

## **2 Eigene Arbeiten zur Diagnostik der koronaren Herzerkrankung mit der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie**

### **2.1 Koronare Magnetresonanzangiographie: Verfahren zur Bewegungskorrektur und Einsatz intravaskulärer Kontrastmittel**

#### **2.1.1 Entwicklung einer neuen Methode zur automatischen Bestimmung der kardialen Ruhephase**

Ein grundlegendes Problem der MR-Koronarangiographie besteht in der effektiven Kompensation der Koronarbewegung infolge von Atmung und Herzschlag. Um für die Herzbewegung zu korrigieren wird die Datenakquisition im allgemeinen auf die koronare Ruhephase beschränkt, welche vornehmlich in der Middiastole zu finden ist. Dies geschieht mit dem Ziel, eine Unschärfe der Gefäßdarstellung ("blurring") durch ein möglichst komplettes "Einfrieren" der Koronarbewegung zu minimieren; dies bedeutet, dass die Dauer und der Zeitpunkt der Bilddatenakquisition während des kardialen Zyklus sorgfältig ausgewählt werden muss.

In der MR-Koronarangiographie wurden bisher die koronaren Ruhephasen entweder visuell aus einer zeitlich hochaufgelösten cine-Aufnahme bestimmt (und zwar getrennt für das linke und rechte Koronarsystem) oder aus empirischen, auf dem Elektrokardiogramm basierenden Gleichungen errechnet. Die visuelle Bestimmung der Ruhephasen korrigiert für die Koronarbewegung im individuellen Patienten und ist damit deutlich genauer als die allgemeine Bestimmung anhand einer herzfrequenzbasierten, empirisch ermittelten Beziehung; allerdings ist die visuelle Analyse zeitaufwendiger. Bislang wurden in den meisten Studien separate Bildgebungsvolumina für das rechte und linke Koronarsystem verwendet, und jede dieser Bilddatenakquisitionen wurde auf die Ruhephase des jeweiligen Koronarsystems optimiert. Neuerdings ist die Bildgebung des gesamten koronararteriellen Gefäßbaumes in einem einzigen 3-dimensionalen Volumen möglich. Dies erfordert allerdings die Bestimmung einer gemeinsamen "kardialen" Ruhephase anstelle einer separaten koronaren Ruhephase für das linke oder rechte Koronarsystem.

In unserer Studie evaluierten wir eine neue, automatische Bestimmung der kardialen Ruhephase, welche auf einer globalen Kreuzkorrelation von Bilddaten aus einer zeitlich hochaufgelösten cine-Aufnahme des Herzens beruht.

Es wurden 135 konsekutive Patienten aus der klinischen MR-Routine eingeschlossen. Bei jedem Patienten wurde folgendes Protokoll durchgeführt: 1. visuelle Bestimmung der koronaren Ruhephase des linken und des rechten Koronarsystems mit einem zeitlich hochaufgelösten SSFP cine-Scan , 2. automatische Bestimmung der kardialen Ruhephase

unter Einsatz der Kreuzkorrelation aufeinanderfolgender Herzphasen anhand des identischen, zeitlich hochaufgelösten SSFP cine-Scans, wobei das Shim-Volumen als Korrelationskernel verwendet wurde, 3. Berechnung der Schnittmenge aus den visuell bestimmten koronaren Ruhephasen als Mass für die gemeinsame koronare Ruhephase des linken und rechten Koronarsystems, und 4. Vergleich der so ermittelten gemeinsamen koronaren Ruhephase mit der automatisch bestimmten kardialen Ruhephase.

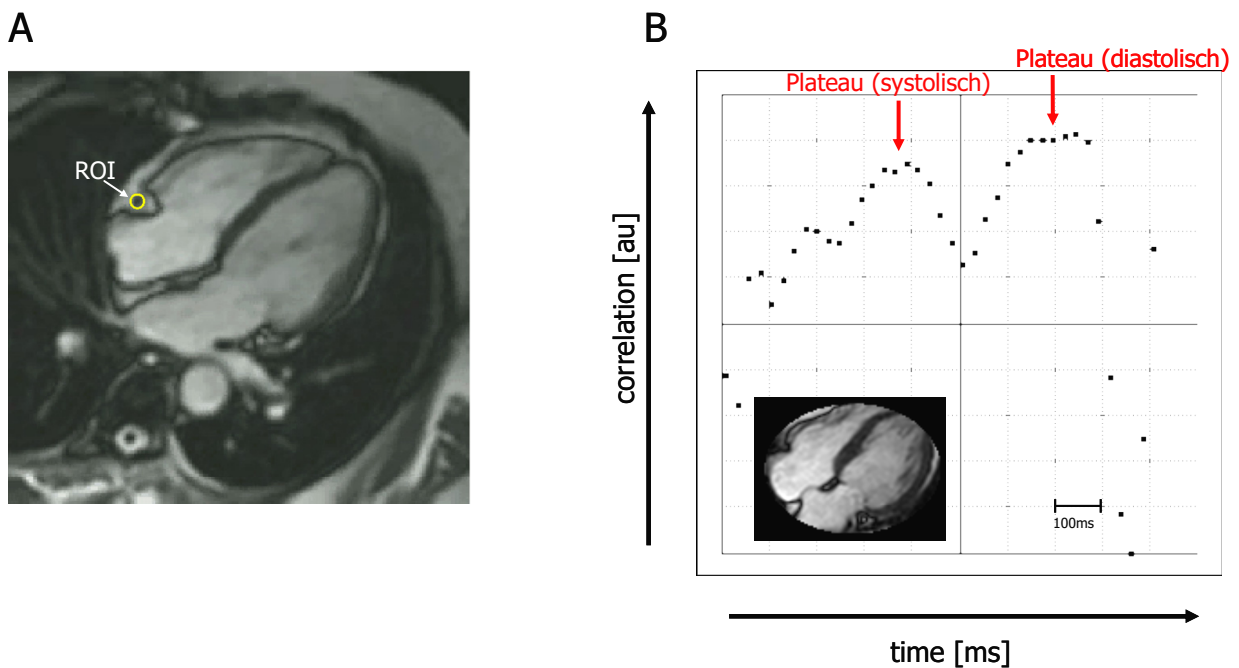


Abbildung 6:

A: Visuelle Bestimmung der koronaren Ruhephase der RCA. Eine ROI (=region of interest) wird manuell auf dem Aussenrand der jeweiligen Koronararterie platziert, um die koronare Stillstandszeit zu determinieren. In Beispiel A liegt ein enddiastolisches Phasenbild vor, in welchem sich der Querschnitt der rechten Koronararterie vollständig innerhalb der ROI befindet und es repräsentiert somit ein Phasenbild während der rechtskoronaren Stillstandszeit.

B: Der Graph zeigt die Kreuzkorrelation zwischen konsekutiven Herzphasen innerhalb einer Maske, die durch das Shim-Volumen definiert wird (inlay links unten). Die Korrelationswerte sind in arbiträren Einheiten angegeben, die horizontale Achse gibt den Zeitpunkt während des kardialen Zyklus an. Hohe Korrelationswerte des Graphen kennzeichnen Zeitpunkte minimaler Bewegung zwischen konsekutiven Phasenbildern; die kardiale Ruhephase ist somit definiert als die Dauer des Plateaus mit den höchsten Korrelationswerten. Das Inlay zeigt die Lokalisation des Shim-Volumens (=Korrelationskernel).

Wir fanden in der konventionellen (visuellen) Bestimmung, dass die Ruhephase der LCA signifikant länger dauert und signifikant früher innerhalb des kardialen Zyklus beginnt als die Ruhephase der RCA. Die gemeinsame Ruhephase (=Schnittmenge der koronaren Ruhephasen von LCA und RCA) war deutlich kürzer und begann später im kardialen Zyklus als die einzelnen koronaren Ruhephasen der LCA und RCA (beide  $p < 0.001$ ).

Die automatische Bestimmung führte zu identischen Resultaten, d.h. die kardiale Ruhephase erwies sich als signifikant kürzer und später beginnend innerhalb eines kardialen Zyklus.

Der Vergleich von visuell bestimmter, gemeinsamer koronarer Ruhephase und automatisch ermittelter kardialer Ruhephase zeigte eine exzellente Übereinstimmung in Bezug auf den Startpunkt und die Dauer der Ruhephase.

Unsere Ergebnisse belegen, dass das Kreuzkorrelationsverfahren eine vollautomatische, objektive und rasche Methode der kardialen Ruhephasenbestimmung darstellt. Die herausragende Bedeutung einer optimalen Suppression bzw. Korrektur der Koronarbewegung für die MR-Koronarangiographie ist allgemein anerkannt. Im Vergleich der beiden derzeitigen Verfahren zur Festlegung der koronaren Ruhephase - individuelle visuelle Bestimmung versus empirische, EKG-basierte Berechnung - konnte gezeigt werden, dass die individuell angepasste, visuelle Bestimmung zu einer deutlich verbesserten Bildqualität der koronaren MRA führt; nachteilig ist in diesem Falle jedoch der zusätzliche Zeitaufwand. Es konnte gezeigt werden, dass untersucherunabhängig eine kardiale Bewegungskompensation mittels eines Kalibrationsscans basierend auf Navigatorechos erfolgen könnte. Die Problematik dieses Verfahrens liegt jedoch in der aufwendigen Planungsphase für die akkurate Positionierung des Navigatorstrahls und liefert aufgrund des verwendeten 1-dimensionalen Navigators nur sehr limitierte räumliche Informationen über die Koronarbewegung.

Die in der vorliegenden Studie dargestellte Methodik beruht auf der Kreuzkorrelation konsekutiver Phasenbilder eines zeitlich hochaufgelösten cine-Scans (25 ms) innerhalb einer Maske (=Korrelationskernel), welche in einer gewöhnlichen SSFP cine-Sequenz implementiert ist. Zudem ist keine aufwendige Auswertung notwendig, denn Beginn und Dauer der kardialen Ruhephase können direkt von einem auf der Konsole des Scanners erscheinenden Graphen abgelesen werden (siehe Abb. 6 B). Dieses vollautomatische Verfahren erlaubt also eine untersucherunabhängige Bestimmung der kardialen Ruhephase. Es ist anzumerken, dass dies zwar eine Bilddatenakquisition zum Zeitpunkt eines relativen kardialen Stillstandes sichert, jedoch die Gesamt-Messdauer für die MR-Koronarangiographie verlängern kann, da - wie oben ausgeführt- die gemeinsame koronare Ruhephase bzw. die kardiale Ruhephase signifikant kürzer sind als die koronaren Ruhephasen der einzelnen Koronarsysteme (LCA oder RCA). Die damit verbundene Verkürzung der Bilddatenakquisitionsdauer kann somit zu einer Verlängerung der Messzeit beitragen, wenn LCA und RCA in getrennten Volumina abgebildet werden. Unser vollautomatisches Verfahren ist damit vor allem dann vorteilhaft, wenn die Darstellung des gesamten koronaren Gefäßbaumes in einem *einzig* 3-dimensionalen Volumen angestrebt wird ("whole heart coronary MRA").

## 2.1.2 Einfluss der Atemkorrektur auf die Diagnostische Wertigkeit der koronaren Magnetresonanztomographie mit der SSFP-Bildgebungssequenz

Zur Erlangung einer diagnostischen Bildqualität der koronaren MRA stellt die suffiziente Kompensation der Atembewegung des Patienten eine grundlegende Voraussetzung dar.

Ziel unserer Studie war es daher, den derzeit optimalen Ansatz für die Atemkompensation zu ermitteln. Es wurde in 40 konsekutiven Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung jeweils eine MR-Koronarangiographie in Atemanhalte-Technik und mit der Navigator-Technik während freier Atmung durchgeführt. Um den direkten Vergleich von Bildqualität und diagnostischer Genauigkeit bei der Koronarstenosedetektion zu ermöglichen, wurde für beide Atemkompensationstechniken die identische Bildgebungssequenz (SSFP) mit identischer räumlicher Auflösung verwendet.

Der Vergleich beider Bildgebungsansätze erfolgte anhand folgender Parameter:

1. Durchführung einer quantitativen MR angiographischen Analyse (Gefäßkantenschärfe, sichtbare Gefäßlänge, Zahl der sichtbaren koronaren Seitenäste) sowie visuelle Beurteilung der Bildqualität
2. Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit hinsichtlich Zahl der evaluierbaren epikardialen Koronarsegmente und Stenosedetektion mittels koronarer MRA in Atemanhalte- und Navigatortechnik im Vergleich zur invasiven Röntgen-Koronarangiographie.

In Bezug auf die Parameter der quantitativen MR angiographischen Analyse fanden wir, dass bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs die Navigatortechnik einen deutlichen Vorteil in der Bilddarstellung aufweist (d.h. signifikant höhere Werte für die Gefäßkantenschärfe, die sichtbare Gefäßlänge sowie die Anzahl sichtbarer koronarer Seitenäste). Wurde allerdings lediglich die Subgruppe der Patienten mit exzellenter Bildqualität auch bei Verwendung der Atemanhaltetechnik betrachtet (7 von 40 Patienten = 18%, Subgruppe 2 aus der Originalarbeit [2]), so lagen die MR koronarangiographischen, quantitativen Parameter bei beiden Atemkompensationsverfahren in einem ähnlichen Bereich.

Unsere Ergebnisse für die diagnostische Wertigkeit beider Atemkompensationsverfahren zeigten, dass bei Verwendung der Navigatortechnik deutlich mehr Koronarsegmente evaluierbar sind (79.4% versus 44.7% in Atemanhaltetechnik).

Die Überlegenheit der Navigatortechnik spiegelte sich auch in der Koronarstenosedetektion wider, wobei die invasive Röntgen-Koronarangiographie hier den Referenzstandard darstellte (Tabelle 3):

all patients	evaluation possible	sensitivity	specificity	accuracy
	% (no.)	% (no.)	% (no.)	% (no.)
<b>BH</b>	44.7 (143/320)	63.2 (12/19)	82.3 (102/124)	79.7 (114/143)
<b>NAV</b>	79.4 (254/320)	72.2 (26/36)	91.7 (200/218)	89.0 (226/254)

Tabelle 3: Evaluierbarkeit von Koronarsegmenten und diagnostische Wertigkeit (Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit) für die Koronarstenosedetektion mittels MR-Koronarangiographie in Atemanhalte (breathhold, BH)-Technik und Navigator (NAV)-Technik. Werte in Klammern wurden zur Berechnung der Prozentwerte herangezogen.

Sowohl in der Evaluierbarkeit als auch in der Diagnosegenauigkeit erwies sich der Navigatoransatz als vorteilhaft, und erlaubte in mehr Koronarsegmenten die korrekte Diagnose; die Grösse dieses Effektes konnte hierbei auf 13% mehr korrekt diagnostizierte Koronarsegmente als mit der Atemanhaltetechnik quantifiziert werden.

Als Schlussfolgerung ergibt sich, dass die individuelle Atemanhaltekapazität des Patienten darüber entscheidet, welches der beiden Verfahren zur Atemkompensation zu bevorzugen ist. Der in unserem Patientenkollektiv bei konsekutivem Einschluss beobachtete geringe Anteil von Patienten (18%), bei denen eine exzellente Atemanhaltekapazität vorlag, legt allerdings nahe, dass die Navigatortechnik für eine routinemässige Anwendung vorteilhafter ist, denn lediglich in dieser Patientensubgruppe waren die Resultate der MR-Koronarangiographie bei Verwendung der Atemanhaltetechnik ähnlich denen der Navigatortechnik.

### 2.1.3 Entwicklung einer navigatorgesteuerten, 3-dimensionalen Bildgebungsmethode für die kontrastmittelverstärkte koronare Magnetresonanzangiographie

In der MR-Bildgebung der epikardialen Koronararterien kommen derzeit verschiedene Bildgebungstechniken zur Anwendung. Am einfachsten ist die Darstellung des Koronararterienlumens auf der Basis des sog. "Inflow-Effektes": infolge rascher Applikation von Pulssequenzen wird das stationäre Myokard magnetisch gesättigt (und damit signalärmer), während das in die epikardialen Kranzgefässe einfließende Blut, welches nicht unter dem Einfluss der Pulssequenzen stand, sich noch im magnetischen Gleichgewichtszustand befindet, und somit signalreich auf dem Bild erscheint. Massgeblich für den Blut-Myokard-Kontrast bei Verwendung dieser Technik ist daher die ausreichende räumliche Trennung zwischen der bildgebenden Schicht und der Lokalisation des Blutes vor Eintritt in diese Schicht (also beispielsweise Lumen des epikardialen Koronargefässes oberhalb der bildgebenden Schicht). Bei 2-dimensionalen Verfahren sind diese Bedingungen

sicherlich gegeben, aber bei der Verwendung einer 3-dimensionalen Technik zur MR-Koronarangiographie, bei der grosse Teile des linken Ventrikelkavums und der Koronararterien durch die Pulssequenzen erfasst werden, ist der "Inflow"-Kontrast zwischen dem koronararteriellen Blut und dem umgebenden Myokard deutlich verringert. Der gewundene Verlauf der Koronararterien erschwert aber die Darstellung längerer Gefässabschnitte mittels 2-dimensionaler Verfahren bzw. macht die Verwendung 3-dimensionaler Verfahren zwingend notwendig.

Die Gabe intravaskulärer, gadolinium-basierter Kontrastmittel eröffnet die Möglichkeit die Visualisierung der epikardialen Koronararterienlumina zu verbessern, indem eine deutliche Verkürzung der T1-Relaxivität des Blutes herbeigeführt wird. Dies sollte bei geeigneter Wahl der Bildgebungsparameter zu einem höheren Signal-zu-Rausch Verhältnis des koronararteriellen Blutes und einem höheren Kontrast-zu-Rausch Verhältnis zwischen Blut und umgebendem Myokard führen.

In der vorliegenden Studie wurde daher die Methodik der 3-dimensionalen MR-Koronarangiographie bei intravenöser Gabe des gadolinium-basierten intravaskulären MR-Kontrastmittels B-22956 entwickelt und in einer limitierten Zahl von Probanden getestet. Der relative Stellenwert einer kontrastverstärkten gegenüber der nativen 3-dimensionalen MR-Koronarangiographie wurde hierbei im direkten Vergleich mit dem derzeitigen Standard der nativen MR-Koronarangiographie (3-dimensionale TFE-Sequenz mit T2-Präparationspuls zur endogenen Kontrastverstärkung zwischen Koronarblut und Myokard) ermittelt.

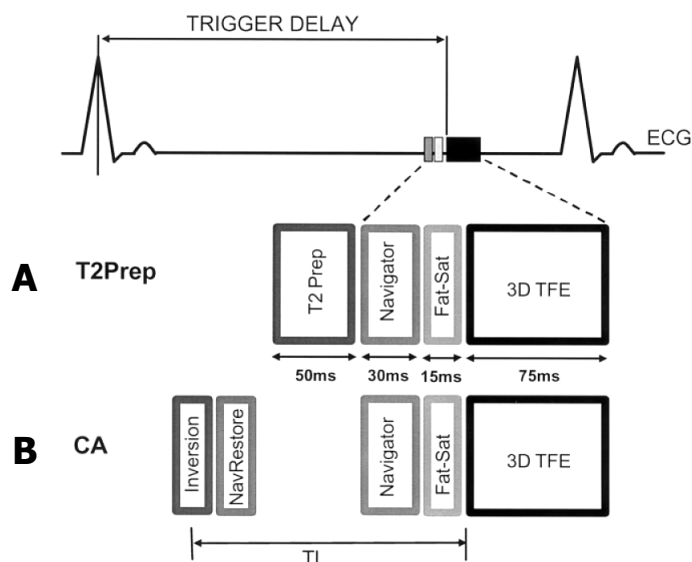


Abbildung 7: Schema der verwendeten Pulssequenzen für die navigatorgesteuerte, 3-dimensionale MR-Koronarangiographie.

A: Native, 3-dimensionale MR-Koronarangiographie mit endogener Kontrastverstärkung durch einen T2-Präparationspuls.

B: Kontrastverstärkte 3-dimensionale MR-Koronarangiographie nach Gabe des Gd(III) Chelates B-22956.

Abkürzungen: T2Prep, T2 preparation pulse; Fat-Sat, fat suppression prepulse; NavRestore, navigator-restore prepulse; TI, inversion time

Das Schema der Pulssequenzen in Abbildung 7 illustriert das Prinzip der kontrastverstärkten 3D-MR-Koronarangiographie. Zur Verstärkung des Kontrastes zwischen Blut und Myokard wurde der T2-Präparationspuls in der nativen Sequenz durch einen non-selektiven Inversionspräpuls ersetzt, auf den ein Inversionsdelay (TI= 180ms) folgt: das Resultat ist eine nahezu komplette Suppression des Myokardsignals (Nullifizierung).

Da der applizierte Inversionspräpuls nicht schicht-selektiv gesetzt wird, kann es zu einer Interferenz mit der darauffolgenden Datenakquisition für den Navigatorpuls kommen, was die Detektion der Leber-Lungen-Grenze beeinträchtigen und zu einer nur geringen Navigatoreffizienz führen würde. Um dies zu verhindern, wurde ein 2-dimensionaler selektiver "Navigator-Restore Prepulse" direkt nach dem Inversionspräpuls implementiert und damit die lokale Re-Invertierung der longitudinalen Magnetisierung an der Leber-Lungen-Grenze erfolgreich sichergestellt.

Wir konnten während der Bildgebung in Probanden nachweisen, dass bei der Koronarbildgebung mit B-22956 im Vergleich zur nativen T2Prep-Sequenz sowohl SNR, CNR als auch die Gefässkantenschärfe deutlich gesteigert sind:

	T2Prep	B-22956	Increase	P-Value
SNR <sub>Blood</sub>	20.3 ± 2.0	29.6 ± 2.8	+46%	< 0.01
SNR <sub>Myocardium</sub>	11.5 ± 1.1	4.0 ± 0.4	-65%	< 0.01
CNR <sub>Blood-Myocardium</sub>	9.3 ± 0.8	24.2 ± 2.1	+160%	< 0.01
Vessel Sharpness (%) LCX	46.1 ± 2.2	54.5 ± 3.8	+20%	< 0.05
Vessel Sharpness (%) LAD	47.0 ± 4.8	56.4 ± 4.2	+18%	< 0.05

Tabelle 4: Signal-zu-Rausch (SNR), Kontrast-zu-Rausch (CNR) und Gefässkantenschärfe (Vessel Sharpness) bei der MR-Koronarangiographie mit nativer (T2Prep) und mit der kontrastmittelverstärkten (B-22956) Bildgebung. Zu beachten ist neben der deutlichen Steigerung des SNR von Blut (+46%) auch die effektive Suppression des myokardialen SNR (-65%). Beide Effekte führen zu einer signifikanten Zunahme des Kontrastes zwischen koronararteriellem Blut und Myokard (Anstieg des CNR um +160%).

Wir etablierten erfolgreich eine Bildgebungsmethodologie für die kontrastmittelverstärkte MR-Koronarangiographie mit dem intravaskulären Kontrastmittel B-22956 unter Einsatz einer navigatorgesteuerten 3-dimensionalen Sequenz mit Inversionspräpuls. Im limitierten Einsatz von B-22956 bei Probanden liess sich im direkten Vergleich mit der nativen T2Prep-Sequenz eine signifikante Zunahme des koronararteriellen Signals und des Kontrastes zwischen Koronarblut und Myokard durch das Kontrastmittel nachweisen. Als Folge dieser beiden Effekte war auch eine signifikante Zunahme der Gefässkantenschärfe zu verzeichnen.

#### 2.1.4 Phase I Studie des intravaskulären MR-Kontrastmittels B-22956 mit der navigatorgesteuerten, 3-dimensionalen koronaren Magnetresonanzangiographie

Wir führten eine Phase I Studie zur 3-dimensionalen MR-Koronarangiographie an 12 Probanden durch, in der wir die native T2Prep Bildgebung der Koronararterien direkt mit der kontrastmittelverstärkten Bildgebung nach intravenöser Gabe von B-22956 verglichen. Ziel der Studie war 1. anhand von subjektiven und objektiven Parametern die Wirkung des intravaskulären Kontrastmittels zu charakterisieren 2. die Bildgebung der rechten und linken Koronararterie als jeweiliges Einzelvolumen ("single volume") vorzunehmen und anhand dessen 3. das zeitliche Fenster zu definieren, welches in Abhängigkeit von der intravaskulären Verweildauer des Kontrastmittels im Menschen für eine qualitativ hochwertige Koronarbildung genutzt werden kann.

Es wurden hierzu die identischen Bildgebungssequenzen wie in Originalarbeit [3] genutzt. Nach Akquisition der nativen T2Prep 3D-MR-Koronarangiographie erfolgte die Gabe von B-22956 in einer Dosierung von 0.075 mmol/kg Körpergewicht (Infusionsrate 0.3 ml/s) und 5 Minuten nach dem Ende der Infusion begann die Bilddatenakquisition für die kontrastverstärkte 3D-MR-Koronarangiographie des linken Koronarsystems unter Verwendung eines Inversionspräpulses (TI= 180ms). Die kontrastverstärkte 3D-MR-Koronarangiographie der rechten Koronararterie erfolgte direkt im Anschluss (23±2 Minuten nach Kontrastmittelgabe), gefolgt von einer Wiederholung der identischen Messung zur Abbildung des linken Koronarsystems (43±6 Minuten nach Kontrastmittelgabe).

In allen Koronardarstellungen (nativ, 5 min, 23 min und 45 min nach Kontrastmittelgabe) wurden die folgenden Parameter evaluiert: visueller Score für die Bildqualität (Graduierung auf einer 4-Punkte Skala), Gefässkantenschärfe, Länge des abgebildeten epikardialen Koronargefäßes, maximaler luminaler Diameter sowie die Zahl der sichtbaren koronaren Seitenäste. Zusätzlich ermittelten wir SNR, CNR, Messdauer und Effizienz des prospektiven Navigatorsystems.

Die Ergebnisse zeigten, dass der Einsatz von B-22956 alle subjektiven (visueller Score) und objektiven Parameter der Bildqualität (SNR, CNR, Gefässkantenschärfe und- länge sowie Zahl der sichtbaren koronaren Seitenäste) deutlich verbessert (siehe hierzu auch Tabelle 5 und 6 sowie Abb. 8); lediglich für das LCX-Gebiet war die Zunahme der Zahl der sichtbaren koronaren Seitenäste nicht signifikant.



Parameter	Precontrast (T2prep)				Postcontrast (B-22956)			
	LM	LAD	LCx	RCA	LM	LAD	LCx	RCA
Visual scores	2.7 ± 0.5	2.5 ± 0.5	2.2 ± 0.6	3.0 ± 0.5	3.5 ± 0.5*	3.4 ± 0.5*	3.4 ± 0.5*	3.7 ± 0.5†
Visible vessel length (mm)	8.9 ± 5	63 ± 9	39 ± 9	90 ± 14	8.4 ± 5	68 ± 8†	48 ± 8*	104 ± 15*
Maximal luminal diameter (mm)	4.2 ± 0.5	3.4 ± 0.4	3.1 ± 0.6	3.3 ± 0.4	3.8 ± 0.6	3.2 ± 0.3	2.8 ± 0.5	3.1 ± 0.4
Number of visible side branches	–	1.2 ± 1.0	1.1 ± 0.8	3.4 ± 1.8	–	2.6 ± 1.4†	1.5 ± 0.9	4.6 ± 2.3†

Data for B-22956-enhanced images were obtained at 5-minute postcontrast injection for the left coronary artery system (LM, LAD, LCx) and at 23-minute postcontrast injection for the right coronary artery (RCA). Significance: \* $P < 0.01$ ; † $P < 0.05$  vs. T2prep values (Wilcoxon Signed Rank Test).

Tabelle 5: MR angiographische Parameter für die native (T2Prep) und die B-22956 kontrastverstärkte 3D-MR-Koronarangiographie.

Parameter	Precontrast (T2prep)	Postcontrast (B-22956)		
	N = 12	N = 11 5 minutes	N = 6 23 minutes	N = 7 45 minutes
Vessel sharpness				
LAD	48.7 ± 9.7	55.2 ± 8.1†	n.d.	54.9 ± 8.5†
LCx	48.4 ± 5.6	55.5 ± 7.5†	n.d.	55.1 ± 8.1†
RCA	48.9 ± 4.3	n.d.	54.8 ± 6.2†	n.d.
SNR (blood) <sup>a</sup>	37.8 ± 5.3	52.0 ± 10.1*	n.d.	40.3 ± 8.6
CNR (blood-myocardium) <sup>a</sup>	25.4 ± 4.1	47.2 ± 10*	n.d.	35.5 ± 9.3†
CNR (myocardium-air)	11.8 ± 3.2	1.1 ± 0.3*	n.d.	1.3 ± 0.5*
Scan duration (minutes)	10 ± 3	13 ± 4†	n.d.	12 ± 3†
Navigator efficiency (%)	50 ± 14	39 ± 12†	n.d.	43 ± 10†

SNR, CNR (blood-myocardium), scan duration, and navigator efficiency determined for left coronary arterial system only. Significance: \* $P < 0.01$ ; † $P < 0.05$  vs. T2prep values (Student's t-test). n.d. = not determined

<sup>a</sup>Determined only for the seven subjects who underwent postcontrast examinations at both 5- and 45-minute postinjection.

Tabelle 6: Gefäßkantenschärfe (Vessel Sharpness), SNR und CNR sowie Messdauer und Navigatoreffizienz für die native (T2Prep) und die B-22956 kontrastverstärkte 3D-MR-Koronarangiographie.

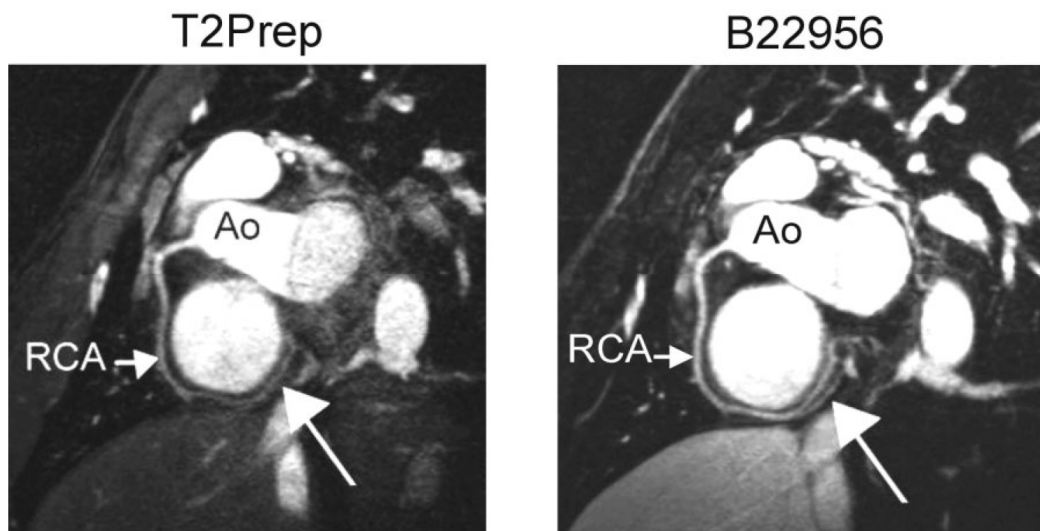


Abbildung 8: Navigatorgesteuerte, 3-dimensionale MR-Koronarangiographie in der nativen Sequenz (T2Prep) und 23 Minuten nach Gabe des intravaskulären Kontrastmittels B-22956. Die Zunahme der Gefäßkantenschärfe sowie die Zunahme der sichtbaren Gefäßlänge distal der Crux cordis der rechten Koronararterie nach Kontrastmittelgabe sind zu erkennen.

Abkürzungen: T2Prep, T2-Präparationspuls; RCA, rechte Koronararterie; Ao, Aorta.

Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, dass auch 45 Minuten nach Gabe von B-22956 deutlich höhere Werte für CNR (blood-myocardium) erreicht werden als mit der Nativsequenz; zu diesem

Zeitpunkt war das SNR (blood) zwar noch erhöht, das Signifikanzniveau wurde allerdings nicht mehr erreicht. Der weiterhin hohe Kontrast zwischen Blut und Myokard wird hierbei durch eine Anpassung des Inversionspräpuls-Delays erzeugt. Dies ist auch ursächlich für die über die unterschiedlichen Zeitpunkte hinweg nahezu unverändert hohe Gefässkantenschärfe (5 min, 23 min und 45 min nach Kontrastmittelgabe). Diese Beobachtungen unterstreichen die hohe Intravaskularität von B-22956: die Extravasation dieser Substanz ist im Vergleich zu den derzeit für den klinischen Routinegebrauch zugelassenen gadoliniumhaltigen MR-Kontrastmitteln offensichtlich gering.

Die einmalige Gabe von B-22956 ermöglichte die qualitativ hochwertige MR koronarangiographische Bildgebung des linken und des rechten Koronarsystems in je einem 3-dimensionalen Volumen ("single volume imaging"); dies wurde ermöglicht durch die lange intravaskuläre Verweildauer von B-22956, aufgrund derer trotz der relativ langen Messzeiten für die einzelnen Bildgebungsvolumina (ca. 10 - 15 Minuten) ein persistierend hoher Kontrast zwischen koronararteriellem Blut und Myokard erzielt werden konnte.

#### 2.1.5 Phase II Studie des intravaskulären MR-Kontrastmittels B-22956 zur koronaren Magnetresonanzangiographie

Wir führten eine Phase II Studie der kontrastmittelverstärkten MR-Koronarangiographie mit B-22956 durch um die diagnostische Genauigkeit bei der Stenosedetektion zu evaluieren. Hierzu wurden 18 Patienten mit Verdacht auf oder bekannter koronarer Herzerkrankung mittels nativer 3D-MR-Koronarangiographie (T2Prep) untersucht. Gemäss der Randomisierung der Patienten zu einer der drei Dosisgruppen von B-22956 (Gruppe A 0.050mmol/kg; Gruppe B 0.075mmol/kg; Gruppe C 0.100mmol/kg) folgte sodann die kontrastverstärkte 3D-MR-Koronarangiographie. Nach Gabe von B-22956 wurde direkt vor der 3D-MR-Koronarangiographie eine Look-Locker Sequenz zur Bestimmung des optimalen Inversionspräpuls-Delay verwendet (IR-Delay im Bereich von 140 bis 220 ms jeweils in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Bildgebung und der Kontrastmitteldosis). Der Untersuchungsablauf ist in Abb. 9 veranschaulicht.

Die Bildanalyse der 3D-Datensätze für die Einzelvolumina des rechten und des linken Koronarsystems erfolgte visuell bezüglich der Stenosedetektion ( $\geq 50\%$  luminaler Diameterreduktion) und anhand quantitativer MR angiographische Parameter.

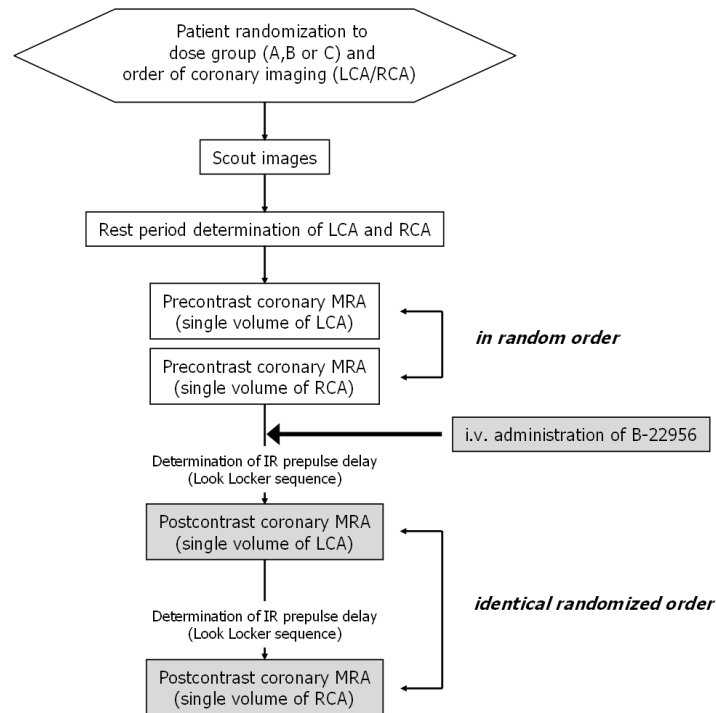


Abbildung 9: Diagramm des MR Untersuchungsablaufes für den Vergleich der nativen (T2Prep) mit der kontrastmittelverstärkten, 3-dimensionalen MR-Koronarangiographie nach intravenöser Gabe von B-22956.

Abkürzungen: T2Prep, T2-Präparationspuls; IR, Inversionspräpuls; A,B,C, Dosisgruppen (Gruppe A 0.050mmol/kg; Gruppe B 0.075mmol/kg; Gruppe C 0.100mmol/kg)

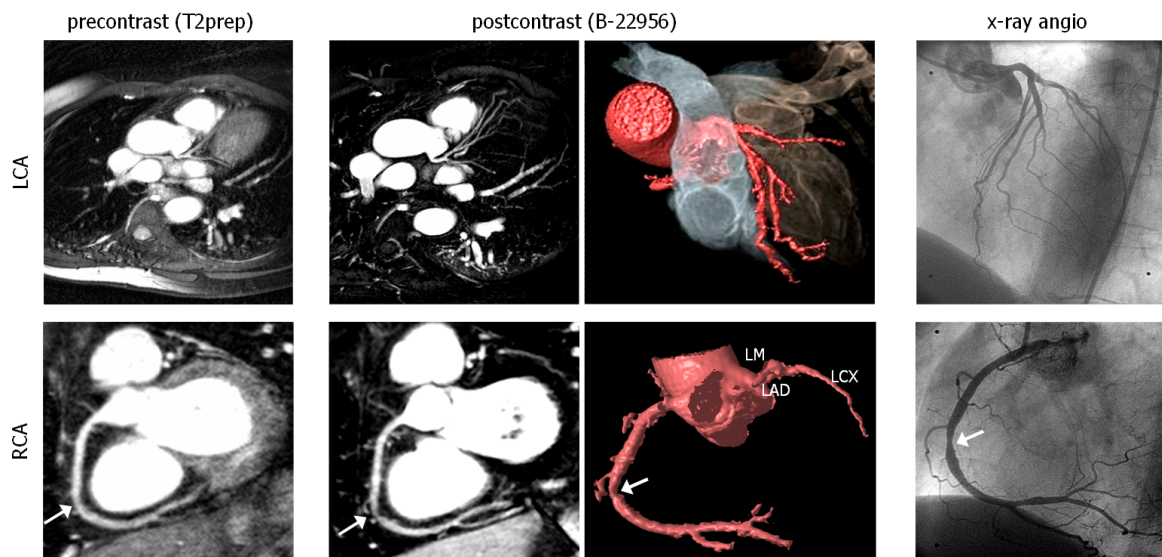


Abbildung 10:

Obere Zeile: 3D-MR-Koronarangiographie des linken Koronarsystems in der nativen Sequenz (T2prep) und der intravaskulär kontrastmittelverstärkten Sequenz sowie die korrespondierende invasive Koronarangiographie (x-ray angio). Es liegen keine signifikanten Stenoserungen (d.h.  $\geq 50\%$  lumenale Diameterreduktion) vor.

Untere Zeile: 3D-MR-Koronarangiographie des rechten Koronarsystems in der nativen Sequenz (T2prep) und der intravaskulär kontrastmittelverstärkten Sequenz sowie die korrespondierende invasive Koronarangiographie (x-ray angio). Während in der nativen MR-Koronarangiographie keine signifikante lumenale Enge erkannt wird, zeigen die kontrastmittelverstärkte MR-Koronarangiographie und die invasive Koronarangiographie das Vorliegen einer signifikanten Stenose der RCA.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die intravaskuläre Kontrastverstärkung mit B-22956 zu einer signifikanten Verbesserung der MR angiographischen Parameter und der Koronarstenosedetektion führte. Als optimal erwies sich hierbei die intermediäre Dosis von B-22956 (0.075mmol/kg; siehe Abb. 10): die Haupteffekte bestanden vor allem in den verbesserten MR angiographischen Parametern (Zunahme der Zahl sichtbarer koronarer Seitenäste, der sichtbaren Gefäßlänge und der Gefässkantenschärfe) sowie der verbesserten Beurteilbarkeit der Koronarsegmente (nativ versus kontrastverstärkt, 67 versus 88%).

Der diagnostische Zugewinn der kontrastverstärkten 3D-MR-Koronarangiographie äusserte sich in einer deutlichen Zunahme der Spezifität bzgl. der Stenosedetektion (nativ versus kontrastverstärkt, 77 versus 95%) und damit der diagnostischen Genauigkeit (nativ versus kontrastverstärkt, 78 versus 94%).

## 2.2 Pharmakologische Stress Magnetresonanzuntersuchungen

### 2.2.1 Diagnostische Wertigkeit der Dobutamin Stress MR nach koronarer Revaskularisation und bei vorbestehenden linksventrikulären Wandbewegungsstörungen

Die Diagnosegenauigkeit der Dobutamin Stress MR zur Detektion einer signifikanten epikardialen Koronarstenose war in grösseren Patientenkollektiven untersucht worden: Nagel et al untersuchten 208 Patienten mit dem Verdacht auf Bestehen einer signifikanten koronaren Herzerkrankung und Hundley et al betrachteten Patienten mit suboptimaler echokardiographischer Bildqualität. In beiden Studien konnte die hohe Diagnosegenauigkeit der DSMR bzw. die Überlegenheit gegenüber der Dobutamin Stressechokardiographie demonstriert werden.

Aus der Stressechokardiographie ist bekannt, dass die Diagnosegenauigkeit der Wandbewegungsanalyse hinsichtlich der Detektion induzierbarer Wandbewegungsstörungen bei Vorliegen von regionalen Ruhe-Wandbewegungsstörungen eingeschränkt wird. Desweiteren stellen Patienten mit Z.n. chirurgischer Koronarrevaskularisation eine für die Echokardiographie grosse Herausforderung dar, denn postoperativ auftretende, fibrotische Verwachsungen des Thorax ändern die Schalleigenschaften der Gewebe und führen zu meist deutlich reduzierter echokardiographischer Bildqualität.

Die diagnostische Wertigkeit der DSMR bei Patienten mit Z.n. koronarer Revaskularisation und vorbestehenden linksventrikulären Wandbewegungsstörungen in Ruhe war jedoch unzureichend definiert.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir 160 konsekutive Patienten (mittleres Alter  $59 \pm 8$  Jahre), welche bereits eine koronare Revaskularisationstherapie (operativ und/oder perkutan) erhalten hatten und myokardiale Wandbewegungsstörungen in Ruhe aufwiesen vor einer klinisch indizierten invasiven Koronarangiographie (Referenzstandard für die Definition der signifikanten epikardialen Koronarstenose  $\geq 50\%$ ). Die Dobutamin Stress MR Untersuchung folgte dem standardisierten Untersuchungsgang und es wurde eine visuelle Analyse der cine-Aufnahmen in Ruhe und auf jeder Stufe der Dobutamingabe anhand der klassischen 4-Punktskala (1= Normokinesie, 2= Hypokinesie, 3= Akinesie und 4= Dyskinesie) vorgenommen. Die neu auftretende oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Wandbewegungsstörung in  $\geq 1$  Segment wurde als positiver Befund bzgl. myokardialer Ischämie gewertet.

Es fand sich eine signifikante koronare Herzerkrankung bei 119 Patienten (74%). Die diagnostische Genauigkeit für die Detektion der koronaren Herzerkrankung lag bei 88% (siehe Tabelle 7).

	Diagnostische Genauigkeit, %	Sensitivität, %	Spezifität, %	NPV, %	PPV, %
alle Patienten, n=160	88.0	89.0	84.0	73.0	94.0

Tabelle 7: Diagnostische Kennwerte der DSMR bei Patienten mit Z.n. koronarer Revaskularisationstherapie und vorbestehenden Wandbewegungsstörungen in Ruhe. NPV, negativ prädiktiver Wert; PPV, positiv prädiktiver Wert.

Für die Detektion der koronaren Herzerkrankung infolge 1-, 2- oder 3-Gefässerkrankung fanden sich im Vergleich zu Literaturwerten aus der Stressechokardiographie deutlich höhere diagnostische Kennwerte (siehe Abb. 11)<sup>25</sup>.

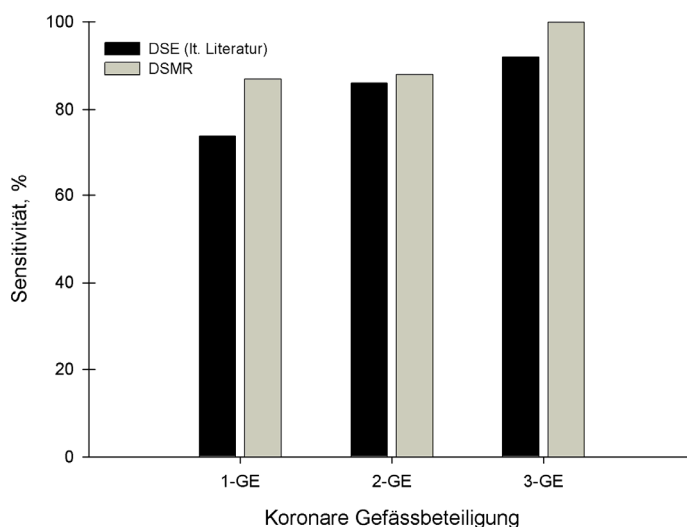


Abbildung 11: Sensitivität der regionalen Wandbewegungsanalyse mit der Dobutamin Stressechokardiographie (DSE) gemäss Literaturdaten und der Dobutamin Stress Magnetresonanztomographie (DSMR) gemäss Wahl et al. bei der Detektion der koronaren 1-, 2- und 3-Gefässerkrankung (GE).

Somit konnte nachgewiesen werden, dass die Dobutamin Stress MR erfolgreich in der Nachuntersuchung von Patienten mit Z.n. koronarer Revaskularisationstherapie genutzt werden kann, um myokardiale Wandbewegungsstörungen in Gegenwart signifikanter Koronarstenosen nachzuweisen. Die in dieser Patientenpopulation erzielte Diagnosegenauigkeit der DSMR ist identisch mit der hohen Diagnosegenauigkeit bei Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung und erscheint vorteilhaft im Vergleich zu stressechokardiographischen Literaturdaten.

### 2.2.2 Sicherheitsprofil der Dobutamin Stress MR

Von besonderer Bedeutung während einer pharmakologischen Stress MR Untersuchung mit Dobutamin ist die Gewährleistung der Patientensicherheit und damit auch das physiologische Monitoring des Patienten: die Dobutamin Stress-Untersuchung eines Patienten innerhalb

eines starken, statischen Magnetfeldes erscheint komplexer als die Durchführung einer entsprechenden Stress-Echokardiographie, bei der sich der Untersucher in direktem Sichtkontakt mit dem Patienten befindet.

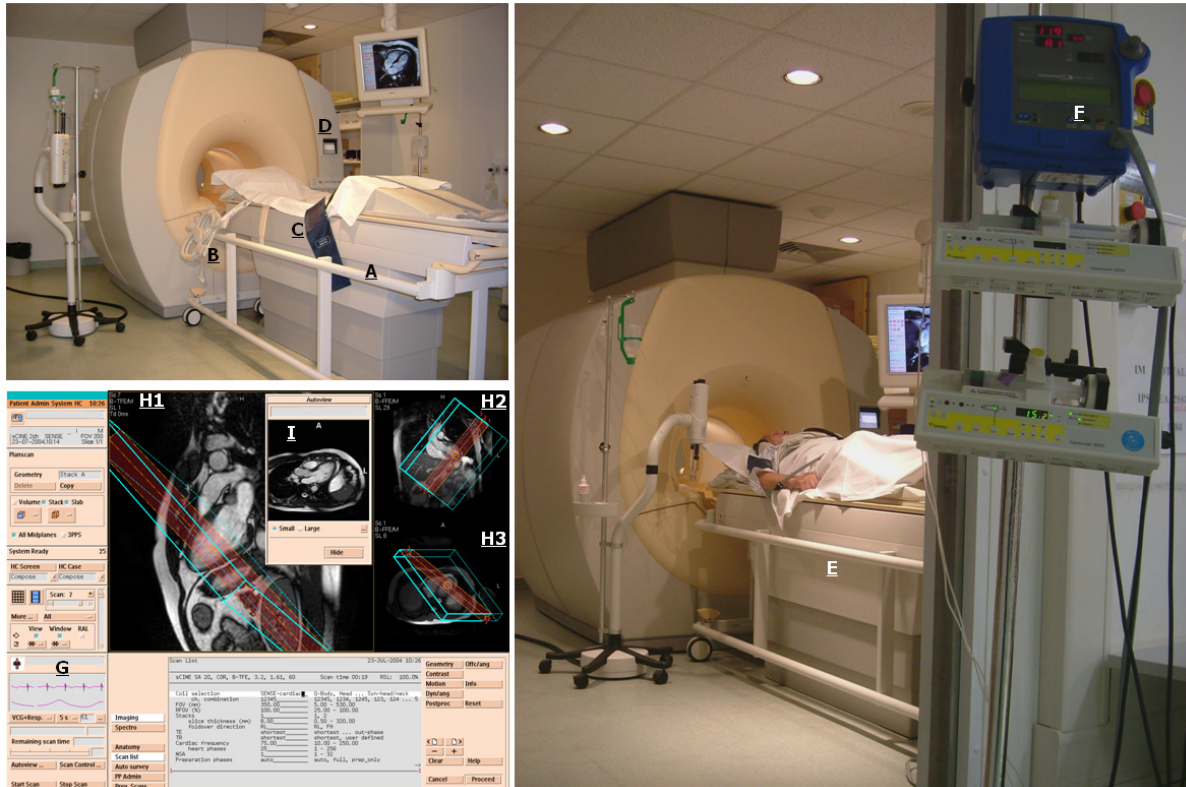


Abbildung 12:

*Aufbau für die kardiale Magnetresonanztomographie.*

(A) Trage zur Evakuierung unter dem Untersuchungstisch; (B) flexible Spulenelemente zur Signaldetektion an der vorderen Brustwand, drei weitere Spulen sind in den Tisch integriert; (C) Blutdruckmanschette; (D) Anzeige für Vektor-EKG und Atemkurve.

*Aufbau für die Dobutamin Stress MR (DSMR).*

(E) Einheit aus Tisch und Trage zur raschen Evakuierung des Patienten; (F) Blutdruckmonitor und Perfusoren für die Applikation der pharmakologischen Stressoren.

*Monitor der Scannerkonsole.*

(G) Registrierung des Vektor-EKG und der Atemkurve; (H1 – H3) drei Bildebenen zur Planung der Geometrien; (I) Darstellung der aktuell aufgenommenen und rekonstruierten cine-Aufnahmen zur visuellen Kontrolle während der Untersuchung.

Wir evaluierten 1075 Hochdosis Dobutamin/Atropin Stress MR Untersuchungen an insgesamt 1035 konsekutiven Patienten. Hierzu wurde das klassische, stufenweise Dobutamin-infusionsprotokoll verwendet (10, 20, 30 und 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) mit Gabe von Atropin (max. 2 mg), wenn die submaximale Herzzielfrequenz (definiert als 85% der maximalen, altersbestimmten Herzzielfrequenz) nicht erreicht wurde.

Non-diagnostische Stress MR Untersuchungen traten in 10.5% der Fälle auf: häufigste Ursachen hierfür waren eine insuffiziente EKG-Triggerung (0.4%), unzureichende Bildqualität

(0.6%), die fehlende submaximale Belastung des Patienten bei Erreichen des Protokollendes (2.1%) oder der Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen des pharmakologischen Stressors (6.4%, siehe auch Tabelle 8).

Side effects	n (%)
Sustained ventricular tachycardia	1 (0.1%)
Non-sustained ventricular tachycardia	4 (0.4%)
Paroxysmal atrial fibrillation	16 (1.6%)
Transient second degree AV block 2:1	2 (0.2%)
Severe increase in blood pressure (>240/120 mm Hg)	5 (0.5%)
Decrease in systolic blood pressure >40 mm Hg	5 (0.5%)
Nausea	31 (3.1%)
Total	64 (6.4%)

Tabelle 8: Auftretende Nebenwirkungen während der Durchführung der Hochdosis-Dobutamin/Atropin Stress MR (n=1000 Untersuchungen).

Somit ergab sich im Vergleich zur stressechokardiographischen Literatur ein nahezu identischer Gesamtanteil an non-diagnostischen Untersuchungen, wobei in der Echokardiographie der Anteil der non-diagnostischen Untersuchungen aufgrund des Fehlens eines adäquaten Schallfensters höher angegeben wird ( $\approx 5\%$ )<sup>25</sup>. Allerdings muss hier die generelle Möglichkeit der Durchführung einer MR Untersuchung zusätzlich in Betracht gezogen werden: klaustrophobe Reaktionen traten in der vorliegenden Population in 6% der Fälle auf, bei 1% der Patienten war die Lagerung im MR-Tomographen aufgrund von Adipositas per magna nicht möglich.

Die während der pharmakologischen Belastung auftretenden Nebenwirkungen erwiesen sich als in Häufigkeit und Schweregrad identisch zu den in der stressechokardiographischen Literatur beschriebenen (siehe Tabelle 8): nur ein Patient (0.1%) bot eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie mit anschliessender erfolgreicher Reanimation. Innerhalb des beobachteten 5-Jahres-Zeitraumes traten keine Todesfälle oder Myokardinfarkte auf.

Besonders hervorzuheben ist, dass mehr als die Hälfte der Patienten (63%) einen positiven Ischämienachweis im Sinne einer induzierbaren Wandbewegungsstörung aufwiesen und die Studienpopulation somit die klinische Realität adäquat widerspiegelte.

Allgemein gilt, dass während der Stress MR Untersuchung die gleichen Sicherheitsmassnahmen wie bei jeder anderen Stressuntersuchung eingehalten werden müssen<sup>21</sup>. Daraus ergibt sich auch die Notwendigkeit folgender Sicherheitsmassnahmen bei der Durchführung von Hochdosis-Dobutamin/Atropin Stress MR Untersuchungen:

1. Kontinuierliche Überwachung von Herzfrequenz, Rhythmus und Blutdruck des Patienten während und nach der pharmakologischen Belastung,
2. persönliche Anwesenheit eines in der Reanimation erfahrenen Arztes während der gesamten Untersuchung,



3. regelmässiges Training der Massnahmen zur raschen Evakuierung (Dauer < 30 Sekunden, Arzt und technische Assistentin gemeinsam) des Patienten aus dem MR Untersuchungsraum (d.h. sofortiges Beenden der Dobutamininfusion, Diskonnektion der MR-Spulenelemente und manuelle Entriegelung der Tisch/Evakuierungswagen-Einheit sowie Transport aus der Untersuchungskabine).

Die vorliegende Studie konnte nachweisen, dass bei Einhaltung der allgemeingültigen Vorsichtsmassnahmen bei der Durchführung von Belastungsuntersuchungen trotz des scheinbar komplexeren Untersuchungsumfeldes das Sicherheitsprofil der Hochdosis-Dobutamin Stress MR Untersuchung dem der Stressechokardiographie praktisch identisch ist

### 2.2.3 Vergleich von Dobutamin Stress MR, Adenosin Stress MR und Adenosin Stress MR Perfusion

Bei der Durchführung von Stress MR Untersuchungen werden zur Vermeidung von Bewegungsartefakten und aufgrund der limitierten Bewegungsmöglichkeiten innerhalb des MR Tomographen bevorzugt pharmakologische Stressoren eingesetzt. Pharmakologische Stressuntersuchungen sind bereits etabliert als Alternative zur körperlichen Belastung, insbesondere bei fehlender adäquater körperlicher Belastbarkeit (eingeschränkter Trainingszustand, körperliche Behinderung etc.) und wurden unter Einsatz verschiedener Bildgebungsmodalitäten (z.B. Echokardiographie, nuklearmedizinische Verfahren) extensiv evaluiert.

In der Literatur finden sich teils kontroverse Angaben über die Verwendung und den Stellenwert pharmakologischer Stressoren: koronare Vasodilatoren (Adenosin, Dipyridamol) werden vornehmlich für myokardiale Perfusionsmessungen empfohlen, während adrenerge Stressoren wie Dobutamin eher zur Detektion stress-induzierbarer Wandbewegungsstörungen genutzt werden sollten. Es existiert eine Vielzahl von Studien, die den relativen Stellenwert beider Stressagentien bei Anwendung verschiedener Bildgebungsmethoden beschreiben: die Aussagekraft dieser Vergleichsstudien zwischen z.B. nuklearmedizinischen oder echokardiographischen Verfahren ist jedoch eingeschränkt, da diese an verschiedenen Tagen und von verschiedenen Untersuchern durchgeführt wurden. Zudem sind den nuklearmedizinischen und echokardiographischen Untersuchungsmethoden unterschiedliche Vor- und Nachteile inherent, so dass die Ergebnisse dieser Vergleichsstudien eher den Stellenwert der jeweiligen Bildgebungsmodalität und weniger den Einfluss des Stressagens beschrieben haben.

Die kardiale MR bietet nun den entscheidenden Vorteil der Durchführung kombinierter Stressuntersuchungen: so können z.B. in einem einzigen Untersuchungsgang eine

Dobutamin Stress MR und eine Adenosin-Stress MR Wandbewegungsanalyse sowie eine Adenosin Stress MR Perfusionsmessung durchgeführt werden. Dies erlaubt die Vorteile der funktionellen kardialen MR Untersuchung in vollem Umfang zu nutzen: 1. die exzellente Endokarddarstellung bei hoher zeitlicher Auflösung der cine-Aufnahmen erlaubt die Diagnose auch subtiler Wandbewegungsstörungen, 2. die hohe räumliche Auflösung der dynamischen MR Perfusionsmessungen ermöglicht die Bestimmung der Transmuralität myokardialer Perfusionsdefizite und 3. die hohe Reproduzierbarkeit der MR-Bildgebungsgeometrie führt zur Abbildung identischer Myokardsegmente und sichert damit den exakten segmentalen Vergleich bei der Analyse von myokardialer Wandbewegung und Perfusion.

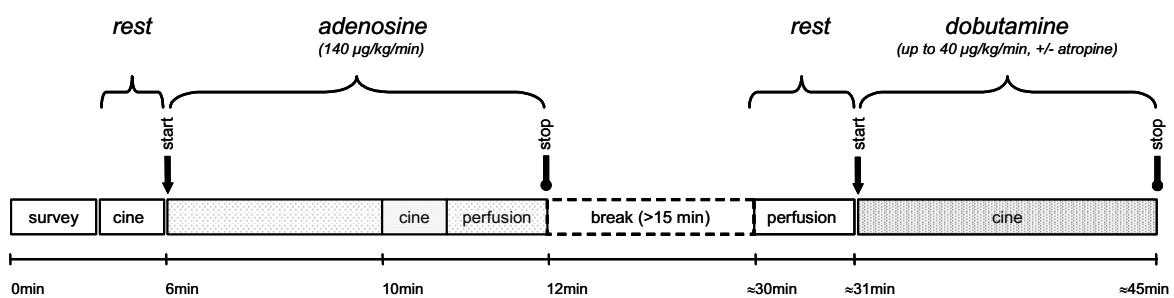


Abbildung 13: Diagramm des zeitlichen Ablaufs der kombinierten Stress MR Untersuchung (Adenosin-Stress MR Wandbewegungsanalyse, Adenosin Stress MR Perfusionsmessung und Hochdosis Dobutamin/Atropin Stress MR Wandbewegungsanalyse).

Wir führten daher an 79 konsekutiven Patienten mit klinischer Indikation zur invasiven Koronarangiographie eine kombinierte Stress MR Untersuchung durch (siehe Abb. 13), um einen direkten Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der Adenosin und der Dobutamin Stress MR Wandbewegungsanalyse zu erlangen; des weiteren erfolgte unter der Adenosinbelastung auch eine dynamische, kontrastmittelverstärkte Messung der myokardialen Perfusion, um den Perfusionsstatus von Myokardsegmenten mit und ohne induzierbare Wandbewegungsstörung charakterisieren zu können. Referenzstandard war die invasive Koronarangiographie und eine signifikante Koronarstenose wurde als  $\geq 50\%$  lumenale Diameterreduktion eines epikardialen Koronargefäßes mit  $\geq 2$  mm Diameter definiert.

Grundlegende Erkenntnisse dieser Studie waren: 1. die Wandbewegungsanalyse unter Dobutamin-Belastung ist der Adenosin-Belastung bei der Erkennung signifikanter Koronarstenosen deutlich überlegen, 2. Koronarstenosen  $\geq 50\%$  sind assoziiert mit Dobutamin induzierbaren WBS, wohingegen Koronarstenosen  $\geq 75\%$  mit Adenosin induzierbaren WBS assoziiert sind, 3. die visuelle Analyse stressinduzierbarer Perfusionsdefizite ist sensitiv, aber wenig spezifisch zur Erkennung der signifikanten koronaren Herzerkrankung, 4. Adenosin induzierbare WBS treten in Gegenwart ausgedehnter

Perfusionsstörungen auf (Transmuraler Perfusionsdefizit Index für Adenosin 1.35, für Dobutamin 0.6), 5. Myokardsegmente mit Dobutamin induzierbaren WBS zeigen variierende Grade der Transmuralität eines begleitenden Perfusionsdefizites, während Adenosin induzierbare WBS ausschliesslich bei >75%iger Transmuralität des begleitenden Perfusionsdefizites auftreten.

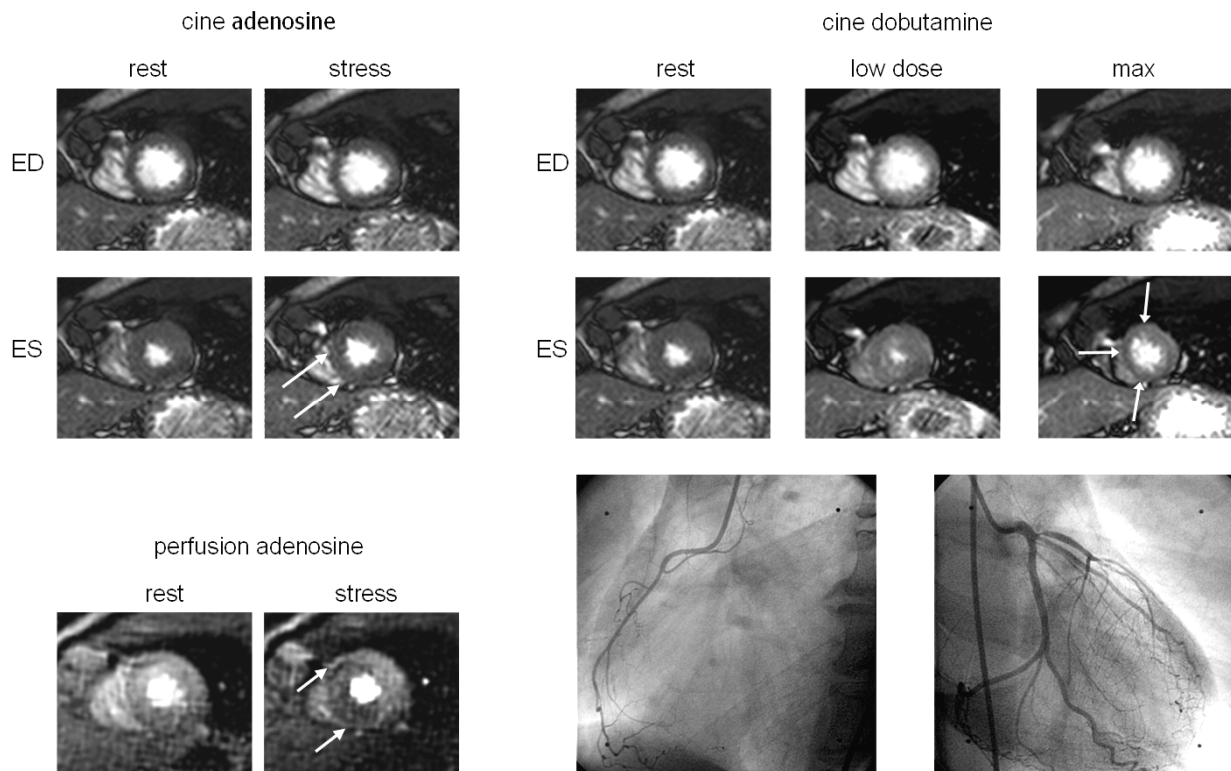


Abbildung 14: Richtig-positive Adenosin Stress MR, Dobutamin Stress MR und Adenosin Stress MR Perfusion bei einem Patienten mit koronarer 1-Gefässerkrankung (proximale LAD). Adenosin Stress MR: induzierbare WBS anterior und septal; Adenosin Stress MR Perfusion: ausgedehntes, induzierbares Perfusionsdefizit in identischer Lokalisation (Transmuralität 75 bis 100%); Dobutamin Stress MR: induzierbare WBS in den anterioren und septalen Segmenten.

Adenosin erwies sich somit als insuffizientes Stressagens zur Induktion relativer Ischämie (d.h. der myokardiale Sauerstoffverbrauch übersteigt das Sauerstoffangebot), welche die Grundvoraussetzung für das Entstehen einer induzierbaren WBS darstellt.

Die Resultate pharmakologischer, kardialer Stressuntersuchungen mit vasodilatierenden oder adrenergen Stimulantien werden im klinische Alltag häufig als gleichwertig betrachtet. In unserer Studie konnten wir nachweisen, dass Dobutamin dem Adenosin als Stressagens zur Detektion induzierbarer WBS in Gegenwart epikardialer Koronarstenosen  $\geq 50\%$  deutlich überlegen ist: während mit der DSMR eine diagnostische Genauigkeit von 86% erzielt wurde, fand sich für die Adenosin Stress MR eine Diagnosegenauigkeit von nur 58% bei unzureichender Sensitivität von 40%. Lediglich im Falle des Vorliegens von Koronarstenosen  $>75\%$  ergab sich eine zufrieden stellende Diagnosegenauigkeit der Adenosin Stress MR von 78% (siehe auch Abb. 14).

## 2.2.4 Befundervariabilität bei visueller Analyse der Dobutamin Stress MR

Die kardiale Magnetresonanztomographie ist der anerkannte Referenzstandard zur Bestimmung der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion in Ruhe, nicht zuletzt aufgrund der nachgewiesenen geringen inter- und intraindividuellen Variabilität bei der linksventrikulären Volumen- und Wandbewegungsanalyse. Seit einigen Jahren wird die kardiale Magnetresonanztomographie nun zunehmend in der Diagnostik induzierbarer Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels unter pharmakologischer Belastung eingesetzt. In klinischen Studien konnten wir zeigen, dass die Dobutamin Stress MR Untersuchung für den Patienten sicher ist und eine zuverlässige und akkurate Methode zur Detektion induzierbarer WBS in Gegenwart epikardialer Koronarstenosen darstellt. Hundley et al fanden zudem, dass die DSMR Untersuchung zur Bestimmung der kardialen Prognose sowie zur präoperativen Risikostratifizierung vor nicht-kardialen chirurgischen Prozeduren einsetzbar ist<sup>39, 40</sup>. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die Variabilität in der Befundung und Erkennung einer induzierbaren WBS: eine geringe Interobserver-Variabilität bei der Detektion induzierbarer WBS verbessert nicht nur die Konsistenz der Ergebnisse serieller Patientenuntersuchungen sondern wäre auch vorteilhaft bei Einsatz der Methode in multizentrischen Studien.

In der vorliegenden Studie definierten wir daher die Interobserver-Variabilität von 4 international anerkannten Experten in der visuellen Befundung von DSMR Untersuchungen: alle Befunder waren vollständig geblindet gegenüber klinischen/anamnestischen Daten des Patienten und gegenüber Daten der Stress MR Untersuchung. Eine vorherige, gemeinsame Definition von standardisierten Befundungskriterien für die regionale Wandbewegungsanalyse erfolgte nicht.

Hierzu wurden an unserem Institut 150 DSMR Untersuchungen nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt und diese Bilddatenbank auf 4 Notebook-Computern mit entsprechender Software für die Bilddarstellung als Quadscreen hinterlegt. Die 4 Computer wurden zeitgleich an die 4 verschiedenen Befunder versandt. Diese führten eine visuelle Analyse der DSMR cine-Aufnahmen ohne Kenntnis patientenbezogener oder klinischer Daten durch. Die Befunder verwendeten den visuellen Standardscore für die segmentale Wandbewegungsanalyse in Ruhe und während des Hochdosis-Dobutamin/Atropin Stressprotokolls. Die Wandbewegung wurde als pathologisch gewertet, wenn  $\geq 1$  Segment eine neu aufgetretene oder die Zunahme einer vorbestehenden Wandbewegungsstörung zeigte. Eine signifikante koronare Herzerkrankung wurde anhand der konventionellen, invasiven Koronarangiographie als  $\geq 50\%$  Diameterreduktion einer epikardialen Koronararterie ( $> 2\text{mm}$  luminaler Diameter) definiert.

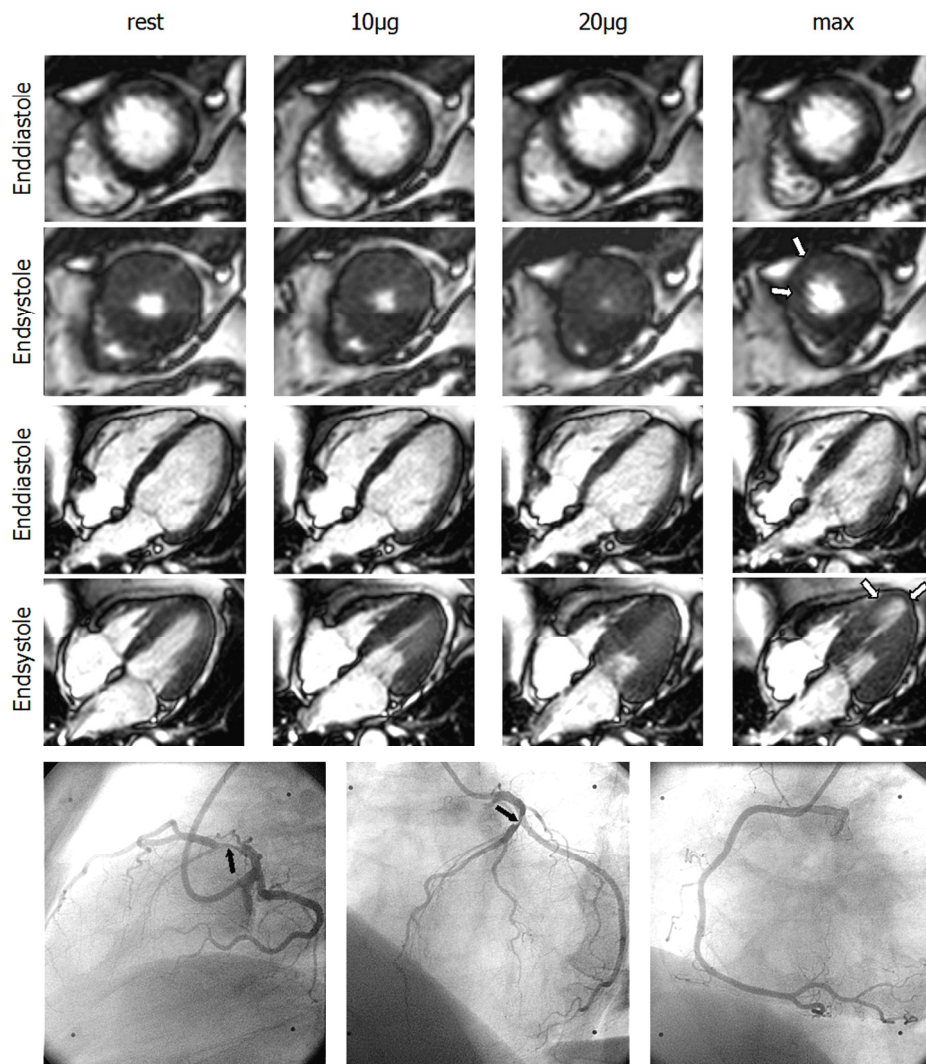


Abbildung 15: Cine-Aufnahmen (apikaler Kurzachsenschnitt und 4-Kammerblick) einer Dobutamin Stress MR Untersuchung bei Vorliegen einer koronaren 1-Gefässerkrankung (proximale LAD). Es bestand eine 100%ige Übereinstimmung aller 4 Befunder in Bezug auf das Vorliegen einer segmentalen, induzierbaren WBS apikal-anterior, apikal-septal und des Apex (Segment 17).

Wir konnten nachweisen, dass 1. mehrere Befunder aus verschiedenen Instituten eine hohe diagnostische Genauigkeit bei der Detektion der signifikanten koronaren Herzerkrankung erzielten, 2. eine fehlende Übereinstimmung lediglich in jeder 7.ten Befundung zu verzeichnen war und ein mittlerer kappa-Wert von 0.59 resultierte, 3. die Diagnosegenauigkeit und die Übereinstimmung in der Befundung wurden nicht beeinflusst durch das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung oder die Zahl der erkrankten Koronargefäße, 4. die Bildqualität des standardisierten DSMR Protokolls wurde konsistent als sehr hoch eingeschätzt (96% der cine-Aufnahmen mit sehr guter/guter Bildqualität).

Die in unserer Studie erzielte diagnostische Genauigkeit lag im Bereich bereits publizierter Ergebnisse; dies erhärtet weiter die Reliabilität der DSMR zur Detektion induzierbarer WBS in Gegenwart signifikanter epikardialer Koronarstenosen. Von besonderer Bedeutung ist hierbei, dass sich die Diagnosegenauigkeit und die Befundervariabilität als unabhängig vom Vorliegen

einer koronaren Herzerkrankung bzw. der Zahl der erkrankten Koronargefäße erwiesen. Dies ist ein Vorteil gegenüber der Stress-Echokardiographie, für welche lediglich bei koronaren Mehrgefässerkrankungen eine höhere Diagnosegenauigkeit und geringere Befundervariabilität bekannt ist.

Es gilt als ein Paradigma, dass eine exzellente Endokardkonturerkennung eine hohe diagnostische Genauigkeit und eine hohe Übereinstimmung in der Detektion induzierbarer WBS sichert. In der vorliegenden Studie wurde die Bildqualität als sehr hoch eingestuft (96% sehr gute/gute Bildqualität) und es fand sich eine konsistent hohe Diagnosegenauigkeit aller Befunder. Offensichtlich jedoch wurden unterschiedliche Interpretationskriterien angewandt, welche entweder zu einer betonten Spezifität oder einer eher "ausgeglichener" Befundung mit gleichermaßen hohen Werten für Sensitivität und Spezifität bei der Detektion der koronaren Herzerkrankung führten.

Obwohl die DSMR Befunder im Mittel lediglich eine moderate Übereinstimmung aufwiesen (kappa-Wert: 0.59), so ist diese Übereinstimmung jedoch deutlich höher als in der Stress-Echokardiographie bei Verwendung des "fundamental imaging" (kappa-Wert: 0.37). In der Stress-Echokardiographie liess sich die Übereinstimmung durch den Einsatz von "second harmonic imaging" und vorheriger Definition uniformer Befundungskriterien deutlich steigern (kappa-Wert: 0.55). In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass zwei der MR Befunder einen kappa-Wert von 0.76 in der Detektion ischämischer WBS aufwiesen.

Sowohl für die Stress-Echokardiographie als auch für die Myokardszintigraphie konnte belegt werden, dass standardisierte Befundungskriterien die Übereinstimmung in der Befundung deutlich erhöhen. Angesichts der Daten der vorliegenden Studie ist eine standardisierte Interpretation von DSMR Untersuchungen zu fordern. Weitere Verbesserungen in der Diagnosegenauigkeit der DSMR sind somit zu erwarten von 1. der Definition eindeutiger Analyse- und Befundungskriterien sowie 2. der Quantifizierung der regionalen Wandbewegung. In tierexperimentellen und vorläufigen klinischen Studien berichteten verschiedene Arbeitsgruppen über eine verbesserte Charakterisierung der myokardialen Wandbewegung durch Anwendung des myokardialen "Tagging" bzw. bei Verwendung einer Echtzeit MR-Bildgebung mit direkter, farbkodierter Visualisierung des regionalen, myokardialen Strain (sog. "fast harmonic phase imaging" = FastHARP).

#### 2.2.5 Dobutamin Stress MR Tagging zur Detektion epikardialer Koronarstenosen

Die Hochdosis-Dobutamin/Atropin Stress MR Untersuchung ist der Dobutamin Stressechokardiographie bei der Erkennung der signifikanten koronaren Herzerkrankung überlegen. In der klinischen Routine erfolgt die visuelle Analyse der cine MR-Aufnahmen in

Ruhe und während des stufenweisen pharmakologischen Stressprotokolls. Es wurde berichtet, dass allein schon die visuelle Analyse von Dobutamin Stress MR Tagging die Genauigkeit bei der Detektion induzierbarer WBS erhöht und somit die Diagnostik der signifikanten koronaren Herzerkrankung verbessert. Eine weitere Verbesserung der Diagnosegenauigkeit ist von der Quantifizierung der myokardialen Kontraktion mittels MR Tagging in Ruhe und unter Stressbedingungen zu erwarten.

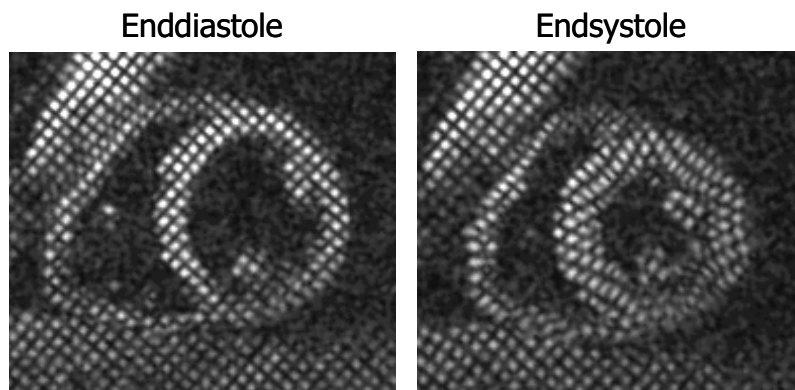


Abbildung 16: Enddiastolisches und endsystolisches Phasenbild einer cine-MR Tagging Aufnahme in Ruhe (medialer Kurzschnitt). Bei diesem Patienten ohne Ruhe-Wandbewegungsstörung ist die regelrechte Deformation des Tagging-Grid während der Systole in allen Myokardsegmenten deutlich zu erkennen.

Bei dieser Scantechnik wird ein Gitternetz ("tagging grid") in der bildgebenden Schicht erzeugt, welches dann der Myokardbewegung und -kontraktion folgend eine Deformation erfährt. Dieses Verfahren erlaubt die exakte Quantifizierung systolischer und diastolischer Parameter der myokardialen Kontraktion. Pathophysiologische Grundlage der erhöhten Sensitivität für die Detektion signifikanter Koronarstenosen ist das Konzept der Ischämiekaskade: da diastolische Relaxationsstörungen den systolischen Wandbewegungsstörungen zeitlich vorausgehen, ergab sich die Frage, ob die diagnostische Genauigkeit der Hochdosis-Dobutamin/Atropin Stress MR unter Einsatz des myokardialen Tagging weiter gesteigert werden kann bzw. ob eine myokardiale Dysfunktion bereits bei niedrigeren Dobutamindosierungen quantifiziert und detektiert werden kann.

Wir überprüften daher die Durchführbarkeit einer Quantifizierung der myokardialen Tagging-Aufnahmen während niedrig- und hochdosierter Dobutamininfusion. Ziel der Studie war die Identifikation von Parametern der systolischen oder diastolischen Myokardfunktion, welche die Erkennung einer signifikanten Erkrankung der epikardialen Koronargefäße ermöglichen. Es wurden 25 Patienten mittels MR Tagging untersucht, bei denen der Verdacht auf das Vorliegen einer signifikanten koronaren Herzerkrankung bestand ( $\geq 50\%$  lumenale Diameterreduktion einer epikardialen Koronararterie); Referenzstandard war die invasive,

konventionelle Koronarangiographie. Während niedrigdosierter Dobutamininfusion fand sich in der Gruppe der Patienten ohne signifikante koronare Herzerkrankung (n=12) eine statistisch signifikante Änderung systolischer (circumferential shortening, systolic rotation, systolic rotation velocity) oder diastolischer Parameter (velocity of circumferential lengthening und diastolic rotation velocity), jedoch nicht bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (n=13). Die Identifikation von Patienten ohne bzw. mit signifikanter KHE war am besten möglich bei Verwendung des diastolischen Parameters "time to peak untwist" (Sensitivität 85%, Spezifität 67%, Diagnosegenauigkeit 76%). Während hochdosierter Dobutamininfusion hingegen zeigte keiner der systolischen oder diastolischen Parameter das Potential das Vorliegen einer signifikanten KHE anzuzeigen.

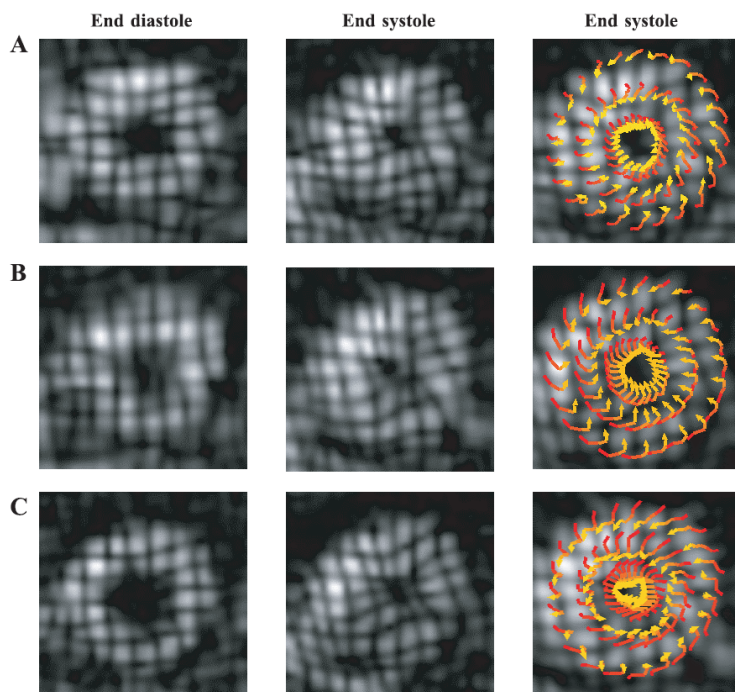


Abbildung 17: Enddiastolisches und endsystolisches Phasenbild sowie farbkodierte quantitative Auswertung des cine-MR Tagging. Mittels Farbkodierung werden die lokalen Trajektorien dargestellt (rot=Startpunkt, gelb=Endpunkt).

Apikaler Kurzachsenschnitt in Ruhe (A), während niedrigdosierter (B) und hochdosierter Dobutamingabe (C). Die Farbauswertung demonstriert die deutliche Zunahme der systolischen Rotation bereits bei niedrigdosierter Dobutamingabe (10µg/kg/min).

Unsere Ergebnisse belegten, dass die quantitative Analyse myokardialer MR Tagging-Aufnahmen zur Bestimmung systolischer und diastolischer Parameter der Myokardfunktion sowohl während niedrigdosierter als auch unter hochdosierter Dobutamininfusion möglich ist. Wir fanden, dass während der niedrigdosierten Dobutamingabe der diastolische Parameter "time to peak untwist" zur Identifikation von Patienten mit KHE gut geeignet ist. Hieraus ergibt sich, dass die Quantifizierung der Myokardfunktion mit myokardialem MR Tagging eine diagnostische Methode darstellt, die in zukünftigen Anwendungen die Notwendigkeit der



Durchführung einer Hochdosis Dobutamin/Atropin Stress MR zur Detektion der signifikanten KHE relativiert.

## 2.2.6 Prognostische Wertigkeit der kardialen Stress MR

Die hohe diagnostische Wertigkeit der kardialen Stress MR konnte in den vorhergehenden Arbeiten belegt werden. Darüber hinaus sollte eine klinisch routinemässig einsetzbare Ischämietestung die zuverlässige Einschätzung der kardialen Prognose des Patienten gewährleisten. Ein weiteres Studienziel war daher die Definition der prognostischen Wertigkeit der kardialen Stress MR bei Patienten mit bekannter oder vermuteter koronarer Herzerkrankung. Das Auftreten kardialer Ereignisse (nicht-tödlicher Myokardinfarkt, kardial bedingter Tod) wurde in einer grossen Patientenpopulation (n=513) bestimmt, welche eine kombinierte Stress MR Untersuchung bestehend aus Adenosin Stress MR Perfusion und Dobutamin Stress MR Wandbewegungsanalyse erhalten hatte. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2.3 Jahren (0.06 bis 4.55 Jahre) wurden 19 kardiale Ereignisse dokumentiert (9 kardiale Todesereignisse, 10 nicht-tödliche Myokardinfarkte). Im Falle einer normalen Stress MR Perfusion und einer normalen Stress MR Wandbewegungsanalyse lag das ereignisfreie Überleben für einen 3-Jahreszeitraum bei 99.2% bzw. bei 83.5% bei abnormaler Stress MR Perfusion und abnormaler Stress MR Wandbewegungsanalyse (siehe Tabelle 9 und Abb. 18).

Parameter	Cumulative Event Rate at Follow-up Intervals, %		
	1y	2y	3y
<b>Result of MR Stress Testing</b>			
Normal DSMR	1.2	2.6	3.3
Abnormal DSMR	7.3	10.3	18.8
Normal MRP	0.7	0.7	2.3
Abnormal MRP	6.2	12.2	16.3
Normal DSMR and MRP	0.8	0.8	0.8
Abnormal DSMR and MRP	9.0	12.8	16.5

Tabelle 9: Kumulative Ereignisraten während des 3-jährigen Nachbeobachtungszeitraumes gemäss den Resultaten der Adenosin Stress MR Perfusion (MRP) und der Dobutamin Stress MR Wandbewegungsanalyse (DSMR).

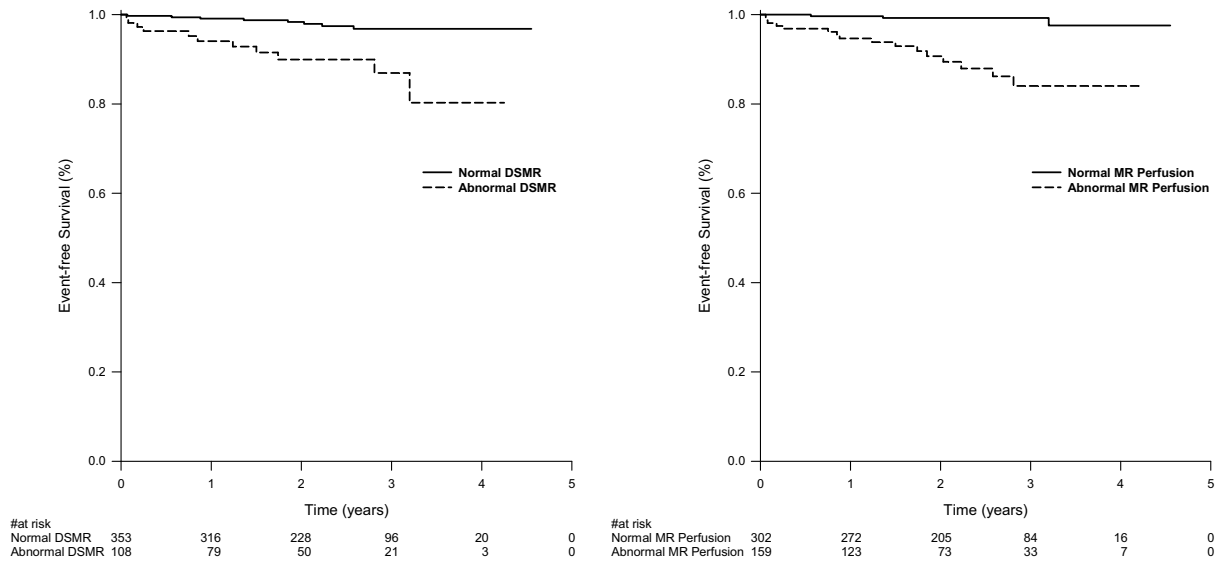


Abbildung 18: Kaplan-Meier Überlebenskurven basierend auf den Ergebnissen der Adenosin Stress MR Perfusion und der Dobutamin Stress MR Wandbewegungsanalyse. Die Unterschiede zwischen den Kurven sind statistisch signifikant ( $P < 0.001$ , log-rank test).

Die univariate Analyse identifizierte den Nachweis einer Myokardischämie mittels Stress MR Perfusion und Stress MR Wandbewegungsanalyse als prädiktive Faktoren für das Auftreten kardialer Ereignisse (hazard ratio 12.51 [95%-CI, 3.64; 43.03] bzw. 5.42 [95%-CI, 2.18; 13.50]) und in der multivariaten Analyse erwies sich der Ischämienachweis mittels Stress MR als unabhängiger Prädiktor. Von besonderer Bedeutung ist vor allem auch der inkrementelle prognostische Wert der Stress MR Untersuchungen über das Bestehen klassischer kardialer Risikofaktoren und dem Nachweis von Ruhe-Wandbewegungsstörungen hinaus (schrittweises multivariates Modell, Cox Regression).