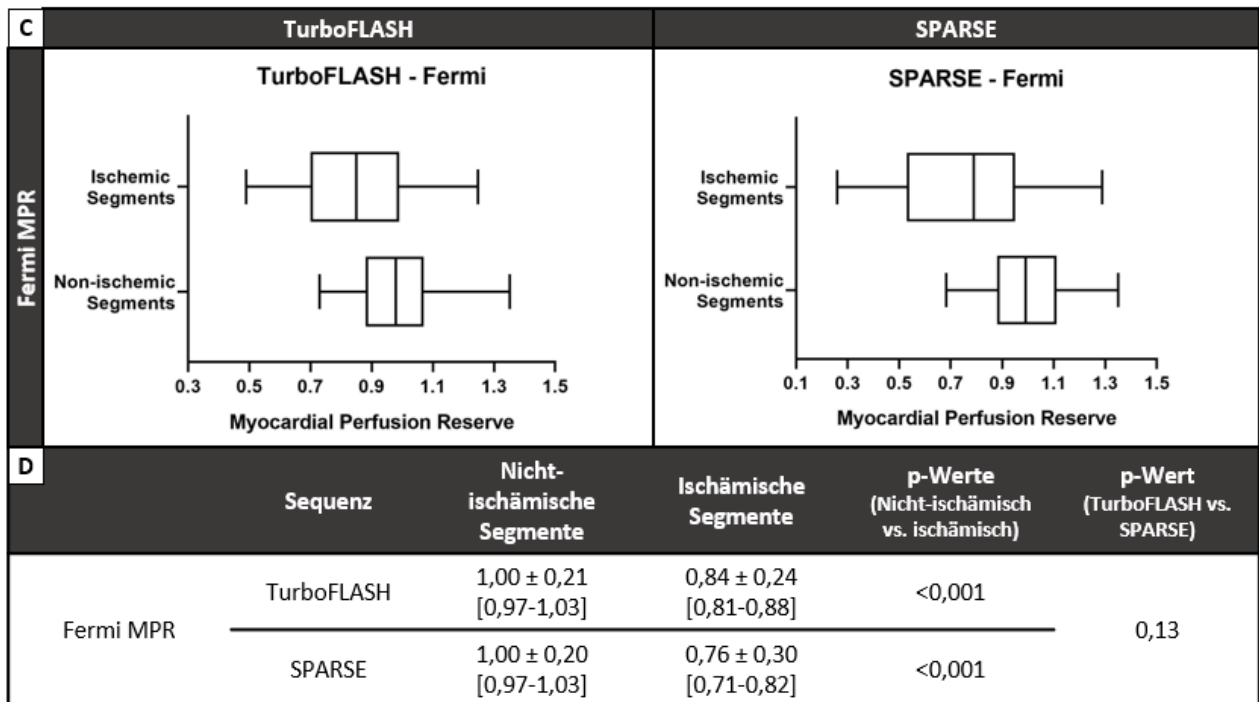
B: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte ± Standardabweichung [Konfidenzintervall] der normalisierten upslopeMPR-Werte beider Sequenzen für ischämische und nicht-ischämische Segmente im Vergleich; \* Testung mittels abhängigem t-Test,  $p \leq 0,05$  wurde als signifikant gewertet

### 3.7.2 MPR-Analyse mittels Fermi deconvolution-Methode

In der semiquantitativen Perfusionsanalyse mittels Fermi deconvolution-Methode, zeigten sich ebenfalls signifikant niedrigere MPR-Werte in der TurboFLASH ( $0,84 \pm 0,24$ ; KI = 0,81 - 0,88) und der SPARSE ( $0,76 \pm 0,30$ ; KI = 0,71 - 0,82) in erwartbar minderperfundierten Segmenten. Auch hier ergab sich insgesamt kein signifikanter Unterschied der MPR-Werte zwischen den beiden Sequenzen ( $p=0,13$ ).



Abb. 21 MPR-Fermi deconvolution im Vergleich zwischen TFL- und SPARSE-Sequenz



C: Die Graphik zeigt die Boxplots der normalisierten Fermi deconvolution-MPR-Werte (x-Achse) in ischämischen Segmenten (engl. ischemic segments) und nicht-ischämischen Segmenten (engl. non-ischemic segments) im Vergleich (y-Achse) für beide Sequenzen.

D: Die Tabelle zeigt die Mittelwerte ± Standardabweichung [Konfidenzintervall] der normalisierten Fermi deconvolution-MPR-Werte beider Sequenzen für ischämische und nicht-ischämische Segmente im Vergleich; \* Testung mittels abhängigem t-Test,  $p \leq 0,05$  wurde als signifikant gewertet

### 3.7.3 Interobserverreliabilität der semiquantitativen Analyse

Für die Untersuchung der Interobserverreliabilität wurden sechs Perfusionsuntersuchungen von einem zweiten Untersucher erneut analysiert. Nach segmentalem Ausschluss wurden die MPR-Werte von 81 Myokardsegmenten zum Vergleich herangezogen. Die ICC-Werte und deren KI sind in Tabelle 13 aufgeführt. Für die SPARSE-Sequenz erbrachte die ICC-Analyse in beiden Methoden moderate Übereinstimmungswerte. In der TurboFLASH konnte eine gute Intraklassenkorrelation bei der Upslope-Methode und geringe bei der Fermi-Methode nachgewiesen werden.

*Tabelle 13 Intraklassenkorrelationskoeffizienten beider Sequenzen und Methoden im Vergleich*

ICC-Werte	TurboFLASH	SPARSE
Upslope-Methode	0,83 [0,75 – 0,89]	0,61 [0,45 – 0,73]
Fermi-Methode	0,41 [0,21 – 0,58]	0,54 [0,36 – 0,68]

In der Tabelle sind die ICC-Werte einschließlich der [Konfidenzintervalle] der Interobserveranalyse der semiquantitativen MPR-Wertbestimmung für beide Methoden im Vergleich der Sequenzen aufgeführt.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse**

In dieser prospektiven, klinischen Studie wurde eine hochbeschleunigte, CS-basierte MRT-Perfusionsprototypsequenz im Vergleich zu einer konventionellen Gradientenecho-Sequenz, im Rahmen der Diagnostik von Patient\*innen mit Verdacht auf KHK oder bereits bekannter KHK, untersucht. Alle Studienpatient\*innen wurden koronarangiographiert und die Ergebnisse als Referenzstandard für die MRT-Perfusionsuntersuchung gewertet.

Die 23 eingeschlossenen Studienteilnehmer\*innen waren gleichmäßig geschlechterverteilt und repräsentierten, hinsichtlich des Alters und Risikoprofils, eine typische Stichprobe von Patient\*innen mit KHK.

Die kardiale Morphologie und Funktion sowie die Vitalparameter während der Stressinduktion wiesen im Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte keine signifikanten Unterschiede auf, woraus die Vergleichbarkeit der Untersuchungen abgeleitet werden konnte.

Die Bewertung der Bildqualität erbrachte für beide Sequenzen gute Ergebnisse. In der SPARSE-Sequenz wurden deutlich weniger DRA, Atemartefakte und weitere Artefakte beobachtet. Die Studiensequenz scheint weniger anfällig für Artefakte gewesen zu sein als die TurboFLASH. Die SPARSE-Sequenz zeigte außerdem signifikant höhere Werte für SNR<sub>pre</sub>, SNR<sub>peak</sub> und CNR während der Stressperfusionsuntersuchungen.

In der visuellen Perfusionsbewertung konnten alle relevanten Minderperfusionen in beiden Sequenzen erkannt werden. Darüber hinaus konnten mit der SPARSE-Sequenz 22 von 23 Untersuchten, im Vergleich zum Referenzstandard, richtig positiv oder richtig negativ bewertet werden. In der TurboFLASH wurden lediglich 20 von 23 Untersuchten richtig positiv bzw. negativ erkannt. In beiden Sequenzen gab es keine falsch negativen Befunde. Die SPARSE-Sequenz ist der TurboFLASH-Sequenz hinsichtlich der Darstellung von Perfusionsdefiziten und damit in der klinischen Anwendung nicht unterlegen. Die Sensitivität und Spezifität der visuellen Perfusionsbewertung auf Segmentebene war für die SPARSE-Sequenz etwas höher als für die TurboFLASH. Die Bewertung der Interobserverreliabilität der visuellen Bewertung zeigte eine erhebliche Interobserverübereinstimmung für diese Methode.

Die semiquantitative Analyse zeigte signifikant niedrigere MPR-Werte für minderperfundierte Areale in beiden Sequenzen. Im Gegensatz dazu erbrachten die MPR-Werte im Vergleich der Sequenzen keine signifikanten Unterschiede. Es ergaben sich keine Unterschiede im Signalverhalten der Perfusionssequenzen. Die SPARSE-Sequenz eignet sich somit zur Quantifizierung von Perfusionsdefiziten im Rahmen semiquantitativer Methoden und ist der Standardsequenz dabei nicht unterlegen.

Die Bewertung der Interobserverreliabilität der semiquantitativen Analyse resultierte in moderaten Schwankungen der ICC-Werte. Die Perfusionsuntersuchungen werden – unter anderem auf Grund dieser untersucherabhängigen Reproduzierbarkeit – bisher in der klinischen Routine nicht quantitativ ausgewertet.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Compressed Sensing in der kardialen MRT und Perfusions-MRT**

Compressed Sensing ist ein vielversprechendes Werkzeug zur Beschleunigung der MRT-Aufnahmetechnik. Durch CS lässt sich die Auflösung räumlich und zeitlich erhöhen, wodurch in kürzerer Zeit eine größere Anzahl an myokardialen Schichten mit besserer Bildqualität abgebildet werden kann.[72, 73] Im Kapitel 4.2.7 wurden weitere zukünftige Anwendungsgebiete diskutiert.

In einer präklinischen Pilotstudie an Ratten zur Anwendung von CS bei Cine-MRT-Untersuchungen konnten die Bildakquise bis zu 15-fach akzeleriert werden.[74] Durch diese beschleunigte MRT-Technik konnten in einem experimentellen Setting funktionelle Cine-Aufnahmen mit kompletter Herzabdeckung in nur einem Atemhaltemanöver aufgenommen werden.[75]

Des Weiteren wurden bereits erste Studien zur Anwendbarkeit von CS für die MRT-Perfusionsbildgebung bei Tieren und gesunden Probanden durchgeführt.[72, 73, 76, 77] Erstaunlicherweise gab es bisher keine Daten zur klinischen Erprobung einer CS-basierten MRT-Perfusionssequenz, welche eine solche mit einer konventionellen Sequenz und der ICA anhand von Patient\*innen mit KHK in der klinischen Routine vergleicht, wie es in dieser Studie erfolgte.

#### **4.2.2 Vergleichsweise geringeres Artefaktaufkommen in der SPARSE-Sequenz**

Bei der Bewertung der Artefakhäufigkeiten wurde deutlich, dass DRA in der SPARSE mit 9% deutlich seltener auftraten als in der TurboFLASH mit 23%. Durch die beschleunigte Bildakquise konnte in der SPARSE mit 1,6x1,6mm statt 1,9x1,9mm in der TFL eine höhere räumliche Auflösung gewählt werden. Durch die Steigerung der Schnittebenenauflösung konnte das Auftreten von DRA reduziert werden, wie bereits in vorhergehenden Studien gezeigt wurde.[52, 78]

Die Entstehung von DRA kann unter anderem durch das Gibbs'sche Phänomen erklärt werden. Dieses beschreibt eine Überschwingung des Signals, die an Umbruchstellen mit starken Intensitätsunterschieden auftritt. Dabei entstehen neue Spitzenamplituden, die sich bei MRT-Signalen als schwarzer Randsaum der Phasengrenze, also als DRA abzeichnen. Es wird häufig in der frühen Phase der Perfusionsuntersuchung beobachtet, wenn sich sehr viel Kontrastmittel im linksventrikulären Bloodpool und noch wenig im Myokard befindet, woraus große Signalintensitätsunterschiede zwischen den beiden Bildbereichen resultieren. Dieser Effekt konnte durch eine höhere Auflösung abgemildert werden, was zur Verringerung des DRA-Aufkommens bei der SPARSE-Sequenz beitrug.[52, 79]

DRA wirken sich negativ auf die diagnostische Präzision der MRT-Perfusionsuntersuchung aus. Sie können zu falsch-positiven Befunden führen und stellen damit einen Störfaktor in der visuellen Perfusionsbewertung dar.[39, 80] Der Effekt war ebenfalls in dieser Studie festzustellen, da in der TurboFLASH drei falsch-positive Befunde in der visuellen Perfusionsbewertung beobachtet wurden und in der SPARSE nur einer.

Die Entstehung von DRA ist zudem abhängig von der kardialen und thorakalen Bewegung, wird also reduziert durch bessere Bewegungskorrekturalgorithmen und zuverlässige Triggerung. Die Signalinformation der Perfusions-MRT weist eine hohe zeitliche und räumliche Redundanz auf und zeichnet sich durch eine spärliche Datenmenge in der Transformationsebene aus, wodurch sie für CS-basierte Sequenzen sehr gut geeignet ist. Durch Bewegung im FOV kommt es zu Verschiebungen im k-Raum. Bildinformationen überlagern sich und reduzieren die Redundanz des Bildausschnittes, sodass bei nicht bewegungskorrigierten Sequenzen Artefakte resultieren.[81] In der

SPARSE-Sequenz wurde der Bewegungskorrekturalgorithmus in die CS-Rekonstruktion integriert, was letztendlich zu einer Verringerung der Bewegungsartefakte führte. Durch die Ausrichtungskorrektur während der Rekonstruktion konnte der Anteil an redundanter Bildinformation stabil gehalten werden, was im Rahmen der CS-basierten Rekonstruktion zu einer verbesserten Bildqualität führte. Diese Beobachtung stimmt mit bisherigen Studien[81-83] überein, in denen die Bildqualität durch bewegungskorrigierte Rekonstruktion bei CS-basierten Sequenzen positiv beeinflusst wurde.

#### **4.2.3 Gesteigerte SNR und CNR in der SPARSE-Sequenz**

Die SPARSE-Sequenz erbrachte in der Stress-Perfusionsuntersuchung signifikant höhere SNR- und CNR-Werte als die TurboFLASH-Sequenz. Hohe CNR-Werte wirken sich dabei positiv auf die visuelle Bewertung von Perfusionsdefekten aus[79], da mit zunehmendem Kontrast der SI-Unterschied zwischen minderperfundierten und normal perfundierten Arealen deutlicher wird. In vorhergehenden Studien wurden mit CS-basierten Perfusionssequenzen ebenfalls höhere SNR- und CNR-Werte im Vergleich zu konventionellen Sequenzen erzielt.[73, 76, 77]

Die hier angewandte Quantifizierungsmethode für SNR und CNR aus Morton et al.[63] konnte möglicherweise durch die Unterschiede der Sequenzparameter von SPARSE und TurboFLASH beeinflusst werden. Bei der Berechnung von SNR und CNR gibt es Einflussgrößen, wie unter anderem TR, Voxelvolumen oder Anzahl der Phasencodierungsschritte, die berücksichtigt und gegebenenfalls korrigiert werden sollten.[84] Der Einfluss der höheren räumlichen Auflösung und der kürzeren TR bei der SPARSE-Sequenz auf die SNR- und CNR-Berechnung kann, durch die iterativen Rekonstruktionsmechanismen bei der Akquise der SPARSE-Sequenz, nicht ohne Weiteres nachträglich korrigiert werden. Gleichwohl werden genau diese Effekte – die Erhöhung der räumlichen Auflösung und die Verkürzung der TR – bei CS-basierten Sequenzen angestrebt und erst durch die Anwendung von CS ermöglicht. Vor der Entwicklung von CS-basierten Sequenzen wurde mit anderen Beschleunigungstechniken versucht, die räumliche oder zeitliche Auflösung zu erhöhen. Dabei reduzierte sich jedoch die SNR um den Grad der Beschleunigung, was den Einsatz dieser Techniken limitierte.[85, 86]

Um oben genannte Limitationen der SNR- und CNR-Quantifizierung zu umgehen, wurden statistische Methoden, wie der Einsatz von Bootstrap-Statistiken, zur Berechnung von SNR und CNR publiziert. [87, 88] Diese waren jedoch auf Daten aus der klinischen Routine nicht anwendbar, da zusätzliche MRT-Aufnahmen zur Messung des Hintergrundrauschens nötig gewesen wären.

#### **4.2.4 Nichtunterlegenheit der SPARSE-Sequenz in der visuellen Beurteilung von PD**

In dieser Studie konnte die Nichtunterlegenheit der CS-basierten Sequenz zur konventionellen Sequenz in der klinischen Routine nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Detektion von Perfusionsdefiziten auf Patienten- und auf Segmentebene zeigte die SPARSE-Sequenz im Vergleich zur TurboFLASH-Sequenz etwas bessere Ergebnisse. Die Erleichterung der visuellen Beurteilbarkeit der SPARSE-Sequenz wurde unter anderem durch die Steigerung der Bildqualität, SNR und CNR und durch die Verringerung von Artefakten erreicht. Ferner bietet Compressed Sensing hierbei neue Dimensionen der Optimierung dieser Parameter, wo andere Akzelerationsmethoden an ihre Grenzen kommen. [73, 77]

Auf Grund der kleinen Fallzahl (n=26) kann hier lediglich die Nichtunterlegenheit der SPARSE-Sequenz gezeigt werden. Die Tendenz zu einer besseren diagnostischen Aussagekraft der CS-basierten Sequenz sollte in Folgestudien untersucht werden. Im Rahmen der visuellen Perfusionsbewertung auf Segmentebene wurden Sensitivitäten und Spezifitäten kalkuliert, die im Vergleich zu einer Metaanalyse von Li et al. [80] für beide Sequenzen etwas höhere Werte als vorbeschrieben erreichten.

#### **4.2.5 Semiquantitative Analyse der myokardialen Perfusion**

Die semiquantitative Bewertung der myokardialen Perfusion anhand der Berechnung von MPR-Werten erbrachte bei beiden Analysemethoden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Sequenzen. Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Unterschied der MPR-Werte zwischen minderperfundierten und regelrecht perfundierten Segmenten.

Die Perfusionsbewertung gilt als semiquantitativ, da auf Grund der einmaligen Kontrastmittelapplikation je Perfusionssequenz die Berechnung der absoluten MBF nicht möglich war. Es konnte somit kein MPR-Grenzwert für die Bestimmung von minderperfundierten Segmenten zu Grunde gelegt werden, wie beispielsweise bei Al-Saadi et al. ein Wert von  $\leq 1,5$ . [89] Die MPR-Berechnung diente nicht als diagnostisches Werkzeug, sondern wurde zur Überprüfung der Anwendbarkeit auf die CS-basierte Sequenz durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte eine Normalisierung der MPR-Werte auf Grund großer, interindividueller Unterschiede, wie in Kapitel 2.5.6 beschrieben.

Die Voraussetzung für die Ermittlung der absoluten MBF und damit eine echte Quantifizierung wären zweimalige KM-Applikationen bei jeder Perfusionssequenz gewesen. Dabei erfolgt ein erster KM-Bolus mit sehr niedriger Konzentration zur Abbildung der arteriellen Einstromfunktion, also zur Messung des KM-Anteils, der in den Coronararterien zur Verfügung steht. Kurz darauf folgt ein höher konzentrierter Zweitbolus zur Darstellung des Myokards. [90, 91]

Eine weitere Voraussetzung zur Quantifizierung ist die Applikation einer niedrigen KM-Dosis, da bei höheren Dosen von  $\geq 0,05 \text{ mmol/kg KG}$  Sättigungseffekte auftreten, die mit der Quantifizierung interferieren. [92] Im Gegensatz dazu wurde bei Utz et al. im Vergleich von Einzel- und Doppelbolus-Technik eine gute Übereinstimmung in der Bewertung der globalen MPR mit einem relativen Unterschied von maximal 10% beschrieben. [91]

Hier erfolgte die Patientenakquise aus der klinischen Routine, in der bei Perfusionsuntersuchungen einmalige KM-Applikationen in hoher Dosis von  $0,1 \text{ mmol/kg KG}$  angewendet wurden, um die visuelle Bewertung zu ermöglichen. Eine Quantifizierung war in der klinischen Routine nicht vorgesehen.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass die angewandte semiquantitative Bewertung eine Limitation darstellte und dennoch für die Fragestellung ausreichend aussagekräftig ist, da das Ziel der Studie war, die Perfusionssequenzen in der klinischen Anwendung zu vergleichen und nicht die absolute myokardiale Perfusion zu messen.

#### **4.2.6 Interobserverreliabilität**

Die Interobserverbewertung der visuellen Perfusionsanalyse mittels Fleiss' Kappa Analyse resultierte in einer beträchtlichen Übereinstimmung zwischen den Bewertern.



Im Gegensatz dazu zeigten sich in der Interobserverreliabilitätsanalyse der semiquantitativen Bewertung sehr schwankende Intraklassenkorrelationskoeffizienten, die für Unterschiede der Interobserverreliabilität sprechen. Mit der Upslope-Methode wurden moderate bis gute Übereinstimmungswerte erzielt, wohingegen sich bei der Fermi-Methode eine schwache bis moderate Übereinstimmung zwischen den Untersuchern zeigte.

Dies wurde als Zeichen der Störanfälligkeit der Fermi-Methode gewertet, die beispielsweise durch technisch bedingten Versatz der Kurvenanpassung in der Auswertungssoftware hervorgerufen sein könnte. Da für beide Methoden die gleichen Konturen genutzt wurden, sind die Schwankungen der ICC ein Zeichen für die Empfindlichkeit des Curve-fitting-Mechanismus bei der Fermi-Methode.

### **4.3 Limitationen**

Es gab bei den einzelnen Methoden limitierende Aspekte, welche in den zugehörigen Unterkapiteln, zum Beispiel in Kapitel 4.2.3, Kap. 4.2.5 oder Kap. 4.2.6, betrachtet wurden.

#### **4.3.1 Single-Center-Studienaufbau und Sequenztyp**

Im Rahmen dieser Nichtunterlegenheitsstudie wurde ein prospektiver Single-Center-Studienaufbau gewählt. Alle 26 Studienteilnehmer\*innen wurden mit einem 1,5T – MRT-Gerät der Firma SIEMENS untersucht. Eine Wiederholung der Studie an MRT-Geräten verschiedener Hersteller mit höherer Feldstärke und gegebenenfalls größerer Anzahl an Teilnehmer\*innen wäre wünschenswert.

Darüber hinaus kamen in dieser Studie ausschließlich Gradientenechosequenzen für die Perfusionsbildgebung zum Einsatz. Für zukünftige Studien zur klinischen Anwendung CS-basierter Perfusionssequenzen wäre ein Vergleich mit anderen beispielsweise bSSFP oder EPI basierten Perfusionssequenzen in Kombination mit CS vorstellbar. Idealerweise würde es sich dann ebenfalls um prospektive Studien handeln, die in verschiedenen Zentren stattfänden, in welchen der jeweils andere Sequenztyp bereits in der lokalen Routine implementiert ist.

### **4.3.2 Zeitintervalle zwischen den Untersuchungen**

Die Zeitabstände zwischen den Untersuchungen TFL-MRT, SPARSE-MRT und ICA waren sehr unterschiedlich, da das gesamte Studiendesign in die klinische Routine integriert war. Durch die Flexibilität der Studienuntersuchung entstand für die Studienteilnehmer\*innen ein nur geringer zeitlicher Mehraufwand, da Studienuntersuchung und ICA im gleichen Klinikaufenthalt geplant wurden. Dadurch konnte die Akzeptanz zur Studienteilnahme gesteigert werden, sodass es möglich war, in sieben Monaten ausreichend viele Patient\*innen für die Studie zu akquirieren. Das Zeitintervall zwischen den MRT-Untersuchungen war dabei am größten, da sich das Studien-MRT am Termin der ICA orientierte. Die Studien-MRT-Untersuchung erfolgte vor der ICA, weshalb der Zeitabstand hier deutlich kürzer war. Die ICA wiederum erfolgte meist elektiv im variablen Zeitintervall zur Routine-MRT-Untersuchung.

Vor der Studienuntersuchung erfolgte eine sorgfältige Anamnese zum Ausschluss einer Aggravation der KHK oder neu aufgetretener kardialer Ereignisse. Bei der Überprüfung der linksventrikulären Morphologie und Funktion ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Untersuchungen.

### **4.3.3 Heterogene Ausgangsbefunde und natürliche Variabilität der Koronaranatomie**

In die Studie wurden auch Studienteilnehmer\*innen mit vorbekannter KHK jeglichen Ausprägungsgrades eingeschlossen, was dazu führte, dass fünf Patient\*innen mit bekannter 3-Gefäß-KHK und sechs Patient\*innen mit koronaren Bypassen in die Studie eingeschlossen wurden. Bei diesen ist die qualitative und quantitative Bewertung von vornherein erschwert[21], was diese Studienteilnehmer\*innen für eine Sequenzvergleichsstudie weniger geeignet erscheinen lässt. Hier sollte jedoch die Nichtunterlegenheit der SPARSE-Sequenz in einem realistischen, klinischen Routine-Setting getestet werden, weshalb Patient\*innen mit vorbekannter, höhergradiger KHK nicht ausgeschlossen wurden.

Des Weiteren ist eine exakte Zuordnung der Koronararterien zu ihren Versorgungsgebieten nicht immer möglich, da diese sich in ihrer Ausbreitung interindividuell unterscheiden. Hinzu kommt, dass die Positionierung der Schnittebenen

der MRT-Untersuchungen, trotz größter Sorgfalt bei der Planung der MRT-Untersuchung, nicht immer identisch war. Dies konnte zu Verschiebungen der Myokardabschnitte in der visuellen und semiquantitativen Auswertung führen. Für die semiquantitative Auswertung war deshalb die Adjustierung und Normalisierung der Segmente notwendig, wie in 2.5.6 beschrieben.

#### **4.4 Perspektiven der MRT-Perfusionsdiagnostik**

##### **4.4.1 Neue Wege in der klinischen Anwendung**

Die MRT-Perfusionsbildgebung ist eine etablierte Methode in der KHK-Diagnostik und wird in vielen medizinischen Einrichtungen schon heute regelmäßig eingesetzt.

Durch ihre diagnostische Präzision, die hohe Patientensicherheit, die schnelle Weiterentwicklung und die breite Verfügbarkeit von MRT-Geräten wird sich die Technologie sehr wahrscheinlich noch weiterverbreiten und zu einer zentralen Methode in der Routinediagnostik der KHK avancieren.

In zahlreichen Studien wurde die praktische Anwendung der Technik evaluiert, wie beispielsweise im systematischen Review von de Jong et al.[93], in welchem eine Gegenüberstellung von MRT, SPECT und Echokardiographie zum Einsatz in der KHK-Diagnostik stattfand. Die Metaanalyse zeigte, dass die MRT den beiden anderen Techniken, hinsichtlich diagnostischer Präzision bezogen auf den Referenzstandard der ICA, signifikant überlegen war. In dem Vergleich von 28 Studien, mit insgesamt 2970 Untersuchten, ergab sich für MRT-Perfusionsbildgebung eine Sensitivität von 91% (95%-KI, 88-93%) und eine Spezifität von 80% (76-83%).[93] In einer anderen Metaanalyse wurden die Ergebnisse der MRT-Perfusionsbildgebung mit den ICA-Ergebnissen, einschließlich einer FFR-Messung, in den definierten, koronaren Versorgungsgebieten verglichen. Dabei ergab sich eine Sensitivität von 88% (84-91%) und Spezifität von 89% (87-90%).[94]

Eine weitere wichtige prospektive Arbeit zur nicht-invasiven KHK-Diagnostik war die CEMARC-Studie, in welcher die diagnostische Präzision von SPECT und MRT zum Referenzstandard ICA verglichen wurde. Hier konnte mit einer Sensitivität von 86,5% (82-90%) und Spezifität von 83,4% (80-87%) in der MRT-Perfusionsbildgebung, eindeutig die Überlegenheit dieser gegenüber der SPECT aufgezeigt werden.[95]

Die MR-INFORM-Studie von 2019 zeigte klar, dass die initiale MRT-Perfusionsbildgebung, bei Patient\*innen mit stabiler Angina pectoris und kardiovaskulären Risikofaktoren, der ICA mit FFR-Messung in der KHK-Diagnostik nicht unterlegen ist. In dieser nicht-verblindeten Multicenterstudie wurden 918 Patient\*innen in zwei präinterventionellen Diagnostikgruppen randomisiert. Die eine Gruppe wurde mit MRT-Perfusionsbildgebung untersucht und bei positivem Testergebnis mittels ICA nachuntersucht. Die andere Gruppe erhielt eine diagnostische Koronarangiographie und bei sichtbaren Stenosen eine FFR-Messung. Nur 48,2% der mit MRT Untersuchten zeigten Perfusionsdefizite und mussten anschließend koronarangiographiert werden. Während der einjährigen Nachbeobachtung zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich schwerwiegender kardialer Ereignisse.[96] Somit konnte, bei gleichem Verlauf in den Nachkontrollen, etwa die Hälfte der invasiven Untersuchungen vermieden werden.

Im Rahmen dieser Erkenntnisse zur diagnostischen Aussagekraft der MRT-Perfusionsbildgebung und der Stufendiagnostik von nicht-invasiven zu invasiveren Diagnostikmethoden ist anzunehmen, dass in Zukunft die initiale MRT der diagnostischen ICA vorzuziehen sein wird. Trotz der hohen Sicherheit des Eingriffs, der breiten Verfügbarkeit von Herzkatheterlaboren und der elaborierten Methode zur periinterventionellen Bewertung der hämodynamischen Relevanz koronararterieller Stenosen könnte den Patient\*innen bei Verdacht auf KHK mit der MRT-Perfusionsbildgebung vor der ICA eine risikoärmere und komfortablere Diagnostik angeboten werden und gleichzeitig könnten die Ausgaben in diesem Bereich reduziert werden.[97, 98] Diese Schlussfolgerung wird durch die Ergebnisse der CE-MARC-2-Studie bestärkt, in der sichtbar wurde, dass durch den Einsatz von nicht-invasiver Perfusionsdiagnostik die Anzahl unnötiger ICA reduziert werden konnte.[99]

Darüber hinaus gibt es neue Entwicklungen in der automatisierten Auswertung von Perfusionsuntersuchungen, welche bis heute visuell bewertet werden. Hsu et al. veröffentlichten 2018 eine Studie zur vollautomatischen, pixelweisen Quantifizierung der myokardialen Perfusion, die der manuellen Auswertung hinsichtlich der diagnostischen Performance nicht unterlegen war.[100] Die dadurch resultierende Beschleunigung der Auswertung könnte den Weg der Perfusionsquantifizierung in die klinische Routine ebnen und somit die diagnostische Präzision der MRT-Perfusionsbildgebung weiter steigern.

#### **4.4.2 Neue Möglichkeiten durch die Anwendung Compressed Sensing-basierter Sequenzen**

Durch den Einsatz CS-basierter Sequenzen wurden die Perspektiven der MRT-Perfusionsbildgebung maßgeblich erweitert. Die Beschleunigung der Bildakquise könnte in Zukunft ermöglichen, mehr als drei Kurzachsenschnittebenen mit gleichbleibender Bildqualität abzubilden.[73] Durch die vergrößerte myokardiale Abdeckung kann die Ausdehnung von ischämischen Arealen noch besser eingeschätzt werden.

Überdies gibt es zahlreiche Ansätze, eine komplette, dreidimensionale Darstellung des LV in der Perfusionsbildgebung zu erreichen.[79] Compressed Sensing bildet hier die Grundlage für weitere Entwicklungen, da mit dieser Methode weit höhere Beschleunigungen erreicht werden können als mit anderen Akzelerationsmethoden, was eine deutliche Verbesserung der Auflösung und Bildqualität mit sich bringt.[39] Durch die Abbildung des gesamten Myokards könnten kleinste ischämische Areale sowie die diffuse Perfusionsminderung bei koronaren Mehrgefäßerkrankungen sicherer bewertet werden. Des Weiteren würde die Unterscheidung von DRA zu minderperfundierten Arealen durch die Betrachtung in multiplen Langachsen- und Kurzachsenorientierungen vereinfacht.

Darüber hinaus gibt es durch die Anwendung von CS neue Entwicklungen im Bereich der MRT-Angiographie. In Akcakaya et al. konnte durch CS die Auflösung und SNR so gesteigert werden, dass eine MRT-basierte Koronarangiographie möglich wurde, wie sie bisher aus ICA und CTA bekannt war.[101]

## **4.5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

Mit der CS-basierten Perfusionssequenz SPARSE konnten myokardiale Ischämien zuverlässig erkannt werden. Hinsichtlich der diagnostischen Präzision in der visuellen Perfusionsbewertung war sie einer konventionellen Gradientenechosequenz nicht unterlegen. Die Prototypsequenz zeigte in der semiquantitativen Analyse das gleiche Verhalten wie die TurboFLASH und war somit in gleicher Weise quantifizierbar.

In der SPARSE-Sequenz stellte sich eine überzeugende Bildqualität, SNR und CNR sowie die deutliche Reduktion von Dark-Rim-Artefakten heraus.

Durch die Verwendung von CS konnten die bisherigen zeitlichen und räumlichen Auflösungsgrenzen der Perfusionssequenzen überwunden werden, was potentiell die Entwicklung noch präziserer Sequenzen mit einer Vergrößerung des erfassten, myokardialen Bereichs ermöglicht.

## Literaturverzeichnis

1. Muehlberg, F., Stoetzner, A., Forman, C., Schmidt, M., Riazy, L., Dieringer, M., der Geest, R.V., Schwenke, C., and Schulz-Menger, J., *Comparability of compressed sensing-based gradient echo perfusion sequence SPARSE and conventional gradient echo sequence in assessment of myocardial ischemia*. Eur J Radiol, 2020. **131**: p. 109213.
2. Busch, M.A. and Kuhnert, R., *12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland*. Journal of Health Monitoring, 2017: p. 64–69.
3. Koch-Institut, R., *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010"*. 2012, Robert Koch-Institut. p. 188.
4. Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., Abraham, J., Adair, T., Aggarwal, R., Ahn, S.Y., Alvarado, M., Anderson, H.R., Anderson, L.M., Andrews, K.G., Atkinson, C., Baddour, L.M., Barker-Collo, S., Bartels, D.H., Bell, M.L., Benjamin, E.J., Bennett, D., Bhalla, K., Bikbov, B., Bin Abdulhak, A., Birbeck, G., Blyth, F., Bolliger, I., Boufous, S., Bucello, C., Burch, M., Burney, P., Carapetis, J., Chen, H., Chou, D., Chugh, S.S., Coffeng, L.E., Colan, S.D., Colquhoun, S., Colson, K.E., Condon, J., Connor, M.D., Cooper, L.T., Corriere, M., Cortinovis, M., de Vaccaro, K.C., Couser, W., Cowie, B.C., Criqui, M.H., Cross, M., Dabhadkar, K.C., Dahodwala, N., De Leo, D., Degenhardt, L., Delossantos, A., Denenberg, J., Des Jarlais, D.C., Dharmaratne, S.D., Dorsey, E.R., Driscoll, T., Duber, H., Ebel, B., Erwin, P.J., Espindola, P., Ezzati, M., Feigin, V., Flaxman, A.D., Forouzanfar, M.H., Fowkes, F.G., Franklin, R., Fransen, M., Freeman, M.K., Gabriel, S.E., Gakidou, E., Gaspari, F., Gillum, R.F., Gonzalez-Medina, D., Halasa, Y.A., Haring, D., Harrison, J.E., Havmoeller, R., Hay, R.J., Hoen, B., Hotez, P.J., Hoy, D., Jacobsen, K.H., James, S.L., Jasrasaria, R., Jayaraman, S., Johns, N., Karthikeyan, G., Kassebaum, N., Keren, A., Khoo, J.P., Knowlton, L.M., Kobusingye, O., Koranteng, A., Krishnamurthi, R., Lipnick, M., Lipshultz, S.E., Ohno, S.L., Mabweijano, J., MacIntyre, M.F., Mallinger, L., March, L., Marks, G.B., Marks, R., Matsumori, A., Matzopoulos, R., Mayosi, B.M., McAnulty, J.H., McDermott, M.M., McGrath, J., Mensah, G.A., Merriman, T.R., Michaud, C., Miller, M., Miller, T.R., Mock, C., Mocumbi, A.O., Mokdad, A.A., Moran, A., Mulholland, K., Nair, M.N., Naldi, L., Narayan, K.M., Nasser, K., Norman, P., O'Donnell, M., Omer, S.B., Ortblad, K., Osborne, R., Ozgediz, D., Pahari, B., Pandian, J.D., Rivero, A.P., Padilla, R.P., Perez-Ruiz, F., Perico, N., Phillips, D., Pierce, K., Pope, C.A., Porrini, E., Pourmalek, F., Raju, M., Ranganathan, D., Rehm, J.T., Rein, D.B., Remuzzi, G., Rivara, F.P., Roberts, T., De León, F.R., Rosenfeld, L.C., Rushton, L., Sacco, R.L., Salomon, J.A., Sampson, U., Sanman, E., Schwebel, D.C., Segui-Gomez, M., Shepard, D.S., Singh, D., Singleton, J., Sliwa, K., Smith, E., Steer, A., Taylor, J.A., Thomas, B., Tleyjeh, I.M., Towbin, J.A., Truelsen, T., Undurraga, E.A., Venketasubramanian, N., Vijayakumar, L., Vos, T., Wagner, G.R., Wang, M., Wang, W., Watt, K., Weinstock, M.A., Weintraub, R., Wilkinson, J.D., Woolf, A.D., Wulf, S., Yeh, P.H., Yip, P., Zabetian, A., Zheng, Z.J., Lopez, A.D., Murray, C.J., AlMazroa, M.A. and Memish, Z.A., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2095-128.

5. Bundesamt, S., *Todesursachen in Deutschland 2015*. 2017, Statistisches Bundesamt: Wiesbaden. p. 3-4.
6. Kasper, D.L., Harrison, T.R., Braunwald, E., Fauci, A.S., Fauci, A., Longo, D., Hauser, S., Hauser, S.L., and Jameson, J.L., *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2005: McGraw-Hill, Medical Pub. Division.
7. Lusic, A.J., *Atherosclerosis*. *Nature*, 2000. **407**(6801): p. 233-41.
8. Kasper, D.L., Fauci, A.S., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., and Loscalzo, J., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed. M.H. Education. Vol. 19. 2015, New York: McGraw Hill Education. 3403.
9. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung*, 5. Auflage. Version 1. 2019: Berlin.
10. Bösner, S., Haasenritter, J., Becker, A., Karatolios, K., Vaucher, P., Gencer, B., Herzig, L., Heinzl-Gutenbrunner, M., Schaefer, J.R., Abu Hani, M., Keller, H., Sönnichsen, A.C., Baum, E., and Donner-Banzhoff, N., *Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule*. *CMAJ*, 2010. **182**(12): p. 1295-300.
11. Campeau, L., *Letter: Grading of angina pectoris*. *Circulation*, 1976. **54**(3): p. 522-3.
12. Diamond, G.A. and Forrester, J.S., *Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease*. *N Engl J Med*, 1979. **300**(24): p. 1350-8.
13. Genders, T.S., Steyerberg, E.W., Alkadhi, H., Leschka, S., Desbiolles, L., Nieman, K., Galema, T.W., Meijboom, W.B., Mollet, N.R., de Feyter, P.J., Cademartiri, F., Maffei, E., Dewey, M., Zimmermann, E., Laule, M., Pugliese, F., Barbagallo, R., Sinitsyn, V., Bogaert, J., Goetschalckx, K., Schoepf, U.J., Rowe, G.W., Schuijf, J.D., Bax, J.J., de Graaf, F.R., Knuuti, J., Kajander, S., van Mieghem, C.A., Meijs, M.F., Cramer, M.J., Gopalan, D., Feuchtner, G., Friedrich, G., Krestin, G.P., Hunink, M.G., and Consortium, C., *A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(11): p. 1316-30.
14. Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., Bugiardini, R., Crea, F., Cuisset, T., Di Mario, C., Ferreira, J.R., Gersh, B.J., Gitt, A.K., Hulot, J.S., Marx, N., Opie, L.H., Pfisterer, M., Prescott, E., Ruschitzka, F., Sabaté, M., Senior, R., Taggart, D.P., van der Wall, E.E., Vrints, C.J., Zamorano, J.L., Baumgartner, H., Bax, J.J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, C., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A.W., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M.F., Ponikowski, P., Sirnes, P.A., Tamargo, J.L., Tenders, M., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., Valgimigli, M., Claeyss, M.J., Donner-Banzhoff, N., Frank, H., Funck-Brentano, C., Gaemperli, O., Gonzalez-Juanatey, J.R., HAMILIOS, M., Husted, S., James, S.K., Kervinen, K., Kristensen, S.D., Maggioni, A.P., Pries, A.R., Romeo, F., Rydén, L., Simoons-Schetter, M.L., Steg, P.G., Timmis, A., Yildirim, A., Members, T.F., Guidelines, E.C.f.P., and Reviewers, D., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.
15. Juarez-Orozco, L.E., Saraste, A., Capodanno, D., Prescott, E., Ballo, H., Bax, J.J., Wijns, W., and Knuuti, J., *Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019. **20**(11): p. 1198-1207.



16. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R.F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B.J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., Masip, J., Muneretto, C., Valgimigli, M., Achenbach, S., Bax, J.J., and Group, E.S.D., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2019.
17. Nesto, R.W. and Kowalchuk, G.J., *The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia*. Am J Cardiol, 1987. **59**(7): p. 23C-30C.
18. Gorennoi, V., Schönermark, M.P., and Hagen, A., *CT coronary angiography vs. invasive coronary angiography in CHD*. GMS Health Technol Assess, 2012. **8**: p. Doc02.
19. (DGN), D.G.f.N., (AWMF), A.d.W.M.F.-s., and Lindner, O.e.a., *Myokard-Perfusions-Szintigraphie*. 2012: Göttingen.
20. Kramer, C.M., Barkhausen, J., Flamm, S.D., Kim, R.J., Nagel, E., and Protocols, S.f.C.M.R.B.o.T.T.F.o.S., *Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update*. J Cardiovasc Magn Reson, 2013. **15**: p. 91.
21. Schulz-Menger, J., Bluemke, D.A., Bremerich, J., Flamm, S.D., Fogel, M.A., Friedrich, M.G., Kim, R.J., von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Kramer, C.M., Pennell, D.J., Plein, S., and Nagel, E., *Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing*. J Cardiovasc Magn Reson, 2013. **15**: p. 35.
22. Hendel, R.C., Friedrich, M.G., Schulz-Menger, J., Zemmerich, C., Bengel, F., Berman, D.S., Camici, P.G., Flamm, S.D., Le Guludec, D., Kim, R., Lombardi, M., Mahmarian, J., Sechtem, U., and Nagel, E., *CMR First-Pass Perfusion for Suspected Inducible Myocardial Ischemia*. JACC Cardiovasc Imaging, 2016. **9**(11): p. 1338-1348.
23. Achenbach, S., Barkhausen, J., Beer, M., Beerbaum, P., Dill, T., Eichhorn, J., Fratz, S., Gutberlet, M., Hoffmann, M., Huber, A., Hunold, P., Klein, C., Krombach, G., Kreitner, K.F., Kühne, T., Lotz, J., Maintz, D., Mahrholdt, H., Marholdt, H., Merkle, N., Messroghli, D., Miller, S., Paetsch, I., Radke, P., Steen, H., Thiele, H., Sarikouch, S., and Fischbach, R., *[Consensus recommendations of the German Radiology Society (DRG), the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK) on the use of cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging]*. Rofo, 2012. **184**(4): p. 345-68.
24. Hamm, C.W., Albrecht, A., Bonzel, T., Kelm, M., Lange, H., Schächinger, V., Terres, W., and Voelker, W., *[Diagnostic heart catheterization]*. Clin Res Cardiol, 2008. **97**(8): p. 475-512.
25. Windecker, S., Kolh, P., Alfonso, F., Collet, J.P., Cremer, J., Falk, V., Filippatos, G., Hamm, C., Head, S.J., Jüni, P., Kappetein, A.P., Kastrati, A., Knuuti, J., Landmesser, U., Laufer, G., Neumann, F.J., Richter, D.J., Schauerte, P., Sousa Uva, M., Stefanini, G.G., Taggart, D.P., Torracca, L., Valgimigli, M., Wijns, W., Witkowski, A., and members, A.T.F., *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the*

- European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*. Eur Heart J, 2014. **35**(37): p. 2541-619.
26. Baumann, S., Chandra, L., Skarga, E., Renker, M., Borggrefe, M., Akin, I., and Lossnitzer, D., *Instantaneous wave-free ratio (iFR)*. World J Cardiol, 2018. **10**(12): p. 267-277.
  27. Davies, J.E., Sen, S., Dehbi, H.M., Al-Lamee, R., Petraco, R., Nijjer, S.S., Bhandi, R., Lehman, S.J., Walters, D., Sapontis, J., Janssens, L., Vrints, C.J., Khashaba, A., Laine, M., Van Belle, E., Krackhardt, F., Bojara, W., Going, O., Härle, T., Indolfi, C., Niccoli, G., Ribichini, F., Tanaka, N., Yokoi, H., Takashima, H., Kikuta, Y., Erglis, A., Vinhas, H., Canas Silva, P., Baptista, S.B., Alghamdi, A., Hellig, F., Koo, B.K., Nam, C.W., Shin, E.S., Doh, J.H., Brugaletta, S., Alegria-Barrero, E., Meuwissen, M., Piek, J.J., van Royen, N., Sezer, M., Di Mario, C., Gerber, R.T., Malik, I.S., Sharp, A.S.P., Talwar, S., Tang, K., Samady, H., Altman, J., Seto, A.H., Singh, J., Jeremias, A., Matsuo, H., Kharbada, R.K., Patel, M.R., Serruys, P., and Escaned, J., *Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI*. N Engl J Med, 2017. **376**(19): p. 1824-1834.
  28. (BÄK), B., (KBV), K.B., and (AWMF), A.d.W.M.F., *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1*. 2019: Berlin.
  29. Achenbach, S., Naber, C., Levenson, B., Böning, A., and Schächinger, V., *Indikationen zur invasiven Koronardiagnostik und Revaskularisation*. Der Kardiologe, 2017. **11**(4): p. 272-284.
  30. Arora, N., Matheny, M.E., Sepke, C., and Resnic, F.S., *A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices*. Am Heart J, 2007. **153**(4): p. 606-11.
  31. Mason, P.J., Shah, B., Tamis-Holland, J.E., Bittl, J.A., Cohen, M.G., Safirstein, J., Drachman, D.E., Valle, J.A., Rhodes, D., Gilchrist, I.C., Cardiology, A.H.A.I.C.C.C.o.t.C.o.C., Nursing, C.o.C.a.S., Disease, C.o.P.V., and Medicine, a.C.o.G.a.P., *An Update on Radial Artery Access and Best Practices for Transradial Coronary Angiography and Intervention in Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circ Cardiovasc Interv, 2018. **11**(9): p. e000035.
  32. Robert, F.S., Florian, L., and Manfred, H., *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 30., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage ed, ed. R.F. Schmidt and F. Lang. 2007, Berlin, Heidelberg: Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
  33. KT, C., *Gadoteridol : Gd-HP-DO3A. 2005 Oct 7 [Updated 2007 Nov 5]*, in *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD) [Internet]*. 2004-2013, National Center for Biotechnology Information (US) Bethesda (MD).
  34. *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)*. 2004.
  35. Goenka, A.H. and Flamm, S.D., *Cardiac magnetic resonance imaging for the investigation of cardiovascular disorders. Part 1: current applications*. Tex Heart Inst J, 2014. **41**(1): p. 7-20.
  36. Raczeck, P., Fries, P., Bücken, A., and Schneider, G., *[Gadolinium deposition- "gadolinium deposition disease"]*. Radiologe, 2019. **59**(5): p. 435-443.
  37. Ridgway, J.P., *Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I*. J Cardiovasc Magn Reson, 2010. **12**: p. 71.
  38. Biglands, J.D., Radjenovic, A., and Ridgway, J.P., *Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: Part II*. J Cardiovasc Magn Reson, 2012. **14**: p. 66.

39. Coelho-Filho, O.R., Rickers, C., Kwong, R.Y., and Jerosch-Herold, M., *MR myocardial perfusion imaging*. *Radiology*, 2013. **266**(3): p. 701-15.
40. Candès, E.J. and Wakin, M.B., *An Introduction to Compressive Sampling*. *IEEE Signal Processing Magazine*, 2008. **25**(2): p. 21-30.
41. Candès, E.J., Romberg, J., and Tao, T., *Robust uncertainty principles: exact signal reconstruction from highly incomplete frequency information*. *IEEE Transactions on Information Theory*, 2006. **52**(2): p. 489-509.
42. Candès, E.J. and Tao, T., *Near-Optimal Signal Recovery From Random Projections: Universal Encoding Strategies?* *IEEE Transactions on Information Theory*, 2006. **52**(12): p. 5406-5425.
43. Donoho, D.L., *Compressed sensing*. *IEEE Transactions on Information Theory*, 2006. **52**(4): p. 1289-1306.
44. Lustig, M., Donoho, D.L., Santos, J.M., and Pauly, J.M., *Compressed Sensing MRI*. *IEEE Signal Processing Magazine*, 2008. **25**(2): p. 72-82.
45. Blasche, M. and Forman, C., *Compressed Sensing – the Flowchart*. *MAGNETOM Flash*, 2016. **66**.
46. Lustig, M., Donoho, D., and Pauly, J.M., *Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging*. *Magn Reson Med*, 2007. **58**(6): p. 1182-95.
47. Vermersch, M., Longère, B., Coisne, A., Schmidt, M., Forman, C., Monnet, A., Pagniez, J., Silvestri, V., Simeone, A., Cheasty, E., Montaigne, D., and Pontana, F., *Compressed sensing real-time cine imaging for assessment of ventricular function, volumes and mass in clinical practice*. *Eur Radiol*, 2020. **30**(1): p. 609-619.
48. Carr, M., Spottiswoode, B., Allen, B., Schmidt, M., Nadar, M., Wang, Q., Collins, J., Carr, J., and Zenge, M., *Accelerated Segmented Cine TrueFISP of the Heart on a 1.5T MAGNETOM Aera Using k-t-sparse SENSE*. *MAGNETOM Flash*, 2013. **55**.
49. Strugnell, W. and Lin, A., *Exercise Cardiac MRI, a Clinical Reality with Compressed Sensing* *MAGNETOM Flash*, 2016. **66**.
50. Geethanath, S., Reddy, R., Konar, A.S., Imam, S., Sundaresan, R., D R, R.B., and Venkatesan, R., *Compressed sensing MRI: a review*. *Crit Rev Biomed Eng*, 2013. **41**(3): p. 183-204.
51. Tsao, J., Boesiger, P., and Pruessmann, K.P., *k-t BLAST and k-t SENSE: dynamic MRI with high frame rate exploiting spatiotemporal correlations*. *Magn Reson Med*, 2003. **50**(5): p. 1031-42.
52. Plein, S., Ryf, S., Schwitter, J., Radjenovic, A., Boesiger, P., and Kozerke, S., *Dynamic contrast-enhanced myocardial perfusion MRI accelerated with k-t sense*. *Magn Reson Med*, 2007. **58**(4): p. 777-85.
53. Vasu, S., Bandettini, W.P., Hsu, L.Y., Kellman, P., Leung, S., Mancini, C., Shanbhag, S.M., Wilson, J., Booker, O.J., and Arai, A.E., *Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013. **15**: p. 85.
54. Schächinger, V., Nef, H., Achenbach, S., Butter, C., Deisenhofer, I., Eckardt, L., Eggebrecht, H., Kuon, E., Levenson, B., Linke, A., Madlener, K., Mudra, H., Naber, C.K., Rieber, J., Rittger, H., Walther, T., Zeus, T., and Kelm, M., *Arbeitsanweisung in Herzkatheterlabor und Hybridoperationssaal*. *Der Kardiologe*, 2015. **9**(1): p. 29-34.

55. Pijls, N.H., van Son, J.A., Kirkeeide, R.L., De Bruyne, B., and Gould, K.L., *Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty*. *Circulation*, 1993. **87**(4): p. 1354-67.
56. Pijls, N.H., Van Gelder, B., Van der Voort, P., Peels, K., Bracke, F.A., Bonnier, H.J., and el Gamal, M.I., *Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow*. *Circulation*, 1995. **92**(11): p. 3183-93.
57. Pijls, N.H., van Schaardenburgh, P., Manoharan, G., Boersma, E., Bech, J.W., van't Veer, M., Bär, F., Hoorntje, J., Koolen, J., Wijns, W., and de Bruyne, B., *Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **49**(21): p. 2105-11.
58. Lyne, J.C., Gatehouse, P.D., Assomull, R.G., Smith, G.C., Kellman, P., Firmin, D.N., and Pennell, D.J., *Direct comparison of myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance sequences with parallel acquisition*. *J Magn Reson Imaging*, 2007. **26**(6): p. 1444-51.
59. Hakky, M., Pandey, S., Kwak, E., Jara, H., and Erbay, S.H., *Application of basic physics principles to clinical neuroradiology: differentiating artifacts from true pathology on MRI*. *AJR Am J Roentgenol*, 2013. **201**(2): p. 369-77.
60. Cerqueira, M.D., Weissman, N.J., Dilsizian, V., Jacobs, A.K., Kaul, S., Laskey, W.K., Pennell, D.J., Rumberger, J.A., Ryan, T., Verani, M.S., and Imaging, A.H.A.W.G.o.M.S.a.R.f.C., *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. *Circulation*, 2002. **105**(4): p. 539-42.
61. Kim, R.J., Wu, E., Rafael, A., Chen, E.L., Parker, M.A., Simonetti, O., Klocke, F.J., Bonow, R.O., and Judd, R.M., *The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(20): p. 1445-53.
62. Look, D.C. and Locker, D.R., *Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times*. *Review of Scientific Instruments*, 1970. **41**(2): p. 250-251.
63. Morton, G., Ishida, M., Schuster, A., Hussain, S., Schaeffter, T., Chiribiri, A., and Nagel, E., *Perfusion cardiovascular magnetic resonance: Comparison of an advanced, high-resolution and a standard sequence*. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012. **14**: p. 34.
64. Weber, S., Kronfeld, A., Kunz, R.P., Fiebich, M., Horstick, G., Kreitner, K.F., and Schreiber, W.G., *Comparison of three accelerated pulse sequences for semiquantitative myocardial perfusion imaging using sensitivity encoding incorporating temporal filtering (TSENSE)*. *J Magn Reson Imaging*, 2007. **26**(3): p. 569-79.
65. Heydari, B., Kwong, R.Y., and Jerosch-Herold, M., *Technical advances and clinical applications of quantitative myocardial blood flow imaging with cardiac MRI*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015. **57**(6): p. 615-22.
66. Nagel, E., Klein, C., Paetsch, I., Hettwer, S., Schnackenburg, B., Wegscheider, K., and Fleck, E., *Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease*. *Circulation*, 2003. **108**(4): p. 432-7.
67. Costa, M.A., Shoemaker, S., Futamatsu, H., Klassen, C., Angiolillo, D.J., Nguyen, M., Siuciak, A., Gilmore, P., Zenni, M.M., Guzman, L., Bass, T.A., and Wilke, N.,

- Quantitative magnetic resonance perfusion imaging detects anatomic and physiologic coronary artery disease as measured by coronary angiography and fractional flow reserve.* J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(6): p. 514-22.
68. Biglands, J.D., Magee, D.R., Sourbron, S.P., Plein, S., Greenwood, J.P., and Radjenovic, A., *Comparison of the Diagnostic Performance of Four Quantitative Myocardial Perfusion Estimation Methods Used in Cardiac MR Imaging: CE-MARC Substudy.* Radiology, 2014: p. 140433.
  69. Jerosch-Herold, M., Wilke, N., and Stillman, A.E., *Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution.* Med Phys, 1998. **25**(1): p. 73-84.
  70. Landis, J.R. and Koch, G.G., *The measurement of observer agreement for categorical data.* Biometrics, 1977. **33**(1): p. 159-74.
  71. Koo, T.K. and Li, M.Y., *A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research.* J Chiropr Med, 2016. **15**(2): p. 155-63.
  72. Naresh, N.K., Haji-Valizadeh, H., Aouad, P.J., Barrett, M.J., Chow, K., Ragin, A.B., Collins, J.D., Carr, J.C., Lee, D.C., and Kim, D., *Accelerated, first-pass cardiac perfusion pulse sequence with radial k-space sampling, compressed sensing, and k-space weighted image contrast reconstruction tailored for visual analysis and quantification of myocardial blood flow.* Magn Reson Med, 2019. **81**(4): p. 2632-2643.
  73. McElroy, S., Ferrazzi, G., Nazir, M.S., Kunze, K.P., Neji, R., Speier, P., Stäb, D., Forman, C., Razavi, R., Chiribiri, A., and Roujol, S., *Combined simultaneous multislice bSSFP and compressed sensing for first-pass myocardial perfusion at 1.5 T with high spatial resolution and coverage.* Magn Reson Med, 2020.
  74. Montesinos, P., Abascal, J.F., Cussó, L., Vaquero, J.J., and Desco, M., *Application of the compressed sensing technique to self-gated cardiac cine sequences in small animals.* Magn Reson Med, 2014. **72**(2): p. 369-80.
  75. Wech, T., Pickl, W., Tran-Gia, J., Ritter, C., Beer, M., Hahn, D., and Köstler, H., *Whole-heart cine MRI in a single breath-hold--a compressed sensing accelerated 3D acquisition technique for assessment of cardiac function.* Rofo, 2014. **186**(1): p. 37-41.
  76. Sharif, B., Arsanjani, R., Dharmakumar, R., Bairey Merz, C.N., Berman, D.S., and Li, D., *All-systolic non-ECG-gated myocardial perfusion MRI: Feasibility of multi-slice continuous first-pass imaging.* Magn Reson Med, 2015. **74**(6): p. 1661-74.
  77. Adluru, G., McGann, C., Speier, P., Kholmovski, E.G., Shaaban, A., and Dibella, E.V., *Acquisition and reconstruction of undersampled radial data for myocardial perfusion magnetic resonance imaging.* J Magn Reson Imaging, 2009. **29**(2): p. 466-73.
  78. Maredia, N., Radjenovic, A., Kozerke, S., Larghat, A., Greenwood, J.P., and Plein, S., *Effect of improving spatial or temporal resolution on image quality and quantitative perfusion assessment with k-t SENSE acceleration in first-pass CMR myocardial perfusion imaging.* Magn Reson Med, 2010. **64**(6): p. 1616-24.
  79. Fair, M.J., Gatehouse, P.D., DiBella, E.V., and Firmin, D.N., *A review of 3D first-pass, whole-heart, myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance.* J Cardiovasc Magn Reson, 2015. **17**: p. 68.
  80. Li, M., Zhou, T., Yang, L.F., Peng, Z.H., Ding, J., and Sun, G., *Diagnostic accuracy of myocardial magnetic resonance perfusion to diagnose ischemic stenosis with fractional flow reserve as reference: systematic review and meta-analysis.* JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(11): p. 1098-105.

81. Chen, X., Salerno, M., Yang, Y., and Epstein, F.H., *Motion-compensated compressed sensing for dynamic contrast-enhanced MRI using regional spatiotemporal sparsity and region tracking: block low-rank sparsity with motion-guidance (BLOSM)*. Magn Reson Med, 2014. **72**(4): p. 1028-38.
82. Zhou, R., Huang, W., Yang, Y., Chen, X., Weller, D.S., Kramer, C.M., Kozerke, S., and Salerno, M., *Simple motion correction strategy reduces respiratory-induced motion artifacts for k-t accelerated and compressed-sensing cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging*. J Cardiovasc Magn Reson, 2018. **20**(1): p. 6.
83. Usman, M., Atkinson, D., Odille, F., Kolbitsch, C., Vaillant, G., Schaeffter, T., Batchelor, P.G., and Prieto, C., *Motion corrected compressed sensing for free-breathing dynamic cardiac MRI*. Magn Reson Med, 2013. **70**(2): p. 504-16.
84. Kaufman, L., Kramer, D.M., Crooks, L.E., and Ortendahl, D.A., *Measuring signal-to-noise ratios in MR imaging*. Radiology, 1989. **173**(1): p. 265-7.
85. Pruessmann, K.P., Weiger, M., Scheidegger, M.B., and Boesiger, P., *SENSE: sensitivity encoding for fast MRI*. Magn Reson Med, 1999. **42**(5): p. 952-62.
86. Stäb, D., Wech, T., Breuer, F.A., Weng, A.M., Ritter, C.O., Hahn, D., and Köstler, H., *High resolution myocardial first-pass perfusion imaging with extended anatomic coverage*. J Magn Reson Imaging, 2014. **39**(6): p. 1575-87.
87. Chen, B., Zhao, K., Li, B., Cai, W., Wang, X., Zhang, J., and Fang, J., *High temporal resolution dynamic contrast-enhanced MRI using compressed sensing-combined sequence in quantitative renal perfusion measurement*. Magn Reson Imaging, 2015. **33**(8): p. 962-9.
88. Riffe, M., Blaimer, M., Barkauskas, K., Duerk, J., and Griswold, M., *SNR Estimation in Fast Dynamic Imaging Using Bootstrapped Statistics*. Vol. 15. 2007.
89. Al-Saadi, N., Nagel, E., Gross, M., Bornstedt, A., Schnackenburg, B., Klein, C., Klimek, W., Oswald, H., and Fleck, E., *Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance*. Circulation, 2000. **101**(12): p. 1379-83.
90. Christian, T.F., Aletras, A.H., and Arai, A.E., *Estimation of absolute myocardial blood flow during first-pass MR perfusion imaging using a dual-bolus injection technique: comparison to single-bolus injection method*. J Magn Reson Imaging, 2008. **27**(6): p. 1271-7.
91. Utz, W., Greiser, A., Niendorf, T., Dietz, R., and Schulz-Menger, J., *Single- or dual-bolus approach for the assessment of myocardial perfusion reserve in quantitative MR perfusion imaging*. Magn Reson Med, 2008. **59**(6): p. 1373-7.
92. Utz, W., Niendorf, T., Wassmuth, R., Messroghli, D., Dietz, R., and Schulz-Menger, J., *Contrast-dose relation in first-pass myocardial MR perfusion imaging*. J Magn Reson Imaging, 2007. **25**(6): p. 1131-5.
93. de Jong, M.C., Genders, T.S., van Geuns, R.J., Moelker, A., and Hunink, M.G., *Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis*. Eur Radiol, 2012. **22**(9): p. 1881-95.
94. Desai, R.R. and Jha, S., *Diagnostic performance of cardiac stress perfusion MRI in the detection of coronary artery disease using fractional flow reserve as the reference standard: a meta-analysis*. AJR Am J Roentgenol, 2013. **201**(2): p. W245-52.
95. Greenwood, J.P., Maredia, N., Younger, J.F., Brown, J.M., Nixon, J., Everett, C.C., Bijsterveld, P., Ridgway, J.P., Radjenovic, A., Dickinson, C.J., Ball, S.G., and Plein, S., *Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission*

- computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial.* Lancet, 2012. **379**(9814): p. 453-60.
96. Nagel, E., Greenwood, J.P., McCann, G.P., Bettencourt, N., Shah, A.M., Hussain, S.T., Perera, D., Plein, S., Bucciarelli-Ducci, C., Paul, M., Westwood, M.A., Marber, M., Richter, W.S., Puntmann, V.O., Schwenke, C., Schulz-Menger, J., Das, R., Wong, J., Hausenloy, D.J., Steen, H., Berry, C., and Investigators, M.-I., *Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease.* N Engl J Med, 2019. **380**(25): p. 2418-2428.
  97. Schönenberger, E., Schnapauff, D., Teige, F., Laule, M., Hamm, B., and Dewey, M., *Patient acceptance of noninvasive and invasive coronary angiography.* PLoS One, 2007. **2**(2): p. e246.
  98. van Waardhuizen, C.N., Langhout, M., Ly, F., Braun, L., Genders, T.S., Petersen, S.E., Fleischmann, K.E., Nieman, K., and Hunink, M.G., *Diagnostic performance and comparative cost-effectiveness of non-invasive imaging tests in patients presenting with chronic stable chest pain with suspected coronary artery disease: a systematic overview.* Curr Cardiol Rep, 2014. **16**(10): p. 537.
  99. Greenwood, J.P., Ripley, D.P., Berry, C., McCann, G.P., Plein, S., Bucciarelli-Ducci, C., Dall'Armellina, E., Prasad, A., Bijsterveld, P., Foley, J.R., Mangion, K., Sculpher, M., Walker, S., Everett, C.C., Cairns, D.A., Sharples, L.D., Brown, J.M., and Investigators, C.-M., *Effect of Care Guided by Cardiovascular Magnetic Resonance, Myocardial Perfusion Scintigraphy, or NICE Guidelines on Subsequent Unnecessary Angiography Rates: The CE-MARC 2 Randomized Clinical Trial.* JAMA, 2016. **316**(10): p. 1051-60.
  100. Hsu, L.Y., Jacobs, M., Benovoy, M., Ta, A.D., Conn, H.M., Winkler, S., Greve, A.M., Chen, M.Y., Shanbhag, S.M., Bandettini, W.P., and Arai, A.E., *Diagnostic Performance of Fully Automated Pixel-Wise Quantitative Myocardial Perfusion Imaging by Cardiovascular Magnetic Resonance.* JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(5): p. 697-707.
  101. Akçakaya, M., Basha, T.A., Chan, R.H., Manning, W.J., and Nezafat, R., *Accelerated isotropic sub-millimeter whole-heart coronary MRI: compressed sensing versus parallel imaging.* Magn Reson Med, 2014. **71**(2): p. 815-22.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Arthur Stötzner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Vergleich von Compressed Sensing-basierter und konventioneller MRT-Perfusionssequenzen hinsichtlich der Beurteilbarkeit myokardialer Ischämien in der kardialen Magnetresonanztomographie

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.



Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilserklärung**

Arthur Stötzner hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** Arthur Stötzner, Fabian Mühlberg, Michaela Schmidt, Christoph Forman, Rob van der Geest, Matthias Dieringer, André Rudolph, Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Jeanette Schulz-Menger; „Compressed sensing-based gradient echo perfusion sequence SPARSE is non-inferior to conventional gradient echo sequence in assessment of myocardial ischemia“; 2017, EuroCMR-Kongress, Prag, Tschechische Republik; Poster

### **Beitrag im Einzelnen:**

Diese Publikation zeigt erste Zwischenergebnisse der Auswertung von Publikation 2, die im Rahmen des EuroCMR-Kongresses 2017 als ePoster von mir präsentiert wurden. Das Poster inklusive der enthaltenen Tabellen (Table 1) und Abbildungen (Figure 1-3) wurde von mir erstellt.

**Publikation 2:** Fabian Mühlberg, Arthur Stötzner, Christoph Forman, Michaela Schmidt, Leili Riazy, Matthias Dieringer, Rob van der Geest, Carsten Schwenke, Jeanette Schulz-Menger. Comparability of compressed sensing-based gradient echo perfusion sequence SPARSE and conventional gradient echo sequence in assessment of myocardial ischemia. Eur J Radiol. 2020 Oct;131:109213. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109213. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32846332.

### **Beitrag im Einzelnen:**

Ich war an der Erstellung des Konzepts und der Studienplanung beteiligt. Zudem wirkte ich am Screening und der Patientenakquise mit. Darüber hinaus entwickelte ich ein Auswertungskonzept und führte die Datenanalyse, einschließlich der statistischen Auswertung, durch. Bei komplexen, statistischen Analysen wurde ich durch einen Statistiker beraten.

Die folgenden Daten wurden von mir erhoben und analysiert:

- Populationsdaten
- Linksventrikuläre Morphologie und Funktion
- Signal-to-Noise & Contrast-to-Noise Ratios

Die folgenden Daten wurden im Rahmen der Inter- und Intraobserveranalyse teilweise von mir und von anderen Autoren erhoben und von mir analysiert:

- Bildqualitätsbewertung & Artefaktanalyse
- Visuelle und Quantitative Perfusionsanalyse

Ich unterstütze den Erstautor inhaltlich bei der Erstellung der Publikation im Kapitel „Methods“ bei der Formulierung der Unterkapitel „Coronary angiography and fractional flow reserve assessment“, „Qualitative image and perfusion analysis“, „Semi-quantitative image and perfusion analyses“ und „statistical analysis“.

Ich habe die folgenden Tabellen und Abbildungen für die Publikation erstellt:

- Table 1
- Table 2
- Table 3
- Table 4
- Figure 3
- Figure 4

---

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Publikationsliste**

**Publikation 1:** Fabian Mühlberg, Arthur Stötzner, Christoph Forman, Michaela Schmidt, Leili Riazzy, Matthias Dieringer, Rob van der Geest, Carsten Schwenke, Jeanette Schulz-Menger. Comparability of compressed sensing-based gradient echo perfusion sequence SPARSE and conventional gradient echo sequence in assessment of myocardial ischemia. Eur J Radiol. 2020 Oct;131:109213. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109213. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32846332.

**Publikation 2:** Arthur Stötzner, Fabian Mühlberg, Michaela Schmidt, Christoph Forman, Rob van der Geest, Matthias Dieringer, André Rudolph, Florian von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Jeanette Schulz-Menger; „Compressed sensing-based gradient echo perfusion sequence SPARSE is non-inferior to conventional gradient echo sequence in assessment of myocardial ischemia“; Poster beim EuroCMR Kongress der European Society of Cardiology (ESC) in Prag, Tschechische Republik; 2017

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danke, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Frau Prof. Jeanette Schulz-Menger danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die eingehende Betreuung der Arbeit.

Bei Herrn Dr. Fabian Mühlberg möchte ich mich für seine ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit bedanken.

Ich danke Herrn Rob van der Geest, PhD für die Bereitstellung der Prototypauswertungssoftware MASS und den inhaltlichen Austausch.

Zudem bedanke ich mich bei Herrn Markus Kornfeld und Herrn Prof. Florian von Knobelsdorff für die Mitwirkung bei der Auswertung.

Herrn Dr. Carsten Schwenke danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung recht herzlich.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Petra und Hartmut Stötzner, die mich bereits mein ganzes Leben lang begleiten und fördern. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinem Bruder Ernst, meinem Lebenspartner Felix und meinen Freunden danke ich für ihre Geduld und ihren Zuspruch über all die Jahre.