

Aus der Klinik für Innere Medizin / Kardiologie des Deutschen
Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

*Die prognostische Wertigkeit der Dobutamin-Stress-
Magnetresonanztomographie – eine Nachbeobachtungsstudie
bei 1369 Patienten*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Vierecke

aus Brandenburg an der Havel

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. E. Fleck
 2. Prof. Dr. J. Lotz
 3. Priv. –Doz. Dr. med. M. Dewey

Datum der Promotion: 07.09.2012

Gewidmet meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|---------|---|----|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 1.1 | Diagnostik der koronaren Herzkrankheit | 1 |
| 1.1.1 | Nicht invasive Bildgebungsmethoden | 4 |
| 1.1.2 | Diagnostisches Potential nicht invasiver Bildgebungsmethoden..... | 5 |
| 1.1.3 | Kardiale Magnetresonanztomographie | 6 |
| 1.1.4 | Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie..... | 8 |
| 1.1.5 | Invasive Bildgebungsmethoden | 10 |
| 1.2 | Prognostisches Potenzial der Ischämiediagnostik | 11 |
| 1.2.1 | Fragestellungen | 12 |
| 2 | Methoden und Materialien | 13 |
| 2.1 | Patientenauswahl..... | 13 |
| 2.2 | DSMR – Durchführung..... | 14 |
| 2.2.1 | MRT | 14 |
| 2.2.2 | Dobutamin und Atropin | 16 |
| 2.2.3 | DSMR – Protokoll..... | 17 |
| 2.2.4 | Überwachung | 18 |
| 2.2.5 | Abbruchkriterien | 20 |
| 2.3 | Bildanalyse..... | 20 |
| 2.3.1 | Bestimmung der linksventrikulären Funktion..... | 21 |
| 2.3.2 | Ischämieanalyse | 21 |
| 2.3.3 | Beispiele | 23 |
| 2.3.3.1 | Patient 1..... | 23 |
| 2.3.3.2 | Patient 2..... | 25 |
| 2.4 | Nachbeobachtung..... | 26 |
| 2.4.1 | Endpunkte und Definitionen | 26 |
| 2.5 | Methoden der statistischen Auswertung | 27 |
| 3 | Ergebnisse | 29 |
| 3.1 | Studienpopulation | 29 |
| 3.2 | Hauptgruppenanalyse | 30 |
| 3.2.1 | Outcome der Hauptgruppe..... | 30 |
| 3.2.2 | Klinische Daten | 31 |
| 3.2.3 | DSMR-Daten..... | 33 |

| | | |
|---------|---|----|
| 3.2.4 | Hämodynamische Daten..... | 34 |
| 3.2.5 | Prognostische Wertigkeit der DSMR..... | 35 |
| 3.2.5.1 | Univariate Analyse..... | 35 |
| 3.2.5.2 | Multivariate Analyse..... | 37 |
| 3.2.5.3 | Steigende prognostische Wertigkeit der DSMR..... | 38 |
| 3.2.6 | Kaplan-Meier-Überlebenskurven..... | 39 |
| 3.3 | Subgruppenanalyse..... | 41 |
| 3.3.1 | Outcome der Subgruppe-Patienten mit früher Revaskularisation..... | 41 |
| 3.4 | Vergleich der Patienten mit medikamentöser Therapie (Hauptgruppe) versus früher Revaskularisation (Subgruppe)..... | 42 |
| 3.4.1 | Risikofaktoren..... | 42 |
| 3.4.2 | Vergleich der kumulativen Ereignisraten..... | 45 |
| 3.5 | Patienten ohne Nachbeobachtung..... | 47 |
| 3.6 | Ereignisse während der DSMR-Untersuchung..... | 48 |
| 4 | Diskussion..... | 49 |
| 4.1 | Hauptaussagen..... | 49 |
| 4.2 | Hauptgruppenanalyse..... | 50 |
| 4.2.1 | Verteilung der Risikofaktoren und prognostische Wertigkeit der DSMR..... | 50 |
| 4.2.1.1 | Vergleich mit anderen DSMR-Studien..... | 51 |
| 4.2.1.2 | Prognostische Wertigkeit der SPECT..... | 53 |
| 4.2.1.3 | Prognostische Wertigkeit der PET..... | 54 |
| 4.2.1.4 | Prognostische Wertigkeit der Stress-Echokardiographie..... | 54 |
| 4.3 | Vergleich von Patienten mit medikamentöser Therapie versus früher Revaskularisation..... | 54 |
| 4.4 | Ereignisse während der DSMR-Untersuchung..... | 55 |
| 4.5 | Zusammenhang zwischen der Segmentzahl mit induzierten Wandbewegungsstörungen und kardialen Ereignissen..... | 55 |
| 4.6 | Anwendung auf andere Patientenkollektive..... | 56 |
| 4.7 | Limitationen..... | 57 |
| 4.8 | Ausblick..... | 58 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 59 |
| | Tabellenverzeichnis..... | 61 |
| | Abbildungsverzeichnis..... | 63 |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|----------------------------|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 66 |
| Literaturverzeichnis | 68 |
| Lebenslauf..... | 82 |
| Publikationsliste..... | 84 |
| Abstracts..... | 86 |
| Danksagung | 91 |
| Erklärung | 92 |

1 Einleitung

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist die häufigste Todesursache in den Industriestaaten [1]. Auch in Deutschland ist sie gemäß dem Bruckenberg-
Herzbericht führend [2]. Das statistische Bundesamt berichtet für das Jahr 2008 insgesamt 134 822 akute Todesfälle [3]. Voraussichtlich werden auch zukünftig die kardiovaskulären Todesursachen Platz eins der Todesursachenstatistik belegen [4, 5]. Diese Zahlen erklären die großen Bemühungen, mit einer exakten Diagnostik die Krankheit rechtzeitig zu erfassen und ggf. eine effektive Therapie einzuleiten und dadurch die Lebenserwartung der Patienten und auch deren Lebensqualität zu verbessern.

1.1 Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

Anhand einer umfassenden Anamnese, der klinischen und laborchemischen Untersuchung kann das kardiovaskuläre Risikoprofil eines Patienten genauer eingeschätzt und unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alter und Symptomatik die Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK abgeschätzt werden. Dabei wird in eine hohe (> 90%), mittlere (10–90%) und geringe Vortestwahrscheinlichkeit (< 10%) unterschieden [6-8]. Bei einer mittleren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK werden nicht invasive Untersuchungsmethoden gemäß einem Stufenmodell eingesetzt.

Folgende Untersuchungsmethoden stehen zur Verfügung:

- Belastungs-EKG
- Stressechokardiographie mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung (Dobutamin)
- Myokardszintigraphie mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung (Adenosin)
- Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie (DSMR)
- Myokard-Perfusions-MRT mit pharmakologischer Belastung (Adenosin) [8]

Bei vorhandener körperlicher Belastungsfähigkeit und beurteilbarem Ruhe-EKG kommt aufgrund des geringen zeitlichen, personellen und apparativen Aufwandes zunächst das Belastungs-EKG als diagnostische Maßnahme in Betracht. Zu beachten ist allerdings die eingeschränkte Sensitivität, vor allem bei Ein- und Zweigefäßerkrankungen [9, 10]. Ein positiver Untersuchungsbefund spricht für eine wirksame Koronarstenose, darüber hinausgehende Aussagen zu Lokalisation und betroffenen Koronargefäßen ist nicht möglich [11]. Entsprechend den Nationalen Versorgungsleitlinien [8] (siehe **Abbildung 1-1**) und der Leitlinie der „European Society of Cardiology“ (ESC) [12] ist bei nicht schlüssigem Belastungs-EKG bzw. bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit (10–90%) die Durchführung einer Stress-Echokardiographie oder Myokardszintigraphie mit körperlicher Belastung indiziert. Bei ungenügender körperlicher Belastbarkeit, sollte direkt ein bildgebendes Verfahren mit pharmakologischer Belastung, z.B. die DMSR, eingesetzt werden. Bei guter körperlicher Belastbarkeit, aber eingeschränkter Beurteilbarkeit des Ruhe-EKG sollte ebenfalls direkt ein bildgebendes Verfahren gewählt werden.

Bei > 90%iger Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Koronarstenose oder eindeutigem Ischämie-Nachweis einer bildgebenden Methode oder Kontraindikationen für eine Belastungsuntersuchung ist in der Regel die Indikation zur Herzkatheteruntersuchung gegeben. Bei Patienten mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK < 10% kann in den meisten Fällen auf eine nicht-invasive Stufendiagnostik mittels bildgebender Verfahren verzichtet und eine konservative Weiterbehandlung mit Risikofaktorenmodifikation empfohlen werden.

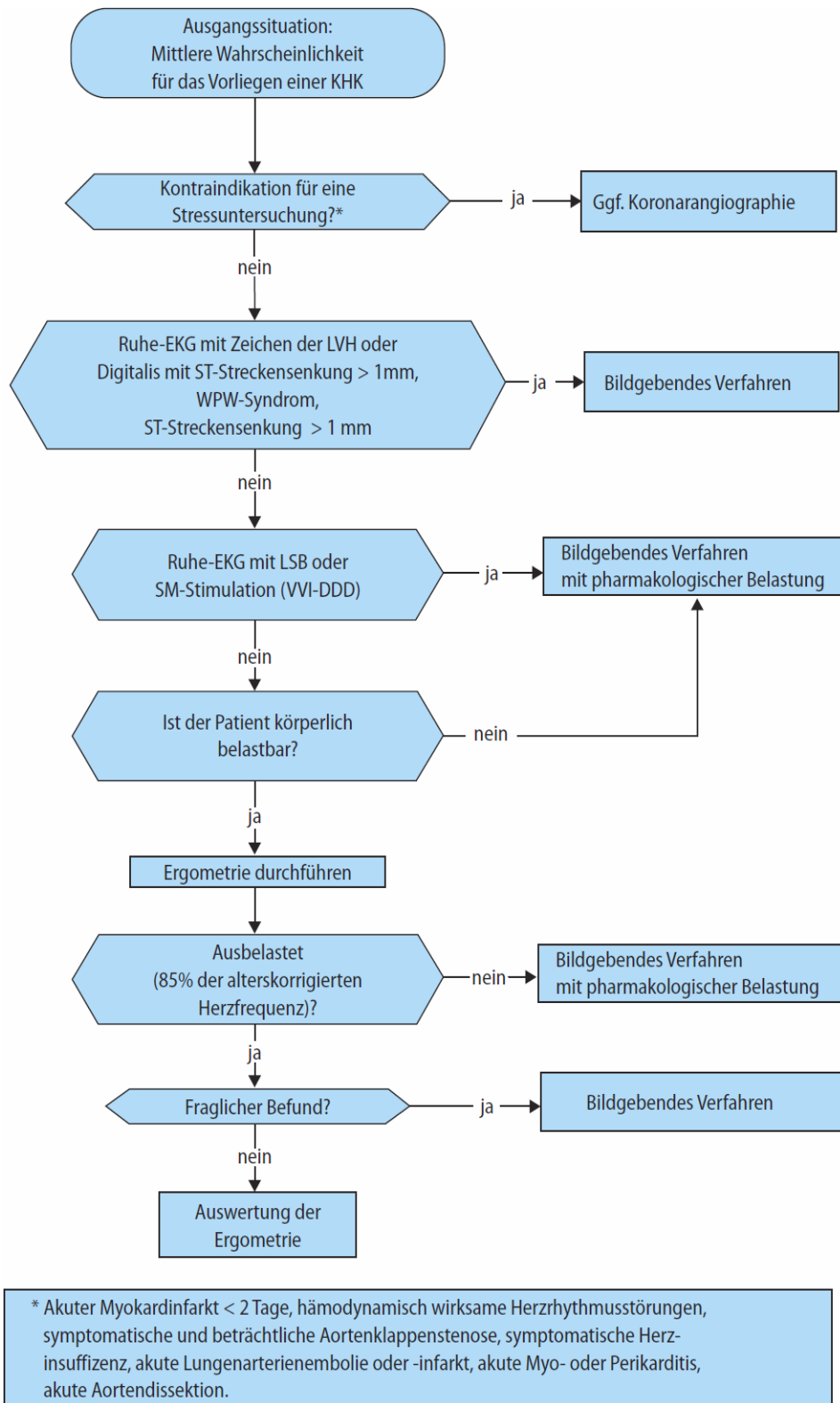


Abbildung 1-1: Algorithmus zur Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf KHK modifiziert nach [8]. LVH = linksventrikuläre Hypertrophie; WPW = Wolff-Parkinson-White; LSB = Linksschenkelblock; SM = Schrittmacher

1.1.1 Nicht invasive Bildgebungsmethoden

Die nicht invasiven Bildgebungsmethoden identifizieren Koronarstenosen, indem sie ihre funktionellen Konsequenzen der Ischämie darstellen [13] (siehe Abbildung 1-2). Die Rolle der nicht invasiven Bildgebungsmethoden gewann in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung, seitdem die technische Entwicklung zunehmend eine hohe zeitliche und örtliche Auflösung der abzubildenden Herzfunktion in der klinischen Ischämiediagnostik ermöglicht.

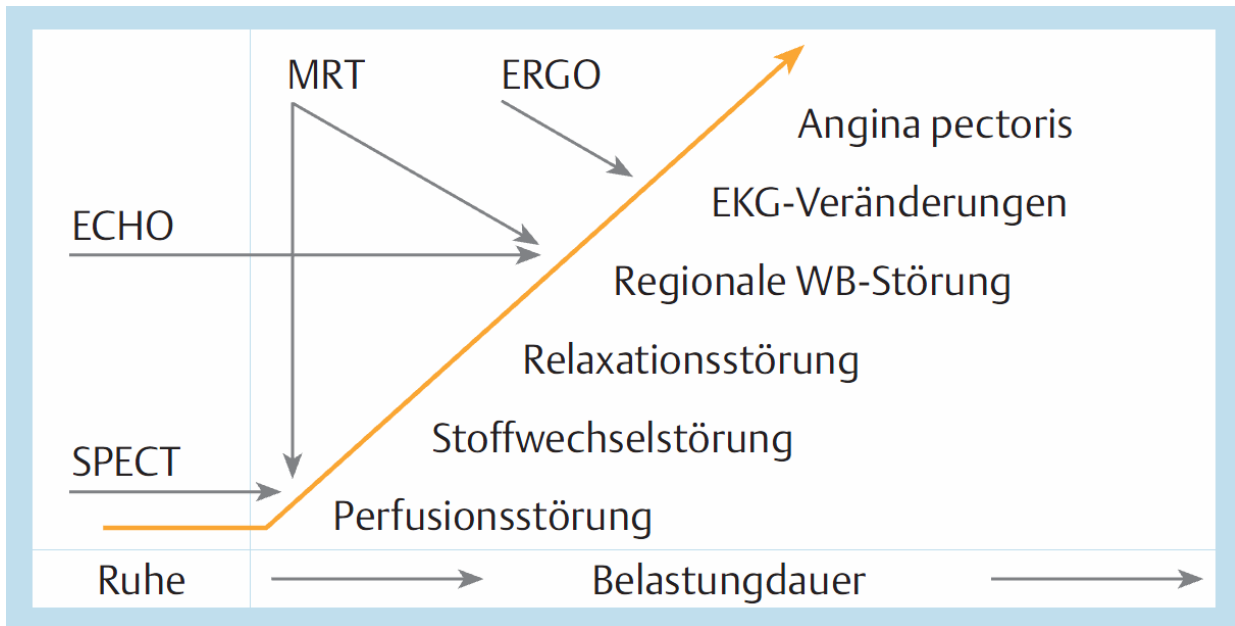


Abbildung 1-2: Die Ischämiekaskade [14]. Die Abbildung zeigt die Ischämiekaskade und welche funktionellen Konsequenzen durch welche Untersuchungsmethode dargestellt werden können. ERGO = Ergometrie , MRT = Magnetresonanztomographie; SPECT = Single Photon Emission Computer Tomographie; ECHO = Echokardiographie.

Durch die Autoregulation der Herzdurchblutung besteht auch bei hochgradigen Stenosen kompensatorisch unter Ruhebedingungen eine ausreichende Myokarddurchblutung. Eine Ischämie tritt oft nur unter Provokationsbedingungen auf [15]. Die pathophysiologischen Konsequenzen, die infolge einer kritischen Stenosierung der Herzkranzgefäße auftreten können, werden durch die Ischämiekaskade dargestellt [16]. Wenn kein adäquater koronarer Blutfluss vorhanden ist, führt dies zuerst zu einer Perfusionsminderung im poststenotischen Myokardgewebe. Dies kann sowohl durch eine Myokardszintigraphie (SPECT) [17] als auch durch die Perfusionsmagnetresonanztomographie [18-20] erfasst werden.

Bei zunehmender Perfusionsstörung bei steigender Belastung kommt es wegen der nicht mehr ausreichend Kompensation zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf und somit zu einer metabolischen Störung [16], die nachfolgend zu einer Relaxations- und Kontraktionsstörung führt. Die resultierende regionale Wandbewegungsstörung kann sowohl mit der Echokardiographie (ECHO) als auch mit dem MRT (DSMR) dargestellt werden. Wichtige Kriterien für die Befundung des DSMR sind dabei eine verringerte Wanddickenzunahme des linken Ventrikels und eine verlangsamte sowie verminderte Einwärtsbewegung des Myokards während der Systole (Hypo- bis Akinesien) [21]. Erst am Ende der Ischämiekaskade stehen ischämische Endteilveränderungen im EKG, die im Rahmen der Ergometrie (ERGO) nachgewiesen werden können, sowie die AP-Symptomatik. Eine Koronarsklerose ohne signifikante Flussminderung ist mit diesen Methoden nicht erfassbar.

Die nicht invasive Darstellung atherosklerotischer Gefäßprozesse wie z.B. Verkalkungen wird durch Calcium-Scoring [22-25] und nicht invasive Koronargefäßdarstellung mittels multi-slice CT (MSCT) [26-30], electron beam CT (EBCT) [31] oder MRT [26, 32, 33] ermöglicht [13].

1.1.2 Diagnostisches Potential nicht invasiver Bildgebungsmethoden

Die Vielzahl unterschiedlicher nicht invasiver bildgebender Methoden zur Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Methodik, diagnostischen Wertigkeit (siehe **Tabelle 1-1**) und prognostischen Bedeutung [13].

Tabelle 1-1: Diagnostisches Potential nicht invasiver Belastungstests zur Erfassung der KHK modifiziert nach O'Rourke [24]

| Methode | Sensitivität ¹ (%) | Spezifität ² (%) |
|--|----------------------------------|--------------------------------|
| Ergometrie | 68 | 77 |
| Stressechokardiographie ergometrische Belastung | 85 | 79 |
| Stressechokardiographie pharmakologische Belastung | 88 | 84 |
| SPECT-Myokardszintigraphie ergometrische Belastung | 89 | 80 |
| SPECT-Myokardszintigraphie pharmakologische Belastung | 85 | 91 |
| Stress-MRT Wandbewegungsstörungen [34] | 83 | 86 |
| Stress-MR-Perfusion [34] | 91 | 81 |

1.1.3 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wurde 1984 das erste Mal benutzt, um das kardiovaskuläre System zu untersuchen [35]. Die klinischen Indikationen der „Cardiovascular Magnetic Resonance“ (CMR) [36] sind zunehmend. Das CMR wird unter anderem zur Darstellung der linksventrikulären Wandbewegung [37-39], myokardialen Perfusion [40, 41], Bestimmung der Infarktgröße [42] sowie zur Bestimmung des intrakavitären und extrakavitären Blutflusses genutzt [43]. Unter den in der Kardiologie eingesetzten bildgebenden Verfahren ist die kardiale MRT einzigartig im Hinblick auf die Möglichkeit der schonenden Darstellung der Koronargefäße sowie der kombinierten Untersuchung von Morphologie und Funktion des Herzens [44]. Die MRT

1 Die Sensitivität gibt bei einer medizinischen Untersuchungsmethode zur Erkennung einer Krankheit den Anteil an Kranken an, bei denen die Krankheit auch erkannt wurde.

2 Die Spezifität bei einer medizinischen Untersuchungsmethode zur Erkennung einer Krankheit gibt den Anteil an Gesunden an, bei denen auch festgestellt wurde, dass keine Krankheit vorliegt.

ist eine Methodik, die in den letzten Jahren eine rasante technische Entwicklung genommen hat. Hohe Feldstärken und schnelle Gradientenschaltungen sowie eine verbesserte Spulentechnik erlauben nun eine zeitliche und örtliche Auflösung, die eine sehr gute morphologische und funktionelle Diagnostik des kardiovaskulären Systems ermöglicht. Klasse I und II Indikationen^{3,4} zur Diagnostik der KHK werden in **Tabelle 1-2** dargestellt.

Tabelle 1-2: Klasse I und II Indikationen der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie zur Diagnostik der KHK modifiziert⁵ nach Pennell [45]

| Indikationen bei KHK | Klasse |
|---|--------|
| Beurteilung globaler links- und rechtsventrikulärer Funktion und Masse | I |
| Erfassung regionaler Wandbewegung in Ruhe und unter Stress mit Dobutamin (DSMR) | II |
| Erfassung eines stressinduzierten Perfusionsdefekts (Adenosin-Stress-Perfusion) | II |
| Koronaranomalien | I |
| Bypassverschluss | II |
| Erfassung und Beurteilung eines akuten oder chronischen Myokardinfarkts | I |
| Detektion von vitalem Myokard | I |
| Erkennung eines ventrikulären Thrombus | II |

Bei den Funktionsuntersuchungen zur Detektion einer kardialen Ischämie mit der kardialen MR-Bildgebung muss unterschieden werden zwischen:

- Dobutamin-Stress-MRT zur Ischämiediagnostik – Nachweis belastungsinduzierter myokardialer Wandbewegungsstörungen (WBS)
- Stress-Perfusions-MRT zur Ischämiediagnostik – Darstellung induzierter Perfusionsdefekte [46]

3 Klasse I: Die Methode erbringt klinisch relevante Ergebnisse und ist meist ausreichend. Sie kann als Methode der 1. Wahl verwendet werden und ist meist mit ausreichender Literatur belegt.

4 Klasse II: Die Methode erbringt klinisch relevante Ergebnisse und wird häufig angewandt. Jedoch können andere Techniken ähnliche Informationen liefern. Meist liegt nur eine eingeschränkte Datenlage vor.

5 Es wurden nur Klasse I und II Indikationen dargestellt.

Koronare Vasodilatoren, wie Adenosin und Dipyridamol, werden in der Literatur meistens für myokardiale Perfusionsmessungen empfohlen, das β -adrenerge synthetische Katecholamin Dobutamin hingegen zum Nachweis stress-induzierter Wandbewegungsstörungen [47] (dazu siehe Kapitel **2.2.2**).

In dieser Arbeit soll über die prognostische Wertigkeit der Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie berichtet werden.

1.1.4 Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie

Seit 1990 wurden Studien, welche die linksventrikuläre Wandbewegung mit der Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie (DSMR) untersuchten, durchgeführt [48-56]. Die DSMR wird heute zunehmend zur Ischämiediagnostik bei Patienten mit bekannter KHK oder bei Patienten mit Verdacht auf KHK eingesetzt und hat bereits Einzug in die klinische Praxis [57] und entsprechende Leitlinien gefunden [58]. Das Ziel der DSMR ist es, eine hämodynamisch relevante Koronararterienstenosierung zu erfassen. Die Lokalisation, der Schweregrad regionaler und globaler Wandbewegungsabnormalitäten und die Ventrikelfunktion können bildlich dargestellt und beurteilt werden. Im Vergleich zu anderen nicht invasiven Untersuchungen ist es möglich, zusätzliche Parameter wie Klappenfunktion, Vorhof- und Ventrikelgröße, Wanddicke sowie die systolische und diastolische Funktion des linken Ventrikels zu erfassen (zur Durchführung der DSMR siehe Kapitel **2.2**). Da eine körperliche Belastung innerhalb des Magnetfeldes zu einer Verschlechterung der Bildqualität führt (Bewegungsartefakte), werden für Belastungsuntersuchungen mit CMR normalerweise pharmakologische Stressoren eingesetzt.

Dobutamin ist ein primär Beta-1-mimetisches [59, 60] synthetisches Katecholamin, welches in niedriger Dosierung ($< 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) einen positiv inotropen Effekt hat und zur peripheren Vasodilatation [61] führt. In hoher Dosierung ($20\text{--}40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) erhöht Dobutamin die Herzfrequenz und Herzarbeit, führt so zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzmuskels [62] und ähnelt dadurch der physikalischen Belastung. Bei Vorhandensein einer Koronarstenose kann dies zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot des Herzmuskels führen und so Wandbewegungsstörungen induzieren [63, 64]. Diese Methode bietet vor allem Vorteile bei Patienten, welche keinen Stresstest mittels Fahrradergometer durchführen können (z.B. aufgrund einer pAVK, physischen Behinderungen oder nicht ausreichender

Belastbarkeit) [65]. Von Vorteil ist eine kurze Halbwertszeit, die die stufenweise Triggerung der Substanz ermöglicht. Hoch-Dosis-Protokolle mit Infusionsraten von 10, 20, 30, 40 µg/kg/min (Steigerungsraten alle 3 Minuten) haben sich durchgesetzt (zum DSMR-Protokoll siehe Kapitel **2.2.3 (Abbildung 2-2)**). Größere Stressechokardiographie-Studien zeigten, dass Dobutamin vasodilatierenden Substanzen wie Dipyridamol in der diagnostischen Genauigkeit überlegen ist [65-67]. Dobutamin zeigte auch Vorteile gegenüber Adenosin [20]. Atropin wird zusätzlich zu Dobutamin bei Nichterreichen der Ausbelastungsfrequenz, definiert als 85% der maximalen Herzfrequenz ($220 - \text{Lebensalter} * 0,85$), verabreicht. Atropin ist ein natürliches Alkaloid und ein kompetitiver Antagonist an muscarinergen Acetylcholinrezeptoren, dadurch wird der Parasympatikus gehemmt und somit die Herzfrequenz gesteigert [68]. So ist es möglich, die Sensitivität des Belastungstests zu erhöhen [69, 70].

Die sich ständig weiterentwickelnden Technologien führten zu einer verbesserten Bildqualität und beeinflussten entscheidend die Zuverlässigkeit der Diagnostik. Es hat sich gezeigt, dass die DSMR eine genaue [34, 48-56] und sichere [53, 71, 72] diagnostische Methode zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion bei myokardialer Ischämie ist. Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse von 24 Studien mit insgesamt 754 Patienten berichtet über eine Sensitivität von 0,83 (95% Confidence Interval [CI] 0,79–0,88) und eine Spezifität von 0,86 (95% CI 0,81–0,91) für die Darstellung von stress-induzierten Wandbewegungsstörungen [34]. **Abbildung 1-3** gibt einen Überblick über die wichtigsten erschienenen Studien zur diagnostischen Wertigkeit für die Darstellung von Wandbewegungsstörungen mit der MRT.

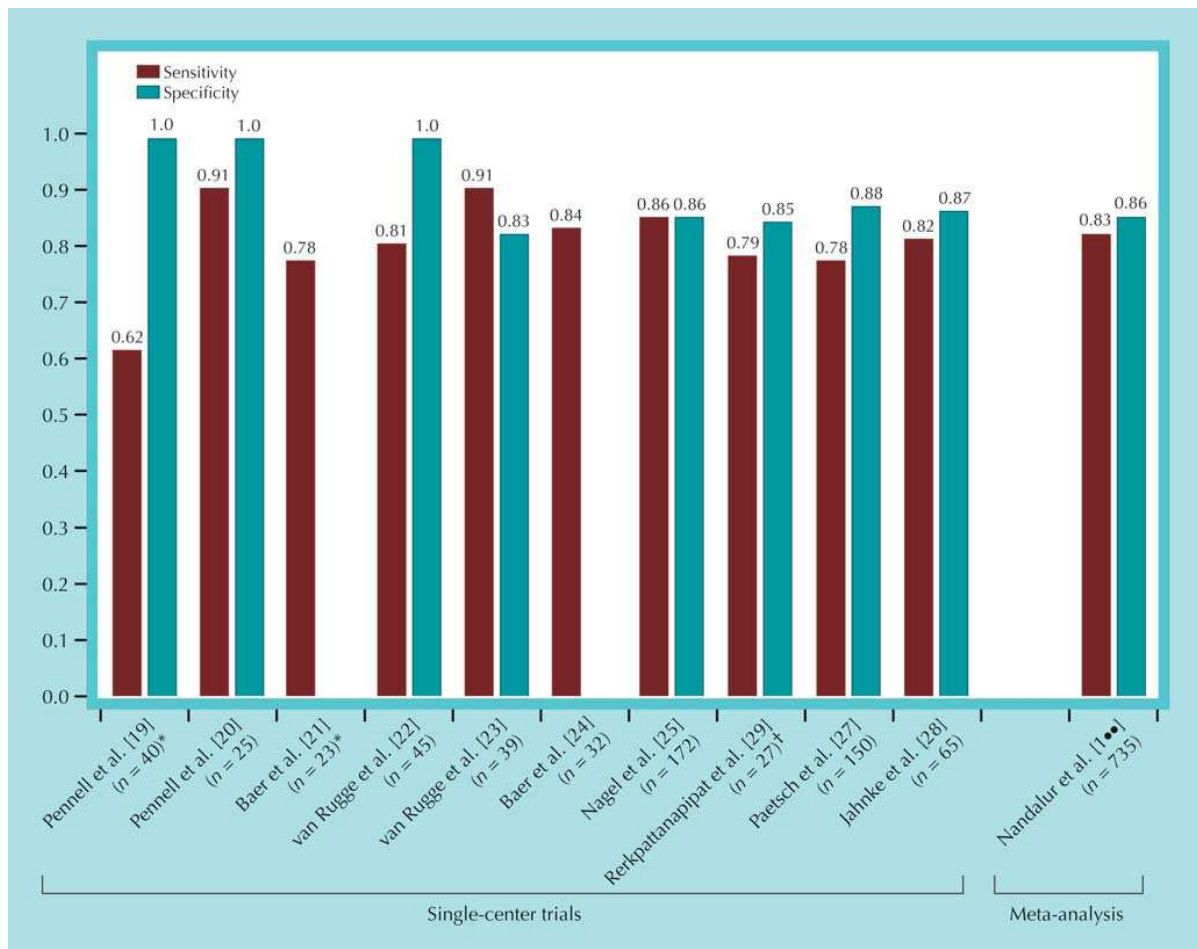


Abbildung 1-3: Vergleich der diagnostischen Wertigkeit für die Darstellung von Wandbewegungsstörungen [46] *Stressor: Dipyridamol, †Stressor: physiologische Arbeit. Alle anderen Studien wurden mit der DSMR durchgeführt.

Die DSMR zeigte sich der Dobutamin-Stress-Echokardiographie (DSE) [52], auch aufgrund der besseren Bildqualität [71], überlegen. Besonders gut geeignet ist die DSMR bei Patienten, welche ungeeignet für eine DSE sind [53]. Von großem Vorteil gegenüber der DSE ist, dass die DSMR unabhängig vom Body-habitus ist [73-75]. Die Bilderfassung kann standardisiert erfolgen und ist weniger Untersucherabhängig [76, 77]. Außerdem benötigt die DSMR keine ionisierende Strahlung.

1.1.5 Invasive Bildgebungsmethoden

Die Koronarangiographie ist weiterhin der Goldstandard zur Diagnostik der KHK. Jedoch sind die Invasivität und die daraus folgenden Komplikationen wie Gefäßverletzungen, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Thyreotoxikose und Nierenschädigung durch die notwendige Kontrastmittelgabe und auch die

Strahlenbelastung von großem Nachteil [78]. Eine kritische Auswahl der zu intervenierenden Patienten ist daher unumgänglich.

Trotz der rasanten Entwicklung der nicht invasiven Bildgebungsmethoden im letzten Jahrzehnt ist weiterhin eine kontinuierliche Zunahme von diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen in Deutschland zu verzeichnen [79]. Dabei führt nicht einmal jede zweite Herzkatheteruntersuchung zu einer interventionellen oder operativen Revaskularisierung [80]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine Studie aus den Vereinigten Staaten [81]. Dies ist auch ein Zeichen für die begrenzte Aussagefähigkeit der üblicherweise eingesetzten nichtinvasiven Untersuchungsverfahren. Die angiographische Diagnostik wird deswegen immer noch als die sicherste Beantwortung einer zu klärenden Fragestellung angesehen. Leitlinien empfehlen bei fehlendem Wirksamkeitsnachweis die invasive Flussmessung an hämodynamisch fraglichen Stenosen.

Eine nicht invasive Funktions-Untersuchung sollte neben einer exzellenten diagnostischen Genauigkeit auch prognostische Aussagen treffen können. Dadurch kann die Zahl invasiver Untersuchungen minimiert und den Patienten eine schonendere und risikoärmere Koronar-Diagnostik ermöglicht werden.

1.2 Prognostisches Potenzial der Ischämiediagnostik

Neben der Diagnostik einer KHK ist die Identifikation von Patienten mit hohem Risiko für Herzinfarkt oder Herztod und die Auswahl derer, welche von einer Revaskularisation profitieren würden, von hoher Bedeutung. Viele Prognosestudien wurden bereits mittels SPECT [82-85], PET [86] und der Echokardiographie [87-99] durchgeführt. Es hat sich gezeigt, dass die DSMR eine genaue [34] und sichere [53, 71, 72] diagnostische Methode zur Beurteilung der myokardialen Ischämie ist. Die DSMR hat sich in der kardiologischen Routinediagnostik bereits fest etabliert und auch den Eingang in die entsprechenden Leitlinien gefunden [58]. Aktuell gibt es jedoch nur wenige Studien, welche sich mit der kardialen Prognosestellung mittels DSMR beschäftigt haben [100-105]. Es wurde berichtet, dass Patienten ohne induzierte Wandbewegungsstörungen im DSMR ein niedriges Risiko für kardiale Ereignisse während einer kurzen bis intermediären Nachbeobachtungszeit zeigten [100-105]. Bis heute wurde nicht untersucht, ob dieses niedrige Risiko auch für einen langen Nachbeobachtungszeitraum

gilt und wann Patienten nach einer normalen DSMR-Untersuchung einer erneuten Untersuchung zugeführt werden sollten.

Die Durchführung einer Langzeitnachbeobachtung ist von großer Bedeutung, denn der diagnostische Test zeigt nicht nur Patienten mit hohem Risiko für kardiale Ereignisse auf, welche von einer Intervention profitieren würden, sondern er selektiert auch Patienten mit geringem Risiko, bei denen weiterführende Therapiemaßnahmen und eine intensive medikamentöse Therapie nicht notwendig sind. Außerdem sind die bis zum heutigen Zeitpunkt durchgeführten Studien eingeschränkt in der Populationsgröße sowie verschieden in der Definition von Einschlusskriterien und Ereignissen [100-105].

Ziel der vorliegenden Untersuchung war daher, die prognostische Wertigkeit der DSMR nach einer Langzeitbeobachtung von Patienten mit KHK oder mit Verdacht auf KHK zu ermitteln. Die Studie zielte darauf ab, eine ausreichend große Patientendatenbank anzulegen und eine ausreichend lange Nachbeobachtung durchzuführen. Es soll das Potenzial der DSMR zur Risikoabschätzung für kardiale Ereignisse bei Patienten mit und ohne KHK untersucht werden.

1.2.1 Fragestellungen

- Haben Patienten ohne induzierte Wandbewegungsstörungen in der DSMR ein niedriges Risiko für Myokardinfarkt und kardialen Tod während einer langen Nachbeobachtungszeit?
- Kann eine negative DSMR ein ereignisfreies Überleben auch für eine lange Nachbeobachtungszeit garantieren und so eventuell invasive Herzkatheteruntersuchungen minimieren?
- Wann sollten Patienten nach einer normalen DSMR-Untersuchung einer erneuten Untersuchung zugeführt werden?
- Kann die prognostische Wertigkeit der DSMR durch zusätzliche Betrachtung klinischer Risikofaktoren gesteigert werden?
- Gibt es Unterschiede zwischen den Patienten, welche eine medikamentöse Therapie nach DSMR erhalten haben und Patienten, welche innerhalb von drei Monaten nach DSMR revaskularisiert wurden?

2 Methoden und Materialien

2.1 Patientenauswahl

Wir schlossen in unsere Studie 1463 Patienten mit bekannter KHK oder Verdacht auf eine KHK ein, welche fortlaufend mittels DSMR zwischen 01/2000 und 12/2004 am Deutschen Herzzentrum Berlin untersucht wurden. Gründe für die DSMR-Untersuchung waren Brustschmerz, Atemnot, multiple kardiale Risikofaktoren, eine mittlere klinische Risikoabschätzung, ein nicht aussagekräftiges Belastungs-EKG und/oder ein anderer nicht aussagekräftiger Stresstest. Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body Mass Index), die Krankenvorgeschichte und Behandlung, aktuelle Symptome, kardiale Risikofaktoren (siehe unten) und aktuelle Medikamente wurden zur Zeit der DSMR-Untersuchung dokumentiert und retrospektiv betrachtet. Als kardiale Risikofaktoren wurden definiert:

- Arterielle Hypertonie: Krankengeschichte mit Hypertonie, mehrfach Messung einen Blutdrucks $> 140/90$ mmHg oder Behandlung mit antihypertensiver Medikation
- Diabetes mellitus: Krankengeschichte mit Diabetes mellitus, Behandlung mit Diät, oraler Medikation oder Insulin
- Nikotinabusus: beinhaltet früheren und/oder aktuellen Zigaretten-, Zigarren-, Tabak-Konsum etc.
- Hyperlipoproteinämie (HLP): Krankengeschichte mit Hyperlipoproteinämie oder Gesamtcholesterol > 200 mg/dl oder LDL > 130 mg/dl oder HDL < 40 mg/dl (Männer) HDL < 50 mg/dl (Frauen) oder Behandlung mit einer lipidsenkenden Medikation
- Body Mass Index (BMI): ($= \text{Körpergewicht (kg)}/\text{Körpergröße (m}^2\text{)}$) ein erhöhter BMI liegt bei Werten von $25\text{--}29,9$ kg/m² vor, eine Adipositas ist definiert für Werte ≥ 30 kg/m²
- positive Familienanamnese für KHK

Klinische Daten der Patienten und Medikamente werden in **Tabelle 3-1** und **Tabelle 3-2** dargestellt. Nur Patienten mit zu diesem Zeitpunkt vollständigen medizinischen Daten wurden eingeschlossen. Patienten mit Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung oder Dobutamin/Atropin (siehe **Tabelle 2-1**) wurden ausgeschlossen.

Tabelle 2-1: Kontraindikationen für eine DSMR-Untersuchung modifiziert nach [57]

| | |
|-----------------|--|
| MR-Untersuchung | <ul style="list-style-type: none">▪ Klaustrophobie▪ Metallimplantate (z.B. Schrittmacher, retroorbitale Implantate, zerebrale Arterienclips) |
| Dobutamin | <ul style="list-style-type: none">▪ Instabile AP▪ Arterielle Hypertonie $\geq 220/120$ mmHg▪ Hochgradige Aortenklappenstenose (Gradient > 50 mmHg, Aortenklappenöffnungsfläche $< 1\text{cm}^2$)▪ Komplexe ventrikuläre Rhythmusstörungen▪ Hämodynamisch relevante hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)▪ Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis |
| Atropin | <ul style="list-style-type: none">▪ Glaukom |

Die Einverständniserklärung wurde von allen Patienten eingeholt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Standards der Charité und der Ethikkommission des Virchow-Klinikum durchgeführt.

2.2 DSMR – Durchführung

2.2.1 MRT

Die Untersuchungen wurden mit einem 1.5-Tesla MRT-Scanner (Gyrosan ACS-NT/Intera, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) durchgeführt (siehe **Abbildung 2-1**).



Abbildung 2-1: Ausstattung für eine DSMR-Untersuchung. Es wird ein 1,5 Tesla Ganzkörpermagnetresonanztomograph (Philips Best, The Netherlands) gezeigt. Einheit aus Tisch und Trage für einen schnellen Transport des Patienten.

Ausgestattet mit einer Herzspule mit fünf Elementen. Die Untersuchung wurde in Rückenlage durchgeführt. Messungen fanden in einem standardisierten Verfahren statt, bei jeder Belastungsstufe wurden in kurzen Atemstopps von acht Sekunden Dauer drei Längsachsenaufnahmen (4-Kammer, 2-Kammer und 3-Kammer) und 3 Kurzachsenaufnahmen (apical, mid, basal) durchgeführt (weiter siehe Kapitel 2.2.3). Das Herz wurde entsprechend den Empfehlungen der „Society for Cardiovascular Magnetic Resonance“ dargestellt [106].

Zur Akquisition wurde eine „steady-state free pre cession technique“(SSFP) genutzt. Mit dieser Sequenz zeigte das Blut ein hohes Signal, das umgebende Myokard stellt sich dunkel dar, sodass das Endokard sehr gut abgegrenzt werden konnte. Mit den

verwendeten MR-Tomographen, konnte eine Auflösung von ca. 35 ms und eine räumliche Auflösung von ca. 1,5×2 mm innerhalb von 6–10s erreicht werden. Die regionale Wandbewegung des linken Ventrikels wurde vor und während der DSMR-Untersuchung visuell beurteilt (dazu siehe weiter Kapitel **2.3**).

2.2.2 Dobutamin und Atropin

Zur Herzfrequenzsteigerung wurden zwei Pharmaka verabreicht:

- Dobutamin-HCl mit der Konzentration 5 mg/ml. Dieses Medikament wurde intravenös verabreicht.
- Atropin (0,25 mg intravenös bis zur maximalen Gabe von 2 mg) wurde zusätzlich zu Dobutamin bei Nichterreichen der Ausbelastungsfrequenz, definiert als 85% der maximalen Herzfrequenz ($220 - \text{Lebensalter} * 0,85$) verabreicht.

Damit die Stressoren Ihre volle Wirkung entfalten können wurden β -Blocker und Nitrate, bei Zustimmung des behandelnden Arztes, 24 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt.

2.2.3 DSMR – Protokoll

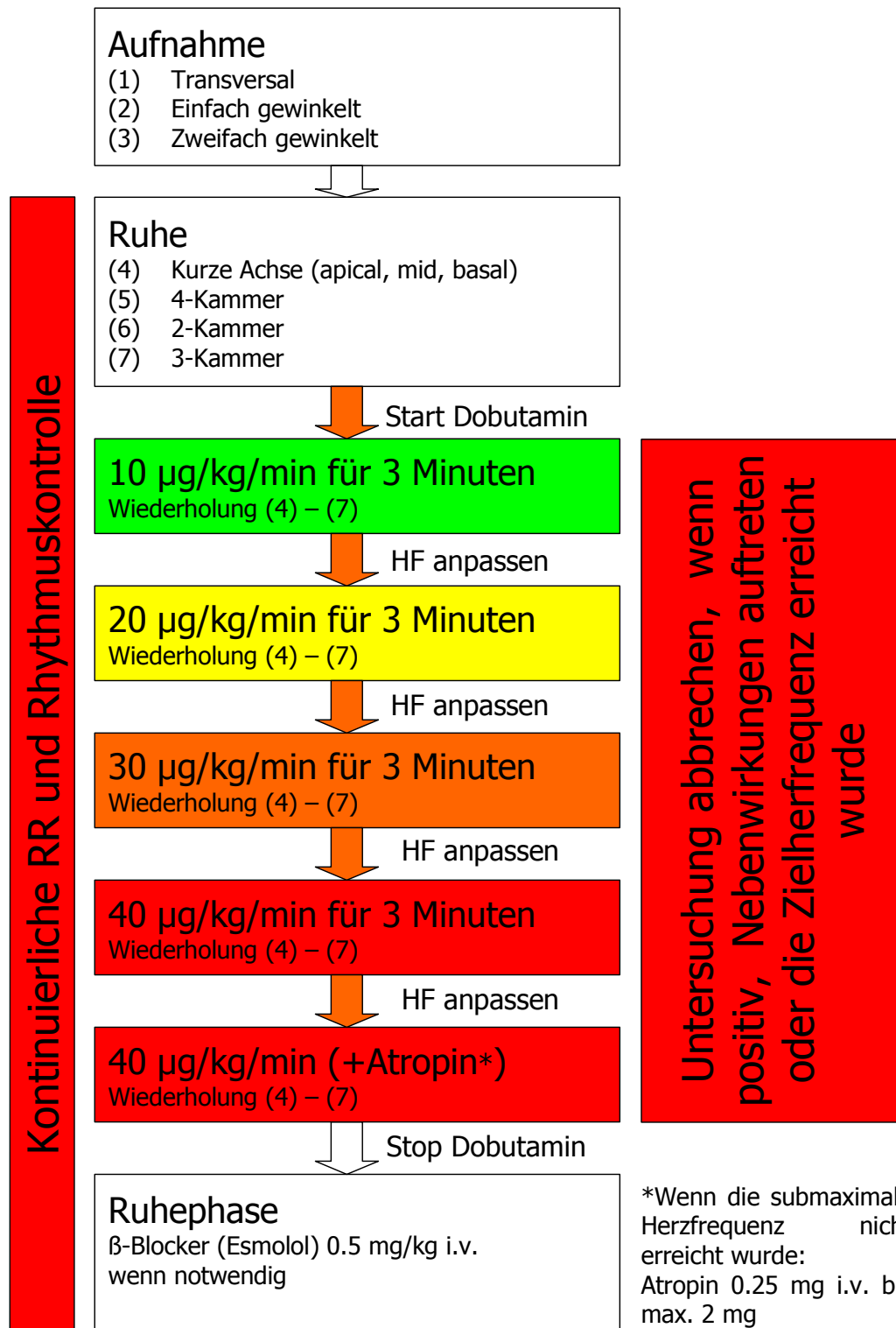


Abbildung 2-2: DSMR-Protokoll modifiziert nach [107]

2.2.4 Überwachung

Die Patienten wurden während der Untersuchung engmaschig überwacht (siehe **Tabelle 2-2**).

Tabelle 2-2: Überwachung während der DSMR [57]

| | Dobutamin und Atropin |
|---------------------------|--------------------------|
| Herzfrequenz und Rhythmus | kontinuierlich |
| Blutdruck | jede Minute |
| Pulsoxymetrie | kontinuierlich |
| Symptome | kontinuierlich |
| Wandbewegungsstörungen | nach jeder Dosiserhöhung |

Die hämodynamischen Daten (Herzfrequenz (HF)) in Ruhe, maximale HF, Zielherzfrequenz ($220 - \text{Lebensalter} * 0,85$), systolischer Blutdruck (SBD) in Ruhe, maximaler SBD (in mmHg), diastolischer Blutdruck (DBD) in Ruhe und maximaler DBD (in mmHg) aller Patienten wurden während der Untersuchung dokumentiert. Das Produkt aus HF und SBD in Ruhe und unter maximaler Belastung wurde berechnet. Dieses Produkt wird in der Literatur üblicherweise als Doppelprodukt bezeichnet und ist eng mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch korreliert [108]. Erreicht ein Patient unter Belastung bei fehlenden Abbruchkriterien das Zwei- bis Dreifache des Doppelprodukts in Ruhe, kann die Stressuntersuchung als aussagekräftig gedeutet werden.

Die Überwachungsgeräte wurden mit speziellen Verlängerungen außerhalb des Scannerraumes positioniert (siehe **Abbildung 2-3**).



Abbildung 2-3: Ausstattung für eine DSMR-Untersuchung. Es wird ein Blutdruckmessgerät und Perfusoren für die Applikation pharmakologischer Stressoren außerhalb des Scanner-Raums gezeigt.

Im MRT war eine Einheit aus Tisch und Trage für einen schnellen Transport des Patienten in einer Notfallsituation vorhanden. Ein Arzt mit Reanimationserfahrung war während der gesamten Untersuchung anwesend. Mittels vier Brustwandelektroden wurde kontinuierlich ein Vektor-EKG abgeleitet [109]. Die Rhythmusüberwachung war so gesichert, ST-Streckenveränderungen waren hiermit jedoch nicht beurteilbar. Bei Benutzung des Vektor-EKG war eine Pulsoxymetrie nicht notwendig.

2.2.5 Abbruchkriterien

Bei frühesten Anzeichen von Wandbewegungsstörungen in ≥ 1 Segment wurde die Dobutamininfusion und die Bildgebung gestoppt [53]. Es gab folgende Abbruchkriterien, welche in **Tabelle 2-3** dargestellt sind:

Tabelle 2-3: Abbruchkriterien für DSMR modifiziert nach [57]

| |
|--|
| Ausbelastungsfrequenz erreicht $((220/\text{min} - \text{Lebensalter}) \times 0,85)$ |
| Systolischer Blutdruckanstieg > 20 mmHg oder systolischer Blutdruckabfall > 40 mmHg |
| Blutdruckanstieg $> 240/120$ mmHg |
| Pektanginöse Beschwerden |
| Neue oder sich verschlechternde Wandbewegungsstörung in mindestens 1 linksventrikulärem Segment (außer Segment 17) |
| Komplexe Arrhythmien |

2.3 Bildanalyse

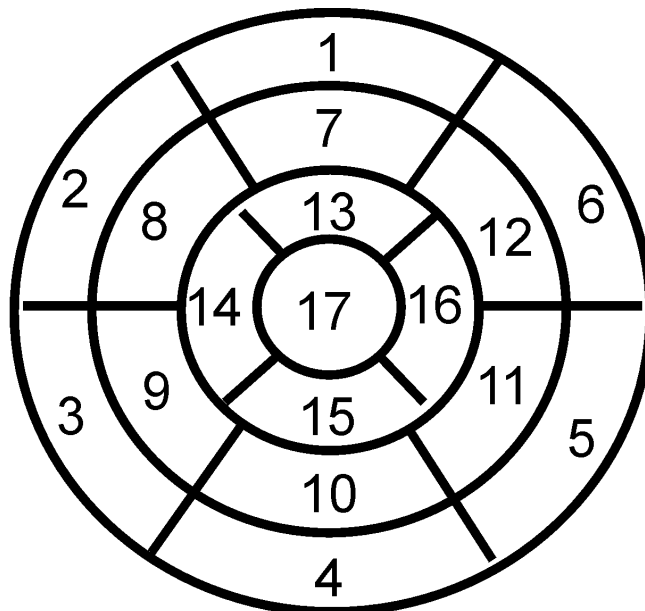
Die magnetresonanztomographischen Bilder wurden während der Untersuchung sowie direkt nach der Untersuchung von zwei erfahrenen Ärzten auf einem viergeteilten Bildschirm (quadscreen format) als kontinuierliche Schleifen abgespielt und ohne Bildnachbearbeitung analysiert. Verschiedene Stresstufen konnten so optimal miteinander verglichen werden. Über eventuelle Unterschiede in der Beurteilung wurde bereits berichtet [54].

2.3.1 Bestimmung der linksventrikulären Funktion

Die Bestimmung der globalen linksventrikulären Funktion erfolgte manuell mit entsprechender Software (ViewForum, Philips, Best, The Netherlands). Hierbei wurden die Papillarmuskeln nicht zur linksventrikulären Wand hinzugezählt. Das linksventrikuläre end-systolische Volumen (LVESV), das linksventrikuläre end-diastolische Volumen (LVEDV) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und die end-diastolische Septumdicke (mm) wurden quantitativ bestimmt und dokumentiert.

2.3.2 Ischämieanalyse

Die 17 Segmente [110] des linken Ventrikels, siehe **Abbildung 2-4**, wurden in Ruhe sowie für das maximale Stresslevel beurteilt.



- | | | |
|------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1. basal anterior | 7. mid anterior | 13. apical anterior |
| 2. basal anteroseptal | 8. mid anteroseptal | 14. apical septal |
| 3. basal inferoseptal | 9. mid inferoseptal | 15. apical inferior |
| 4. basal inferior | 10. mid inferior | 16. apical lateral |
| 5. basal inferolateral | 11. mid inferolateral | 17. apex |
| 6. basal anterolateral | 12. mid anterolateral | |

Abbildung 2-4: Die 17 Segmente des linken Ventrikels und deren Nomenklatur [110]

Hierbei wurde der linke Ventrikel entlang seiner Achse in einen basalen, mittleren und apikalen Abschnitt unterteilt. Innerhalb der kurzen Achse erfolgte in jedem Abschnitt eine weitere Aufteilung in ein anteriores, anteroseptales, inferoseptales, inferiores,

inferolaterales und anterolaterales Segment. Im Apexbereich wurden 5 Segmente unterschieden (anterior, septal, inferior, lateral, apex). Über die Lokalisation der Wandbewegungsstörungen (WBS) lässt sich auf das stenosierte Koronargefäß schließen (**Abbildung 2-5**).

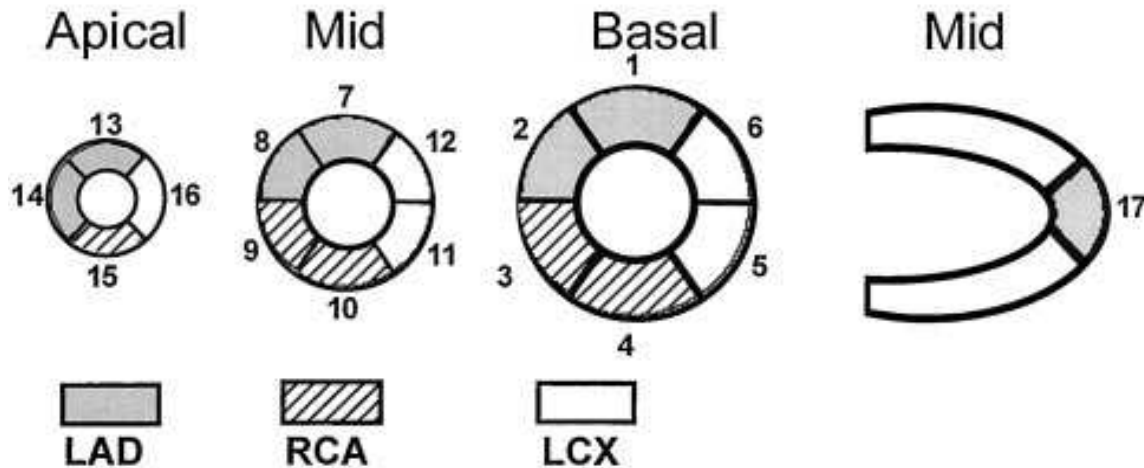


Abbildung 2-5: Die 17 myokardialen Segmente des linken Ventrikels und deren versorgende Koronargefäße. LAD = left anterior descending, RCA = right coronary artery, LCX = left circumflex coronary artery [110]

Die entscheidenden Parameter bei der Beurteilung regionaler Wandbewegungsstörungen sind die systolische endokardiale Einwärtsbewegung und die myokardiale Wanddickenzunahme. Die Beurteilung der Kontraktionsbewegung in allen Segmenten und auf allen Belastungsstufen erfolgte nach folgendem Schema:

- Normokinetisch: regelrechte endokardiale Einwärtsbewegung und Wanddickenzunahme
- Hypokinetisch: verminderte endokardiale Einwärtsbewegung und Wanddickenzunahme
- Akinetisch: keine endokardiale Einwärtsbewegung und Wanddickenzunahme
- Dyskinetisch: paradoxe endokardiale Einwärtsbewegung und Wanddickenzunahme [111].

Es wurden 0–4 Punkte für jedes Segment in Ruhe und unter Stress vergeben:

- 0 = normale Wandbewegung
- 1 = milde Hypokinesie
- 2 = Hypokinesie
- 3 = Akinesie
- 4 = Dyskinesie

Die Punktzahl wurde durch die Zahl der analysierten Segmente geteilt und somit der „wall motion score index“ (WMSI) = Wandbewegungsscore für jede Belastungsstufe berechnet. Ein Anstieg des Wandbewegungsscores wurde als Ischämie gedeutet, ein Abfall als kontraktile Reserve. Die Untersuchung wurde als positiv angesehen und als Zeichen einer Myokardischämie gedeutet, wenn in ≥ 1 Segmenten des linken Ventrikels neue Wandbewegungsstörungen oder eine Verschlechterung vorhandener Wandbewegungsstörungen auftraten. Wandbewegungsstörungen in Ruhe, welche sich unter Dobutaminstimulation zunächst verbesserten, dann jedoch erneut verschlechterten, wurden als biphasische Reaktion gedeutet und als pathologisch klassifiziert.

Es wurden Wandbewegungen in Ruhe und unter stufenweiser Belastung visuell analysiert und in Ruhe sowie unter maximaler Belastung dokumentiert. Die Änderung des WMSI und der linksventrikulären Funktion in Ruhe und während maximaler Belastung wurden dokumentiert.

2.3.3 Beispiele

Zur Veranschaulichung des Untersuchungsablaufes werden im Folgenden zwei Patienten-Beispiele dargestellt.

2.3.3.1 Patient 1

Ein 72-jähriger, männlicher Patient mit bekannter KHK-3-Gefäßbeteiligung, normaler Ejektionsfraktion, Zustand nach einer ACVB-Operation sowie biologischem Aortenklappenersatz 12/2009, arterieller Hypertonie und Hyperlipoproteinämie, stellte sich mit progredienten, nicht streng belastungskorrelierten thorakalen Beschwerden, Dyspnoe und nächtlichen Palpitationen vor. Es wurde eine kardiale Magnetresonanztomographie durchgeführt.

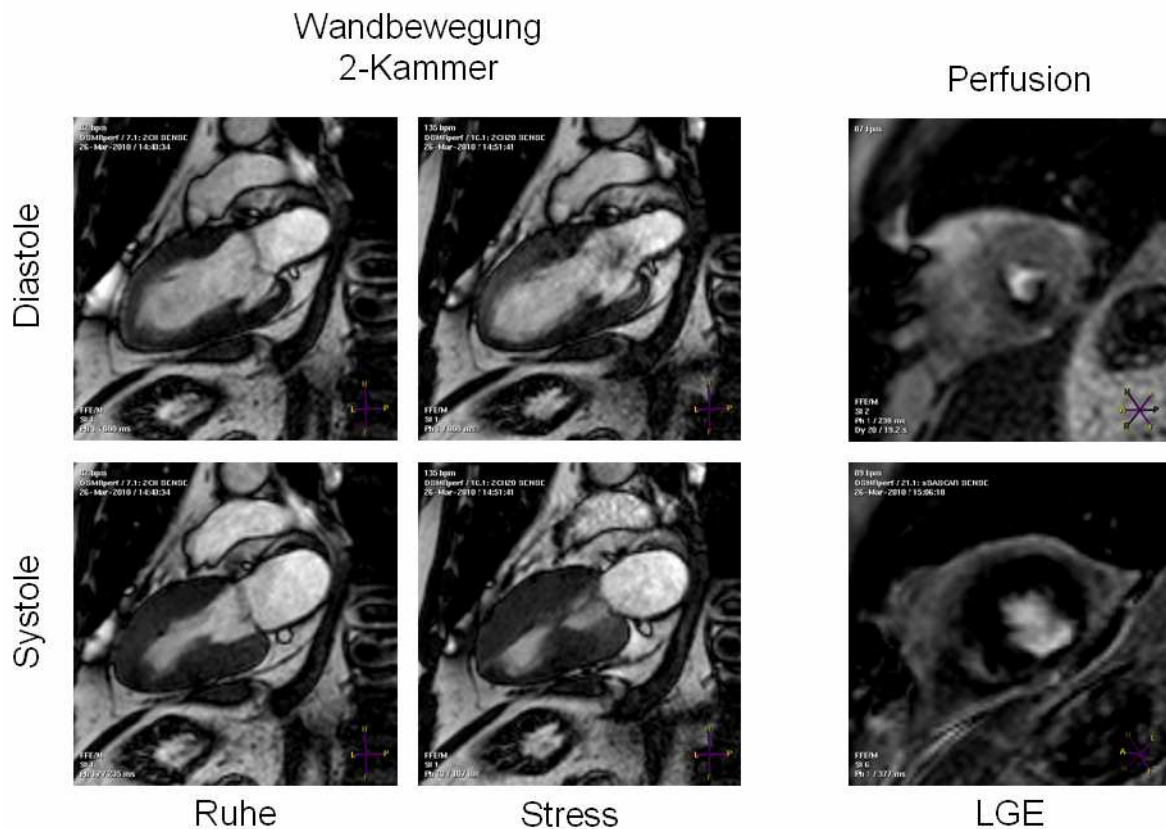


Abbildung 2-6: DSMR zur Ischämiediagnostik bei einem Patienten mit bekannter KHK
LGE = Late-Gadolinium Enhancement

Abbildung 2-6 zeigt eine MRT-Stress-Untersuchung. Dargestellt ist ein 2-Kammerblick in der Systole und Diastole in Ruhe und unter maximaler Dobutamin-Belastung. Diese zeigte in Ruhe eine Normokinesie im 2-Kammerblick. Unter pharmakologischer Stimulation zeigt sich eine deutlich eingeschränkte Endokardeinwärtsbewegung und verminderte Wanddickenzunahme in den inferioren Segmenten. Im Perfusions-MRT zeigte sich ein belastungsinduzierter Perfusionsdefekt inferior. Mittels Late-Gadolinium Enhancement (LGE) konnte eine 50%ige transmurale myokardiale Narbe inferior dargestellt werden.

2.3.3.2 Patient 2

Bei einem 60-jährigen, männlichen Patienten mit arterieller Hypertonie und Hyperlipoproteinämie wurde wegen seit 2 Jahren progredienter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und nicht streng belastungskorrelierten thorakalen Beschwerden eine kardiale Magnetresonanztomographie durchgeführt.

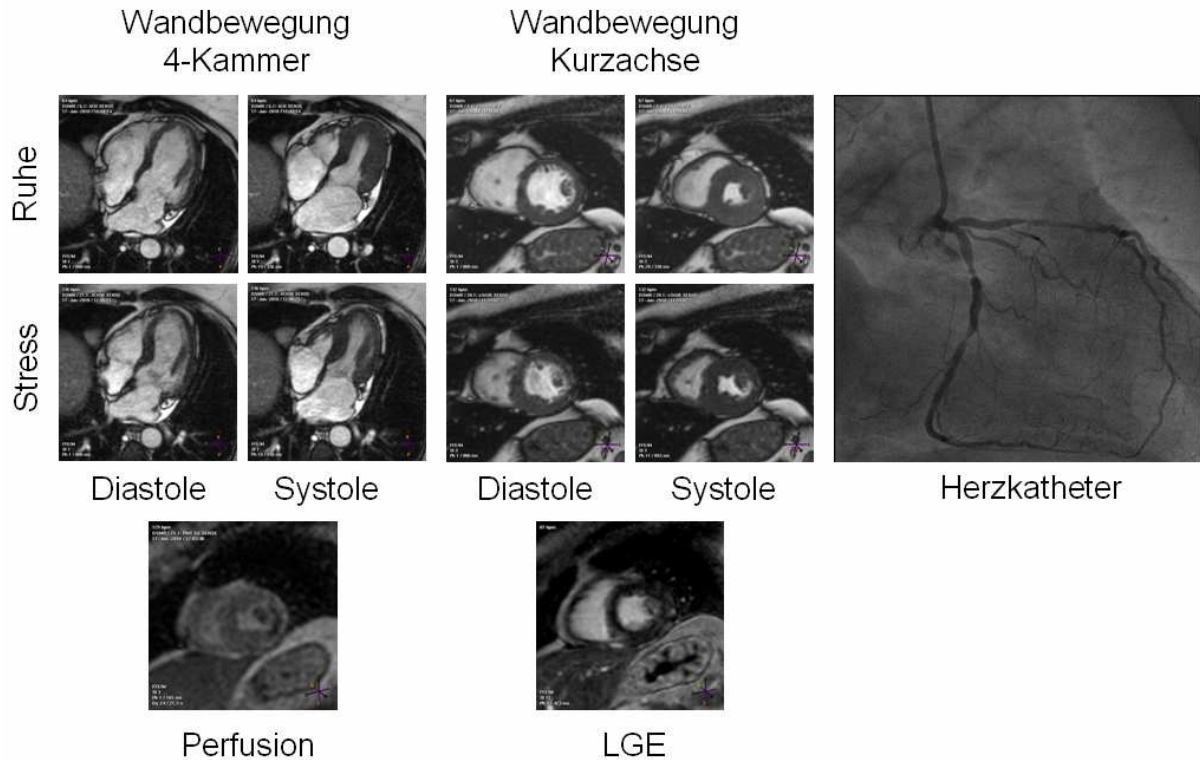


Abbildung 2-7: DSMR zur Ischämiediagnostik bei einem Patienten mit Verdacht auf KHK

Abbildung 2-7 zeigt eine DSMR-Untersuchung. Dargestellt wurde ein 4-Kammerblick und zwei kurze Achsen in der Systole und Diastole in Ruhe und unter Dobutamin-Belastung. In Ruhe zeigte sich eine Normokinesie im 4-Kammerblick. Unter pharmakologischer Stimulation zeigt sich eine deutlich eingeschränkte Endokardeinwärtsbewegung apikal und verminderte Wanddickenzunahmen in den lateralen/infero-lateralen Segmenten. Im Perfusions-MR stellte sich ein Perfusionsdefekt im Bereich der Lateralwand dar, im LGE war keine Narbe darstellbar. In der darauf folgenden Herzkatheteruntersuchung zeigten sich hochgradige Stenosen im Bereich der LAD und der LCX.

2.4 Nachbeobachtung

Zur Erfassung kardialer Ereignisse (Definition siehe **Kapitel 2.4.1**) wurde eine Nachbeobachtung aller Patienten, welche eine DSMR-Untersuchung zwischen 01/2000 und 12/2004 am Deutschen Herzzentrum Berlin hatten, durchgeführt. Dazu wurde die Krankenhausakte studiert oder Kontakt mit dem behandelnden Arzt, Krankenhaus oder Patienten aufgenommen und eine Abfrage beim Einwohnermeldeamt durchgeführt. Für jeden Patienten wurde als Studienbeginn das Datum der DSMR-Untersuchung definiert. Als Endpunkt der Studie wurde entweder der Tag eines kardialen Ereignisses definiert oder das letzte Kontakt- oder Dokumentationsdatum. Das Datum der letzten medizinischen Dokumentation oder des letzten Interviews wurde benutzt, um die Nachbeobachtungszeit zu kalkulieren. Die Nachbeobachtung wurde 12/2009 abgeschlossen und konnte bei 1369 von 1463 (93,6%) Patienten erfolgreich durchgeführt werden.

2.4.1 Endpunkte und Definitionen

Der primäre Endpunkt wurde in dieser Arbeit als das Auftreten von „kardialen Ereignissen“ definiert.

„Kardiale Ereignisse“ wurden definiert als:

- kardialer Tod wegen Myokardinfarkts (Tod trat innerhalb von 28 Tagen nach Myokardinfarkt auf)
- Tod wegen Herzversagens (dokumentierte Zeichen von rechts- oder linksventrikulärer Herzinsuffizienz (Bestätigung durch Echokardiographie und/oder Herzkatheteruntersuchung))
- plötzlichen Herztod (unvorhersehbarer plötzlicher Tod nach Auftreten von Symptomen, welche einen kardialen Ursprung vermuten lassen (z.B. plötzlicher Tod nach 30 Minuten AP)
- Myokardinfarkt ohne folgenden Tod (typischer Anstieg der CK, CK-MB und Troponin über den Normalwert⁶ mit typischen Ischämiesymptomen und/oder typischen EKG-Veränderungen⁷ und/oder angiographischem Nachweis einer KHK.

⁶ Normwerte: CK < 80 U/l, CK-MB bis 12 U/l, Troponin < 0,1 ng/ml

⁷ ST-Hebung: 1 mm in mindestens 2 Extremitäten-Ableitung oder > 2 mm in Brustwandableitung, Pardee-Q: Q-Welle > 0,04 s oder mind. 1/4 der Amplitude der folgenden R-Zacke

Zusätzlich wurden andere Todesursachen, die Durchführung einer Revaskularisationstherapie durch PTCA oder koronaren Bypass, Hospitalisation wegen ventrikulärer Arrhythmie, instabiler AP (AP) oder Herzinsuffizienz erfasst und zusammen mit „kardialen Ereignissen“ als „gesamte Ereignisse“ definiert und als zweiter, nicht primärer Endpunkt der Studie festgelegt.

Im Falle von zwei aufgetretenen Ereignissen wurde das schlechteste dokumentiert (kardialer Tod > Myokardinfarkt > Revaskularisation > Hospitalisation).

In Anlehnung an andere DSE-Studien wurde die jährliche Ereignisrate der medikamentös behandelten Patienten mit normaler DSMR dokumentiert [112]. Außerdem wurde die kardiale Ereignisrate in den ersten drei Jahren und vom vierten bis sechsten Jahr dokumentiert [91].

Bei 352 (25,7%) Patienten wurde innerhalb von drei Monaten eine Revaskularisation durchgeführt. Diese Patienten wurden von der Hauptanalyse ausgeschlossen, um sicher zu gehen, dass die Revaskularisation nicht das kardiale Ereignis bedingt. In einer Subgruppenanalyse wurden die Patienten mit Revaskularisation in den ersten drei Monaten nach DSMR mit denen bezüglich des Auftretens von kardialen Ereignissen verglichen, welche lediglich medikamentös behandelt wurden.

2.5 Methoden der statistischen Auswertung

Zur statistischen Auswertung und Bearbeitung der Daten stand das Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 12.0.1., SPSS Inc. Chicago, Ill, USA) zur Verfügung. Kontinuierliche Variablen (z.B. Alter) wurden in dieser Arbeit als Mittelwerte \pm eine Standardabweichung (SD) dargestellt. Kategorische Daten (z.B. das Auftreten von Risikofaktoren oder Medikation der Patienten) wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. In der Hauptanalyse wurde die beobachtete Population in zwei Gruppen geteilt, basierend darauf, ob der primäre Endpunkt (kardiales Ereignis) erreicht wurde oder nicht. Unterschiede in den Patientendaten, DSMR-Daten und hämodynamischen Daten der beiden Gruppen wurden mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für kontinuierliche Variablen und des Chi-Quadrat-Testes für zweiseitige, nominale Variablen berechnet.

Das Ziel der Studie war es zu zeigen, welche klinischen Daten und MR-Resultate mit kardialen Ereignissen assoziiert sind. Für alle klinischen Daten und MR-Daten mit einem $p < 0,1$ (Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Ereignis) wurde eine Cox-

Regressions-Analyse durchgeführt. Die Hazard Ratio (HR) mit dem korrespondierendem 95% confidence interval (CI) wurde dargestellt. Potenzielle kardiale Risikofaktoren und MR-Daten mit $p < 0,1$ in der univariaten Analyse wurden in eine multivariate Cox-Regressions-Analyse einbezogen (vorwärts/rückwärts-Inklusions-Strategie, begrenzt auf vier Parameter).

Der Global-Chi-Quadrat-Test wurde genutzt, um ein Modell für eine steigende prognostische Aussagekraft zu konstruieren. In einer Kaplan-Meier-Analyse wurde die Hauptstudienpopulation in zwei Gruppen geteilt; Patienten mit induzierten Wandbewegungsstörungen und Patienten ohne Wandbewegungsstörungen. Unterschiede im Überleben frei von kardialen Ereignissen und frei von allen Ereignissen wurden mittels log-rank-Test analysiert.

In einer Subgruppenanalyse wurden die Patienten mit Revaskularisation in den ersten drei Monaten nach DSMR mit denen verglichen, welche lediglich medikamentös behandelt wurden.

Alle Tests waren zweiseitig. Für alle Test wurde ein $p < 0,05$ als statistisch signifikant definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Bei 1369 von 1463 (93,6%) Patienten konnte erfolgreich eine Nachbeobachtung durchgeführt werden (siehe **Abbildung 3-1**).

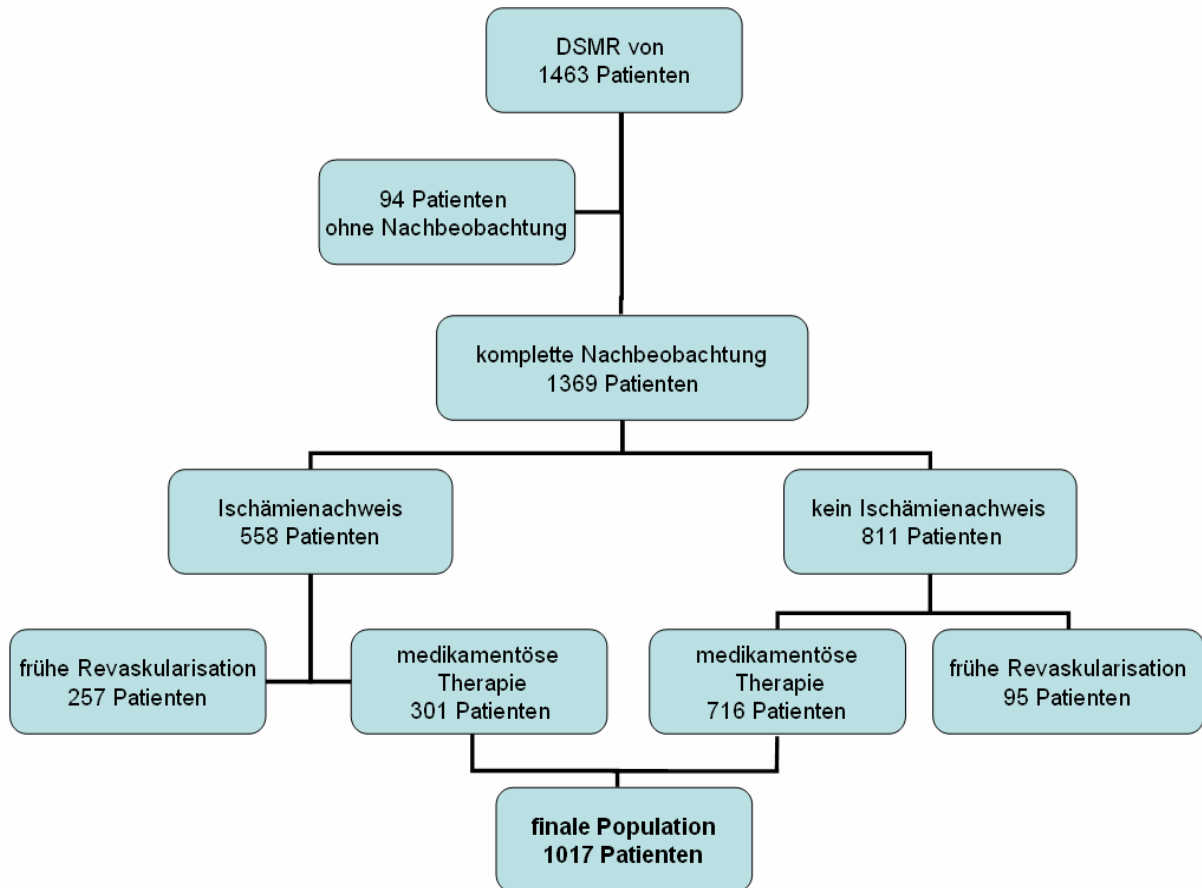


Abbildung 3-1: Studienpopulation. Frühe Revaskularisation wurde definiert als PTCA oder Bypass innerhalb von drei Monate nach der DSMR-Untersuchung (Gründe für keine Nachbeobachtung: unbekannt verzogen)

Die Population mit kompletter Nachbeobachtung wurde entsprechend ihrer DSMR-Resultate in zwei Gruppen geteilt. Ein normales DSMR zeigten 811 von 1369 Patienten (59,2%), induzierte Wandbewegungsstörungen zeigten 558 von 1369 Patienten (40,8%).

Bei 352 (25,7%) Patienten wurde innerhalb von drei Monaten eine Revaskularisation durchgeführt. Bei 300 Patienten wurde eine PTCA durchgeführt und bei 52 Patienten wurde ein koronarer Bypass angelegt. Diese Patienten wurden von der Hauptanalyse

ausgeschlossen, um sicher zu gehen, dass die Revaskularisation nicht das kardiale Ereignis bedingt. Es verblieben 1017 Patienten für die Hauptanalyse.

In einer Subgruppenanalyse wurden die Patienten mit früher Revaskularisation (352 Patienten) weiter betrachtet und mit den verbleibenden 1017 Patienten, hinsichtlich Ereignisraten, DSMR-Resultaten und folgender Therapie verglichen.

3.2 Hauptgruppenanalyse

3.2.1 Outcome der Hauptgruppe

Die 1017 Patienten der Hauptgruppe (mittleres Alter 62 Jahre) konnten für 44 ± 24 Monaten nachbeobachtet werden (Median 38 Monate, Range 1 bis 116 Monate). Während der Nachbeobachtungszeit zeigten 46 (4,5%) Patienten ein kardiales Ereignis (**Abbildung 3-2**).

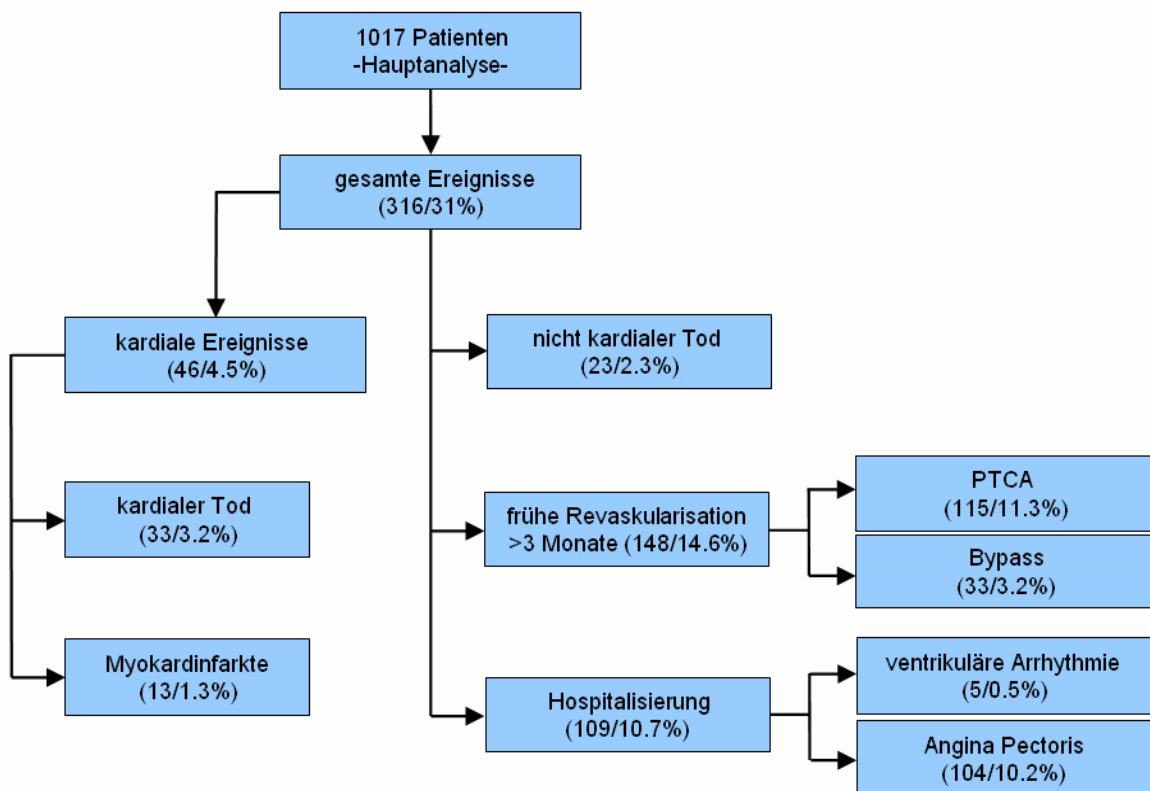


Abbildung 3-2: Outcome Hauptanalyse. PTCA = perkutane transluminale coronare Angioplastie

Die mittlere Zeit zwischen DSMR-Untersuchung und kardialen Ereignis betrug 36 ± 18 Monate. Es starben 33 (3,2%) Patienten an einer kardialen Ursache (kardialer Tod), 13 (1,3%) Patienten zeigten einen Myokardinfarkt (primärer Endpunkt). Tod aufgrund nicht kardialer Ursache trat bei 23 (2,3%) Patienten auf. Während der Nachbeobachtungszeit wurden 109 (10,7%) Patienten hospitalisiert, fünf Patienten (0,5%) wegen ventrikulärer Rhythmusstörungen, 104 Patienten (10,2%) wegen einer instabiler AP. Eine Revaskularisation frühestens drei Monate nach DSMR wurde bei insgesamt 148 Patienten (14,5%) durchgeführt, hierbei eine PTCA bei 115 (11,3%) Patienten sowie eine Bypassoperation bei 33 (3,2%) Patienten (sekundärer Endpunkt).

Die klinischen Daten der Hauptstudienpopulation und der Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Ereignis werden in **Tabelle 3-1**, Medikamente in **Tabelle 3-2** dargestellt. DSMR-Daten werden in **Tabelle 3-3** gezeigt. Hämodynamische Daten werden in **Tabelle 3-4** dargestellt.

3.2.2 Klinische Daten

Das mittlere Alter der untersuchten Population betrug $61,2 \pm 10,5$ Jahre. Von den 1017 Patienten waren 67,7% männlich. 52% der Patienten hatten zum Zeitpunkt der DSMR-Untersuchung bereits eine bekannte KHK, 24,7% einen bekannten Myokardinfarkt und 42,8% eine Revaskularisation in Ihrer Krankengeschichte dokumentiert. Es gab signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Ereignis. Patienten, welche ein kardiales Ereignis zeigten, waren signifikant älter und zeigten signifikant häufiger einen Diabetes mellitus und eine HLP ($p = 0,024$). Die Gruppe mit kardialen Ereignis hatte durchschnittlich $3,4 \pm 1,5$ kardiale Risikofaktoren, signifikant mehr als in der Gruppe ohne Ereignis, $2,9 \pm 1,3$ ($p = 0,014$). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Ereignis was den BMI, Hypertonus, Nikotinabusus und die Familienanamnese für KHK betraf (siehe **Tabelle 3-1**).

Tabelle 3-1: Klinische Daten bei Patienten mit und ohne Ereignis

| Variable | Alle Patienten | Ereignis: nein | Ereignis: ja | p – Wert |
|--------------------------------|----------------|----------------|--------------|----------|
| | N = 1017 | N = 971 | N = 46 | |
| Alter (Jahre) | 61,2 ± 10,5 | 61,0 ± 10,5 | 64,6 ± 8,9 | 0,024 |
| Geschlecht (Mann) | 689 (67,7) | 652 (67,3) | 38 (82,6) | 0,032 |
| BMI (kg/m ²) | 27,4 ± 4,0 | 27,4 ± 4,0 | 27,6 ± 3,9 | 0,714 |
| BMI > 30 | 218 (22,6) | 210 (22,8) | 8 (18,6) | 0,518 |
| Diabetes mellitus | 171 (18,6) | 154 (15,9) | 17 (37,0) | <0,001 |
| Hypertonus | 743 (73,1) | 708 (73,0) | 35 (76,1) | 0,670 |
| HLP | 715 (70,4) | 676 (69,7) | 39 (84,8) | 0,029 |
| Nikotinabusus | 443 (43,6) | 419 (43,2) | 24 (52,2) | 0,079 |
| Familienanamnese für KHK | 357 (35,1) | 340 (35,0) | 17 (37,0) | 0,843 |
| bekannte KHK | 529 (52) | 489 (50,4) | 40 (87,0) | <0,001 |
| bekannter MI | 251 (24,7) | 230 (23,7) | 21 (45,7) | 0,001 |
| Vorherige Revaskularisation | 435 (42,8) | 401 (41,3) | 34 (73,9) | <0,001 |
| Risikofaktoren | 3,0 ± 1,3 | 2,9 ± 1,3 | 3,4 ± 1,5 | 0,014 |

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert (± Standardabweichung) definiert, Kategorische Daten wurden in Prozent dargestellt. BMI = Body Mass Index; KHK = koronare Herzkrankheit; MI = Myokardinfarkt

Patienten, bei denen ein kardiales Ereignis auftrat, nahmen signifikant ($p < 0,001$) mehr β -Blocker ($p = 0,002$), Calcium-Kanal-Blocker ($p = 0,005$), Aspirin/Warfarin ($p < 0,001$), Statine ($p < 0,001$), Nitrate ($p < 0,001$) und Diuretika ($p = 0,001$) ein (siehe **Tabelle 3-2**). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Einnahme von ACE-Hemmern.

Tabelle 3-2: Medikamente bei Patienten mit und ohne Ereignis

| Variable | Alle Patienten | Ereignis: nein | Ereignis: ja | p – Wert |
|----------------------|----------------|----------------|--------------|----------|
| | N = 1017 | N = 971 | N = 46 | |
| β-Blocker | 566 (55,7) | 530 (54,6) | 36 (78,3) | 0,002 |
| Calcium-Kanalblocker | 194 (19,1) | 178 (18,3) | 16 (34,8) | 0,005 |
| ACE-Hemmer | 621 (61,1) | 588 (60,5) | 33 (71,7) | 0,249 |
| Warfarin/Aspirin | 722 (71,0) | 677 (69,7) | 45 (97,8) | <0,001 |
| Statine | 548 (53,9) | 509 (52,4) | 39 (84,8) | <0,001 |
| Nitrate | 198 (19,5) | 177 (18,2) | 21 (45,7) | <0,001 |
| Diuretika | 285 (28,0) | 262 (27,0) | 23 (50,0) | 0,001 |

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert (\pm Standardabweichung) definiert, kategoriale Daten wurden in Prozent dargestellt. ACE = angiotensin-converting-enzyme

3.2.3 DSMR-Daten

Die LVEF der gesamten Population betrug $57,2\% \pm 10,3\%$. Patienten mit Ereignis zeigten eine signifikant niedrigere LVEF ($52,3 \pm 18,0\%$) als die Gruppe mit Ereignis ($57,4 \pm 9,8\%$) ($p=0,001$). Im gesamten Patientengut hatten 64 (6,3%) Patienten eine LVEF < 40%. Prozentual sind das signifikant mehr (20,5% versus 5,7%) in der Gruppe mit Ereignis ($p<0,001$). LVESV ($p<0,001$) und LVEDV ($p<0,002$) und die Septumdicke waren ebenfalls signifikant mit einem kardialen Ereignis assoziiert. 38,5% aller Patienten zeigten Wandbewegungsstörungen in Ruhe (RWMA). Patienten, welche ein Ereignis zeigten, hatten signifikant mehr Wandbewegungsstörungen in Ruhe ($p<0,001$), eine höhere Anzahl von Segmenten mit Dysfunktion in Ruhe sowie auch unter Stress ($p<0,001$) und einen signifikant höheren WMSI in Ruhe ($p<0,001$) und unter Stress ($p<0,001$). Wir fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, was die Änderung des WMSI betrifft. 29,6% aller Patienten zeigten NWMA (neue Wandbewegungsstörungen), 52,2% der Patienten mit Ereignis, 28,5% der Patienten ohne Ereignis ($p=0,001$).

Tabelle 3-3: DSMR-Daten bei Patienten mit und ohne Ereignis

| Variable | Alle Patienten | Ereignis: nein | Ereignis: ja | p-Wert |
|--|----------------|----------------|--------------|--------|
| | N = 1017 | N = 971 | N = 46 | |
| LVEF (%) | 57,2 ± 10,3 | 57,4 ± 9,8 | 52,3 ± 18,0 | 0,001 |
| LVEF (%) < 40% | 64 (6,3) | 55 (5,7) | 9 (20,5) | <0,001 |
| LVESV (ml) | 65,8 ± 37,3 | 64,4 ± 34,0 | 95,4 ± 75,9 | <0,001 |
| LVEDV (ml) | 149,0 ± 59,6 | 148,0 ± 58,2 | 176,0 ± 80,4 | 0,002 |
| Enddiastolische Septumdicke (mm) | 10,4 ± 2,6 | 10,4 ± 2,6 | 11,1 ± 2,4 | 0,049 |
| RWMA | 392 (38,5) | 360 (37,1) | 32 (69,6) | <0,001 |
| Zahl der Segmente mit Dysfunktion in Ruhe | 1,6 ± 2,8 | 1,5 ± 2,6 | 4,4 ± 4,3 | <0,001 |
| Zahl der Segmente mit Dysfunktion unter Stress | 1,8 ± 2,6 | 1,7 ± 2,5 | 4,0 ± 3,5 | 0,001 |
| WMSI in Ruhe | 0,1 ± 0,2 | 0,1 ± 0,2 | 0,4 ± 0,4 | <0,001 |
| WMSI unter max. Stress | 0,2 ± 0,3 | 0,2 ± 0,2 | 0,4 ± 0,4 | <0,001 |
| Δ WMSI | 0,0 ± 0,1 | 0,0 ± 0,1 | 0,0 ± 0,2 | 0,333 |
| NWMA | 301 (29,6) | 277 (28,5) | 24 (52,2) | 0,001 |

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert (± Standardabweichung) dargestellt; kategorische Daten wurden in Prozent dargestellt. LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESV = linksventrikuläres end-systolisches Volumen; LVEDV = linksventrikuläres end-diastolisches Volumen; RWMA = resting wall motion abnormalities/Ruhewandbewegungsstörungen; WMSI = wall motion score index / Wandbewegungsscoreindex; NWMA = new wall motion abnormalities / neue Wandbewegungsstörungen, DSMR = Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie.

3.2.4 Hämodynamische Daten

Das mittlere Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck (HF/SBD-Produkt) stieg während des Testes von 9530 ± 3524 auf 20598 ± 11362. Die HF/min stieg von 71 ± 13 auf 136 ± 18 an. Der systolische Blutdruck von 134 ± 48 auf 151 ± 79 (siehe **Tabelle 3-4**). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Ereignis.

Tabelle 3-4: Hämodynamische Daten bei Patienten mit und ohne Ereignis

| Variable | Alle Patienten | Ereignis: nein | Ereignis: ja | p-Wert |
|---------------------------|----------------|----------------|--------------|--------|
| | N = 1017 | N = 971 | N = 46 | |
| HF/min in Ruhe | 71 ± 13 | 71 ± 13 | 70 ± 12 | 0,496 |
| max. HF/min | 136 ± 18 | 136 ± 18 | 131 ± 20 | 0,057 |
| Zielherzfrequenz erreicht | 785 (77,2) | 754 (77,7) | 31 (67,4) | 0,100 |
| SBD (mmHg) in Ruhe | 134 ± 48 | 134 ± 49 | 131 ± 26 | 0,674 |
| Maximaler SBD (mmHg) | 151 ± 79 | 152 ± 80 | 142 ± 34 | 0,417 |
| DBD (mmHg) in Ruhe | 72 ± 11 | 72 ± 11 | 70 ± 12 | 0,193 |
| Max. DBD (mmHg) | 72 ± 29 | 72 ± 30 | 70 ± 14 | 0,564 |
| Ruhe HF/SBD Produkt | 9530 ± 3524 | 9552 ± 3575 | 9090 ± 2165 | 0,385 |
| Max. HF/SBD Produkt | 20598 ± 11362 | 20694 ± 11567 | 18585 ± 5184 | 0,218 |

Kontinuierliche Daten wurden dargestellt als Mittelwert +/- Standardabweichung. Kategorische Daten wurden in Prozent dargestellt. HF = Herzfrequenz; Zielherzfrequenz = $(220 - \text{Lebensalter}) * 0,85$; SBD = systolischer Blutdruck; DBD= diastolischer Blutdruck; HF/SBD = Produkt aus Herzfrequenz systolischem Blutdruck

Während der DSMR-Untersuchung wurde die Zielherzfrequenz bei 785 von 1017 (77,2%) Patienten erreicht.

3.2.5 Prognostische Wertigkeit der DSMR

3.2.5.1 Univariate Analyse

Die Prädiktoren für kardiale Ereignisse der univariaten Analyse werden in **Tabelle 3-5** dargestellt.

Tabelle 3-5: Univariate Analyse für die Voraussage von kardialem Tod und Myokardinfarkt bei Patienten nach DSMR-Untersuchung. Es werden nur Daten, welche signifikant waren dargestellt.

| | Hazard Ratio | 95% Confidence Interval | p-Wert |
|--------------------------------------|--------------|-------------------------|--------|
| Alter | 1,036 | 1,006 – 1,067 | 0,019 |
| Geschlecht | 0,466 | 0,229 – 0,949 | 0,035 |
| bekannte KHK | 6,245 | 2,648 – 14,731 | <0,001 |
| bekannter MI | 2,513 | 1,433 – 4,408 | 0,001 |
| vorherige Revaskularisation | 3,972 | 2,058 – 7,671 | <0,001 |
| Aspirin / Warfarin | 19,158 | 2,641 – 138,990 | 0,003 |
| Statin | 5,352 | 2,393 – 11,974 | <0,001 |
| Calcium-Kanal-blocker | 2,270 | 1,237 – 4,167 | 0,008 |
| β-Blocker | 3,110 | 1,543 – 6,267 | 0,002 |
| Diuretika | 2,693 | 1,508 – 4,810 | 0,001 |
| Nitrate | 3,560 | 1,992 – 6,362 | <0,001 |
| HLP | 2,472 | 1,106 – 5,528 | 0,027 |
| Diabetes mellitus | 3,175 | 1,742 – 5,785 | <0,001 |
| Risikofaktoren für KHK | 1,310 | 1,046 – 1,641 | 0,018 |
| LVEF (Ruhe) | 0,958 | 0,935 – 0,981 | <0,001 |
| LVEF (Ruhe) < 40% | 4,012 | 1,928 – 8,347 | <0,001 |
| LV-EDV | 1,004 | 1,002 – 1,006 | <0,001 |
| LV-ESV | 1,013 | 1,009 – 1,017 | <0,001 |
| WMSI (Ruhe) | 10,730 | 5,482 – 21,001 | <0,001 |
| Dysfunktionale Segmente in Ruhe | 1,230 | 1,160 – 1,304 | <0,001 |
| RWMA | 3,732 | 1,991 – 6,994 | <0,001 |
| WMSI (Stress) | 9,834 | 4,902 – 19,728 | <0,001 |
| Dysfunktionale Segmente unter Stress | 1,244 | 1,163 – 1,331 | <0,001 |
| DSMR positiv | 3,278 | 1,832 – 5,866 | <0,001 |

KHK = koronare Herzerkrankung; MI = Myokardinfarkt; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESV = linksventrikuläres end-systolisches Volumen; LVEDV = linksventrikuläres end-diastolisches Volumen; RWMA = resting wall motion abnormalities/ Ruhewandbewegungsstörungen; WMSI = wall motion score index/ Wandbewegungsscoreindex; NWMA = new wall motion abnormalities/neue Wandbewegungsstörungen, DSMR = Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie.

Eine induzierbare Wandbewegungsstörung stellte sich als Prädiktor für das Auftreten eines kardialen Ereignisses dar (Hazard Ratio (HR): 3,3; 95% Confidence Interval (CI):1,8 – 5,9; $p < 0,001$).

3.2.5.2 Multivariate Analyse

Prädiktoren für kardiale Ereignisse der multivariate Analyse sind in **Tabelle 3-6** dargestellt.

Tabelle 3-6: Multivariate Analyse für die Voraussage von kardialem Tod und Myokardinfarkt bei Patienten nach DSMR-Untersuchung. Es werden nur Daten, welche signifikant waren dargestellt.

| | Hazard Ratio | 95% Confidence Interval | p-Wert |
|-------------------|--------------|-------------------------|--------|
| Diabetes mellitus | 2,244 | 1,225 – 4,111 | 0,009 |
| Bekannte KHK | 3,234 | 1,311 – 7,975 | 0,011 |
| WMSI (Ruhe) | 7,203 | 3,301 – 15,717 | <0,001 |
| DSMR positiv | 2,992 | 1,639 – 5,396 | <0,001 |

KHK = koronare Herzerkrankung; WMSI = wall motion score index; DSMR = Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie.

Induzierte Wandbewegungsstörungen zeigten sich als Prädiktor für das Auftreten kardialer Ereignisse (HR: 3,0; 95%CI: 1,6- 5,4; $p < 0,001$) in der multivariaten Analyse.

3.2.5.3 Steigende prognostische Wertigkeit der DSMR

Die steigende prognostische Wertigkeit beschrieben durch den Global-Chi-Quadrat-Test wird in **Abbildung 3-3** dargestellt.

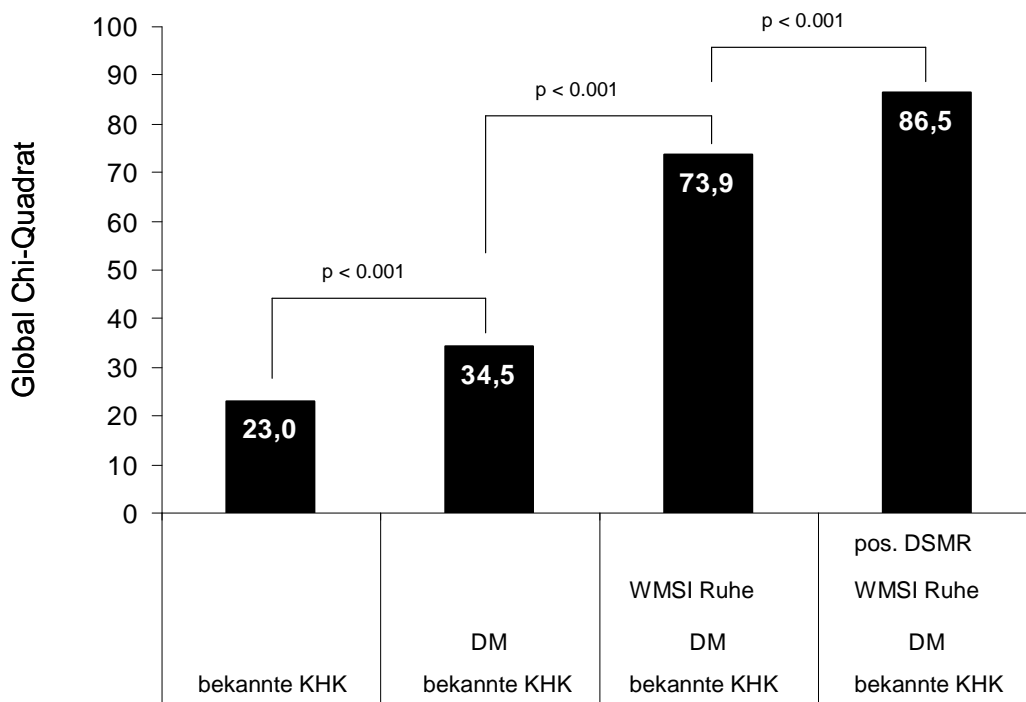


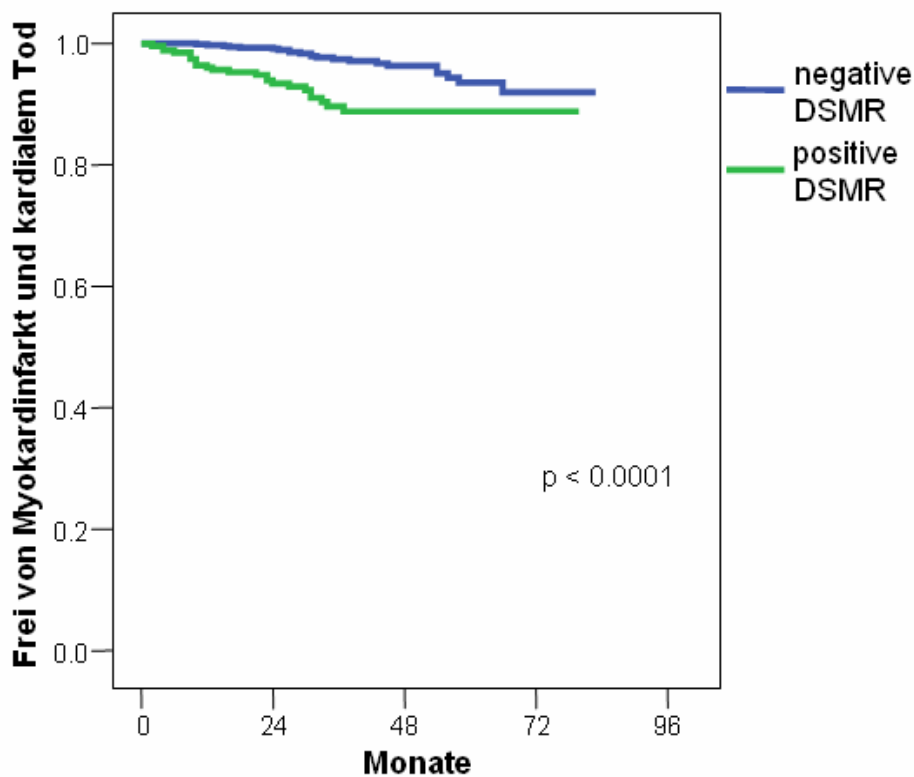
Abbildung 3-3: Balkendiagramm zur Darstellung der steigenden prognostischen Wertigkeit (dargestellt durch den Chi-Quadrat-Wert auf der y-Achse) der Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie (DSMR); KHK = koronare Herzkrankheit; DM = Diabetes mellitus; WMSI = Wall Motion Score Index/ Wandbewegungsscoreindex; pos. = positiv

Eine bekannte KHK und Diabetes mellitus in der Krankengeschichte des Patienten sind Prädiktoren für das Auftreten von kardialen Tod und Myokardinfarkt. Eine bekannte KHK und Diabetes mellitus zusammen betrachtet ergibt signifikant höhere prognostische Information ($p < 0,001$). Betrachtet man mittels Global-Chi-Quadrat-Test Modelle wie WMSI und klinische Variablen wie bekannte KHK und Diabetes mellitus, ergeben sich zusätzliche wertvolle prognostische Informationen ($p < 0,001$). Die stärkste prognostische Aussagekraft ergibt sich, wenn man zusätzlich zu den klinischen Parameter und WMSI in Ruhe, das DSMR-Ergebnis (positives DSMR) betrachtet ($p < 0,001$).

3.2.6 Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Die Patienten wurden entsprechend Ihrer DSMR-Resultate in zwei Gruppen eingeteilt. Patienten mit induzierten Wandbewegungsstörungen = Hochrisikopatienten für kardiale Ereignisse (n = 301 [29,6%]) wurden mit Patienten ohne Wandbewegungsstörungen = Patienten mit niedrigem Risiko für kardiale Ereignisse (n = 716 [70,4%]) verglichen.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die kardiale Ereignisraten und die gesamte Ereignisraten für Patienten mit und ohne induzierte Wandbewegungsstörungen werden in **Abbildung 3-4** und **Abbildung 3-5** dargestellt.



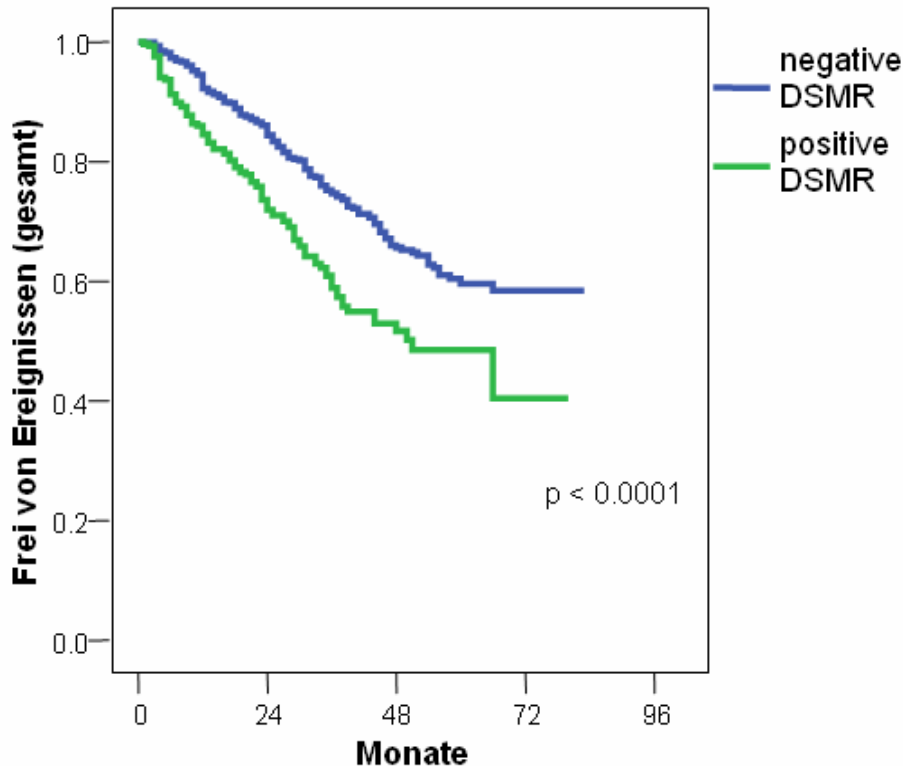
negative DSMR: 22 Ereignisse (kumulative Ereignisrate: 3,1%)
positive DSMR: 24 Ereignisse (kumulative Ereignisrate: 8,0%)

Abbildung 3-4: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens ohne Ereignis (Myokardinfarkt und kardialer Tod) nach DSMR-Untersuchung.

N= 1017 Patienten, negative DSMR = 716 Patienten, positive DSMR = 301 Patienten; kardiale Ereignisse = 46

Abbildung 3-4 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) im ereignisfreien Überleben (frei von Myokardinfarkt und kardialem Tod) bei Patienten mit negativer DSMR und induzierten Wandbewegungsstörungen in der DSMR. Der Nachweis einer normalen Wandbewegung unter Hochdosis-DSMR zeigte eine sehr gute Prognose mit einem ereignisfreien 6-Jahres-Überleben ohne Myokardinfarkt und

kardialen Tod von 96,8%. Es zeigte sich eine jährliche Ereignisrate von 1,1% über 6 Jahre (0,8% in den ersten drei Jahren und 1,4% vom 4. bis zum 6. Jahr) für eine normale DSMR.



negative DSMR: 193 Ereignisse (kumulative Ereignisrate: 27,0%)
 positive DSMR: 110 Ereignisse (kumulative Ereignisrate: 36,5%)

Abbildung 3-5: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens ohne Ereignisse gesamt nach DSMR-Untersuchung. Die gesamten Ereignisse beinhalten kardiale Ereignisse, Tod nicht kardialer Ursache, Revaskularisation (PTCA und koronarer Bypass), Hospitalisation wegen ventrikulären Rhythmusstörungen, instabile AP oder Herzinsuffizienz
N= 1017 Patienten, normale DSMR = 716 Patienten, positive DSMR = 301 Patienten; Ereignisse gesamt = 316

Abbildung 3-5 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) im ereignisfreien-Überleben (frei von Ereignissen gesamt) bei Patienten mit negativer und positiver DSMR.

3.3 Subgruppenanalyse

Um auszuschließen, dass eine zwischenzeitlich durchgeführte Revaskularisation das Auftreten von Ereignissen beeinträchtigt, wurden Patienten, bei welchen eine Revaskularisation während der ersten drei Monaten nach der DSMR-Untersuchung vorgenommen wurde (=frühe Revaskularisation), von der Hauptanalyse ausgeschlossen. Dies waren 352 Patienten, welche hier in einer Subgruppenanalyse weiter betrachtet wurden.

3.3.1 Outcome der Subgruppe-Patienten mit früher Revaskularisation

Von 352 dieser Patienten zeigten 257 (73%) induzierte Wandbewegungsstörungen, 95/352 (27%) zeigten eine normale DSMR (**Abbildung 3-1**). 14 (5,4%) der Patienten mit positiver DSMR und früher Revaskularisation zeigten ein kardiales Ereignis. 7/257 Patienten (2,7%) starben an einer kardialen Ursache und 7/257 Patienten (2,7%) entwickelten einen Myokardinfarkt während der Nachbeobachtungszeit. Bei den verbleibenden 95 Patienten mit normaler DSMR zeigten drei (3,2%) ein kardiales Ereignis, zwei Patienten (2,1%) starben an einer kardialen Ursache, ein Patient entwickelte einen Myokardinfarkt.

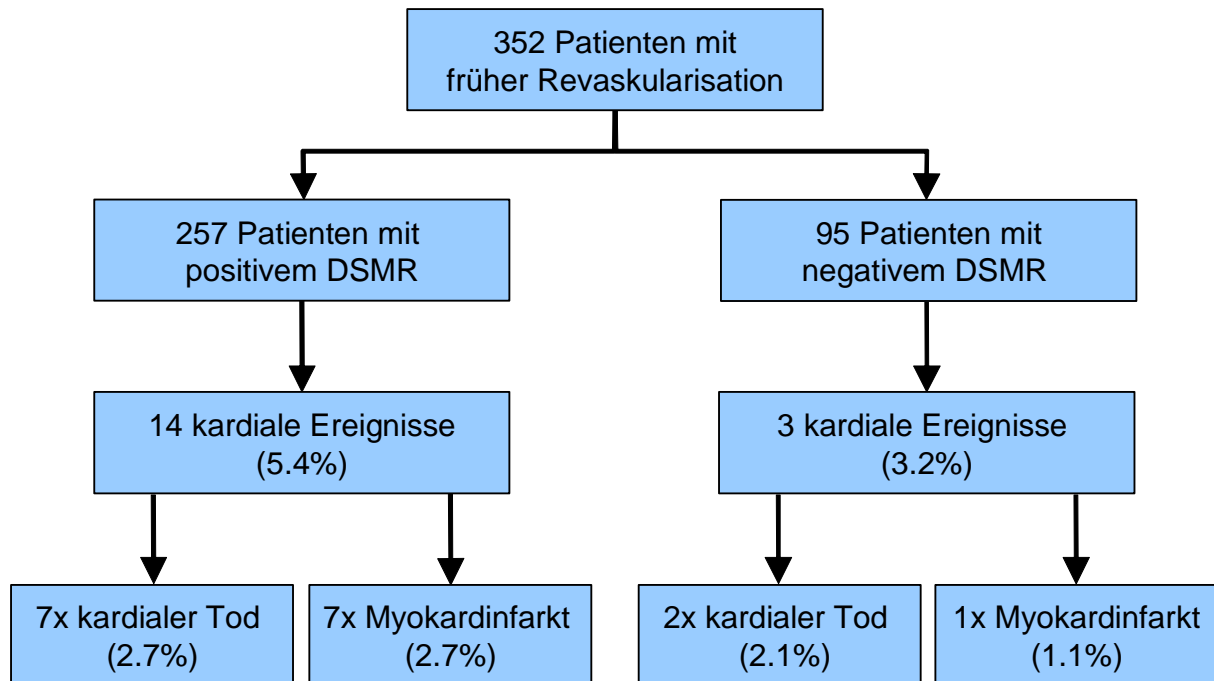


Abbildung 3-6: Outcome der Subgruppe: Patienten mit Revaskularisation innerhalb von 3 Monaten nach DSMR (frühe Revaskularisation)

3.4 Vergleich der Patienten mit medikamentöser Therapie (Hauptgruppe) versus früher Revaskularisation (Subgruppe)

3.4.1 Risikofaktoren

Unterschiede zwischen den Patienten mit früher Revaskularisation und medikamentöser Therapie wurden in **Tabelle 3-7** dargestellt. Die Patienten, welche früh nach DSMR revaskularisiert wurden (Subgruppe), zeigten eine größere Anzahl von Segmenten mit neuen Wandbewegungsstörungen im DSMR, $3,3 \pm 2,7$ vs. $1,8 \pm 2,6$ im Vergleich zu medikamentös behandelten Patienten (Hauptgruppe) ($p < 0,001$). Bei diesen Patienten zeigten sich außerdem signifikant häufiger kardiale Risikofaktoren, häufiger eine bekannte KHK oder Revaskularisation sowie Wandbewegungsstörungen in Ruhe.

Tabelle 3-7: Vergleich von Patienten mit früher Revaskularisation und medikamentöser Therapie

| Variable | medikamentöse Therapie | frühe Revaskularisation | p-Wert |
|---------------------------------------|------------------------|-------------------------|---------|
| | N = 1017 | N = 352 | |
| Alter (Jahre) | 61,2 ± 10,5 | 62,0 ± 8,9 | 0,222 |
| Geschlecht (männlich) | 689 (67,8) | 272 (77,5) | < 0,001 |
| BMI (kg/m ²) | 27,4 ± 4,0 | 27,4 ± 3,8 | 0,785 |
| Diabetes mellitus | 171 (16,8) | 78 (22,2) | 0,024 |
| Hypertonie | 743 (73,1) | 304 (86,6) | < 0,001 |
| HLP | 715 (70,4) | 309 (88,0) | < 0,001 |
| Nikotinabusus | 443 (43,6) | 184 (52,4) | 0,006 |
| Familienanamnese für KHK | 357 (35,1) | 131 (37,3) | 0,559 |
| bekannte KHK | 529 (52,0) | 271 (77,2) | < 0,001 |
| PTCA/ACVB | 435 (42,8) | 219 (62,4) | < 0,001 |
| Anzahl der Risikofaktoren | 3,0 ± 1,3 | 3,4 ± 1,1 | < 0,001 |
| Ruhewandbewegungsstörungen/ (RWMA) | 392 (38,5) | 202 (57,5) | < 0,001 |

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert (± Standardabweichung) dargestellt; kategorische Daten wurden in Prozent dargestellt. BMI = Body Mass Index; HLP = Hyperlipoproteinämie; KHK = koronare Herzkrankheit; PTCA = perkutane transluminale coronare Angioplastie; ACVB = Aorto-Coronarer-Venenbypass; RWMA = resting wall motion abnormality/Ruhewandbewegungsstörungen

95 von 811 (11,7%) Patienten mit normaler DSMR wurden frühzeitig revaskularisiert. 716 wurden medikamentös behandelt. Unterschiede zwischen den Patienten mit normalem DSMR-Resultat mit früher Revaskularisation und medikamentöser Therapie wurden in **Tabelle 3-8** dargestellt. Bei Patienten mit normaler DSMR zeigten frührevaskularisierte Patienten im Vergleich zu medikamentös behandelten Patienten signifikant häufiger eine bekannte KHK, eine vorherige Revaskularisation, eine höhere Anzahl von Risikofaktoren (3,4 ± 1,1 vs. 2,9 ± 1,3; p<0,001) und Wandbewegungsstörungen in Ruhe.

Tabelle 3-8: Normale DSMR-Untersuchung. Vergleich von Patienten mit früher Revaskularisation und medikamentöser Therapie.

| Variable | medikamentöse Therapie | frühe Revaskularisation | p-Wert |
|----------------------------|------------------------|-------------------------|---------|
| | N = 716 | N = 95 | |
| Alter (Jahre) | 60,9 ± 10,8 | 62,3 ± 8,1 | 0,235 |
| Geschlecht (männlich) | 470 (65,6) | 72 (75,8) | 0,058 |
| BMI (kg/m ²) | 27,3 ± 4,0 | 27,0 ± 3,8 | 0,472 |
| Diabetes mellitus | 107 (15,0) | 16 (16,8) | 0,632 |
| Hypertonie | 509 (71,1) | 80 (84,2) | 0,010 |
| HLP | 483 (67,6) | 89 (93,7) | < 0,001 |
| Nikotinabusus | 305 (42,7) | 52 (54,7) | 0,026 |
| Familienanamnese für KHK | 249 (34,8) | 35 (36,8) | 0,791 |
| bekannte KHK | 347 (48,5) | 82 (86,3) | < 0,001 |
| PTCA/ACVB | 279 (39,0) | 68 (71,6) | < 0,001 |
| Anzahl der Risikofaktoren | 2,9 ± 1,3 | 3,4 ± 1,1 | < 0,001 |
| Ruhewandbewegungsstörungen | 236 (33,0) | 54 (56,8) | < 0,001 |

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert (± Standardabweichung) dargestellt; kategorische Daten wurden in Prozent dargestellt. BMI = Body Mass Index; HLP = Hyperlipoproteinämie; KHK = koronare Herzkrankheit; PTCA = perkutane transluminale coronare Angioplastie; ACVB = Aorto-Coronarer-Venenbypass;

Betrachtet man die Patienten mit Wandbewegungsstörungen in der DSMR zeigten die Patienten mit früher Revaskularisation signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, bekannte KHK und eine erhöhte Anzahl kardialer Risikofaktoren ($3,4 \pm 1,1$ vs. $3,2 \pm 1,3$; $p = 0,013$) verglichen mit den medikamentös behandelten Patienten (**Tabelle 3-9**).

Tabelle 3-9: Patienten mit induzierten Wandbewegungsstörungen. Vergleich von Patienten mit früher Revaskularisation und medikamentöser Therapie.

| Variable | medikamentöse Therapie | frühe Revaskularisation | P-Wert |
|----------------------------|------------------------|-------------------------|--------|
| | N = 301 | N = 257 | |
| Alter (Jahre) | 61,9 ± 9,7 | 61,9 ± 9,2 | 0,933 |
| Geschlecht (männlich) | 219 (72,8) | 200 (78,2) | 0,067 |
| BMI (kg/m ²) | 27,7 ± 3,9 | 27,5 ± 3,8 | 0,506 |
| Diabetes mellitus | 64 (21,3) | 62 (24,2) | 0,407 |
| Hypertonie | 234 (77,7) | 224 (87,5) | 0,003 |
| HLP | 232 (77,1) | 220 (85,9) | 0,008 |
| Nikotinabusus | 138 (45,8) | 132 (51,6) | 0,245 |
| Familienanamnese für KHK | 108 (35,9) | 96 (37,5) | 0,693 |
| bekannte KHK | 182 (60,5) | 189 (73,8) | 0,001 |
| PTCA/ACVB | 156 (51,8) | 151 (59,0) | 0,091 |
| Anzahl der Risikofaktoren | 3,2 ± 1,3 | 3,4 ± 1,1 | 0,013 |
| Ruhewandbewegungsstörungen | 156 (51,8) | 148 (57,8) | 0,158 |

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert (± Standardabweichung) dargestellt; kategorische Daten wurden in Prozent dargestellt. BMI = Body Mass Index; HLP = Hyperlipoproteinämie; KHK = koronare Herzkrankheit; PTCA = perkutane transluminale coronare Angioplastie; ACVB = Aorto-Coronarer-Venenbypass

3.4.2 Vergleich der kumulativen Ereignisraten

29% aller Patienten zeigten während der DSMR-Untersuchung eine induzierbare Wandbewegungsstörung. Patienten mit Wandbewegungsstörungen, bei welchen eine Revaskularisation innerhalb der ersten drei Monate (frühe Revaskularisation) nach der DSMR-Untersuchung durchgeführt wurde, zeigten weniger kardiale Ereignisse (5,4%) im Vergleich zu Patienten, welche nur mit Medikamenten behandelt wurden (8%). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (p=0,234). Patienten mit normaler DSMR-Untersuchung zeigten nahezu identische Ereignisraten (3,1% versus 3,2%, p=0,964) (**Abbildung 3-7**).

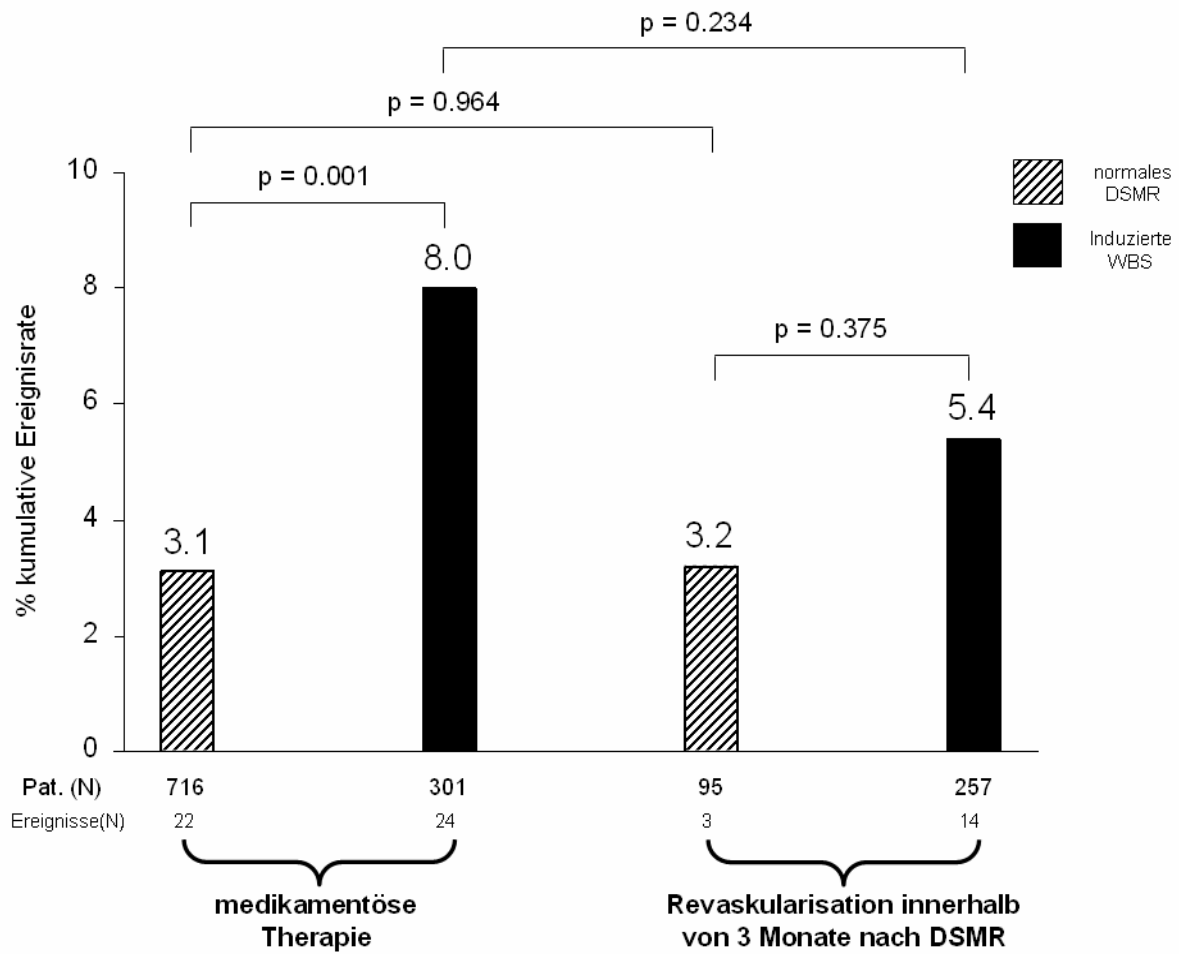


Abbildung 3-7: Balkendiagramm zur Darstellung kumulativer Ereignisraten von Patienten nach DSMR-Untersuchung. Vergleich von medikamentös behandelten Patienten und Patienten mit früher Revaskularisation; Pat. = Patienten; WBS = Wandbewegungsstörungen; DSMR = Dobutamin Stress MRT (N = 1369)

Das Outcome aller Patienten mit kompletter Nachbeobachtung (N=1369) hängt vom DSMR-Resultat und der nachfolgenden Therapie ab. Dies wird in der Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Ereignisraten von Patienten nach DSMR-Untersuchung (**Abbildung 3-8**) dargestellt.

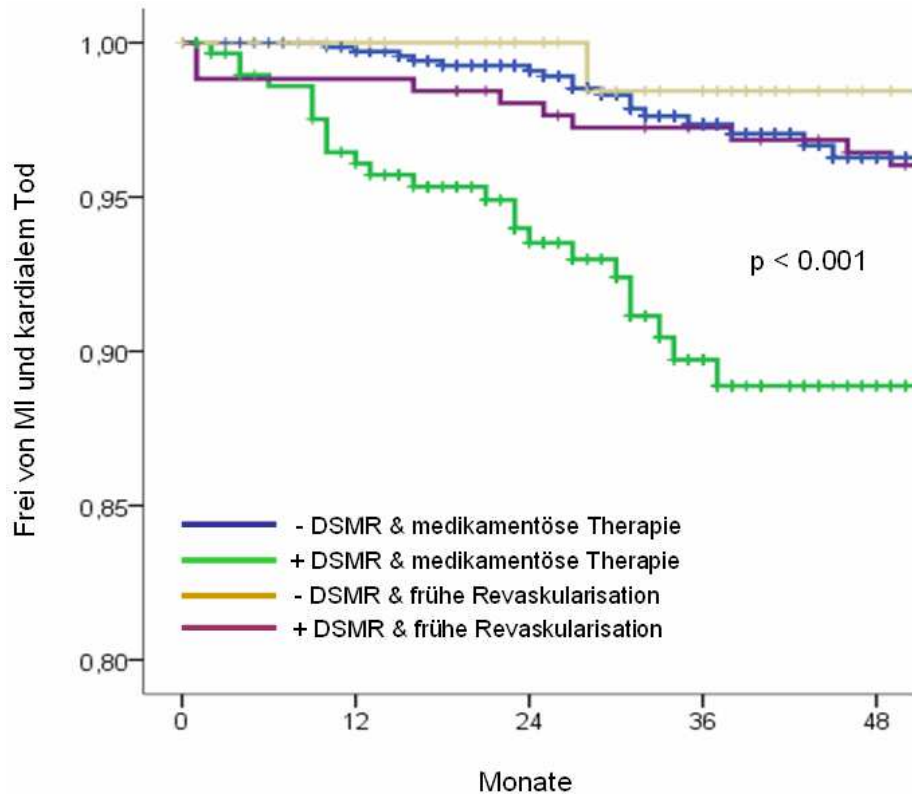


Abbildung 3-8: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens ohne Ereignis (Myokardinfarkt und kardialer Tod) nach DSMR-Untersuchung. Vergleich von medikamentös behandelten Patienten und Patienten mit früher Revaskularisation (N=1369)

3.5 Patienten ohne Nachbeobachtung

Die 94 Patienten, bei welchen keine Nachbeobachtung durchgeführt werden konnte, zeigten keine großen Unterschiede zur Patientengruppe mit kompletter Nachbeobachtung (**Tabelle 3-10**). Das Risikoprofil betreffend zeigte sich ein geringeres Alter (57 ± 12 Jahre vs. 61 ± 10 Jahre; $p < 0,001$), seltener eine HLP und eine geringere Anzahl von Patienten mit bekannter KHK (39% vs. 59%; $p < 0,001$). Diese Patienten zeigten außerdem weniger induzierte Wandbewegungsstörungen (17% vs. 41%; $p < 0,001$) in der DSMR.

Tabelle 3-10: Vergleich von Patienten mit kompletter Nachbeobachtung und Patienten ohne Nachbeobachtung

| Variable | Patienten mit kompletter Nachbeobachtung | Patienten ohne Nachbeobachtung | p-Wert |
|-----------------------------------|--|--------------------------------|---------|
| | N = 1369 | N = 94 | |
| Alter (Jahre) | 61,4 ± 10,1 | 56,7 ± 11,8 | < 0,001 |
| Geschlecht (männlich) | 961 (70,2) | 65 (69,1) | 0,770 |
| BMI (kg/m ²) | 27,4 ± 3,9 | 28,1 ± 4,5 | 0,113 |
| Diabetes mellitus | 249 (18,2) | 17 (18,1) | 0,975 |
| Hypertonie | 1047 (76,6) | 65 (69,1) | 0,098 |
| HLP | 1024 (74,9) | 57 (60,6) | 0,002 |
| Nikotinabusus | 627 (45,9) | 41 (43,6) | 0,655 |
| Familienanamnese für KHK | 488 (35,7) | 38 (40,4) | 0,401 |
| bekannte KHK | 800 (58,5) | 37 (39,4) | < 0,001 |
| PTCA/ACVB | 654 (47,8) | 37 (39,4) | 0,113 |
| Anzahl der Risikofaktoren | 3,1 ± 1,3 | 2,9 ± 1,4 | 0,151 |
| Ruhewandbewegungsstörungen/RWMA | 594 (43,4) | 32 (34,0) | 0,076 |
| Induzierte Wandbewegungsstörungen | 557 (40,7) | 16 (17,0) | < 0,001 |

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert (± Standardabweichung) dargestellt; kategorische Daten wurden in Prozent dargestellt. BMI = Body Mass Index; HLP = Hyperlipoproteinämie; KHK = koronare Herzkrankheit; PTCA = perkutane transluminale coronare Angioplastie; ACVB = Aorto-Coronarer-Venenbypass; RWMA = resting wall motion abnormality/Ruhewandbewegungsstörungen

3.6 Ereignisse während der DSMR-Untersuchung

Es zeigte sich kein kardiales Ereignis während der DSMR-Untersuchung. 6,5 % aller Patienten (1463) zeigten Rhythmusstörungen während der DSMR-Untersuchung. Wir fanden keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Patienten ohne Arrhythmie was die kardiale Ereignisrate während der Langzeitnachbeobachtung betrifft (p = 0,126).

4 Diskussion

4.1 Hauptaussagen

Unsere Ergebnisse belegen unabhängig von klinischen Einflussfaktoren, dass Patienten, welche induzierte Wandbewegungsstörungen in der DSMR zeigten, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardialen Ereignissen (kardialen Tod und Myokardinfarkt) haben (ca. 12 % innerhalb von drei Jahren). Für Patienten, welche eine normale Wandbewegung unter Hochdosis-DSMR zeigten, ergab sich eine sehr gute Prognose mit einem ereignisfreien 6-Jahres-Überleben ohne Myokardinfarkt und kardialen Tod von 96,8%. Es zeigte sich eine jährliche Ereignisrate von 1,1% über 6 Jahre (0,8% in den ersten drei Jahren und 1,4% vom 4. bis zum 6. Jahr) für eine normale DSMR-Untersuchung. Diese Ergebnisse in einer ausreichend großen Patientenanzahl sowie Ereignisrate bestätigen die Ergebnisse der ersten DSMR-Prognose-Studien in kleineren Kollektiven mit kürzerem Follow-up.

Zusätzlich konnten wir nachweisen, dass Patienten mit induzierten Wandbewegungsstörungen und daraus resultierender folgender Revaskularisation (innerhalb von 3 Monaten) eine deutlich niedrigere Ereignisrate aufwiesen als Patienten mit alleiniger medikamentös-konservativer Therapie, dieses Ergebnis war jedoch aufgrund der Fallzahl statistisch nicht signifikant.

Trotz der hohen Anzahl von nicht invasiven Untersuchungsmethoden zur Diagnostik einer KHK, scheint die sichere Diagnosefindung und die darauf folgende Planung des weiteren Vorgehens bei einigen Patienten schwierig. Das Belastungs-EKG hat sich als sehr wertvoll bei Patienten mit normalem Ruhe-EKG erwiesen [7]. Jedoch ist das Belastungs-EKG durch eine moderate Sensitivität und Spezifität in der Aussagekraft begrenzt [7, 9, 113]. Aktuelle Studien haben die hohe Sensitivität und Spezifität der DSMR bei der Darstellung von induzierbaren Wandbewegungsstörungen berichtet [34]. Weiterhin wurde gezeigt, dass die DSMR eine sichere Methode zur Diagnostik der KHK ist [72].

Aktuell gibt es nur eine begrenzte Anzahl von Studien [100-105], welche über die prognostische Wertigkeit der DSMR-Untersuchung berichten. In diesen zeigte sich eine niedrige kardiale Ereignisrate nach normaler DSMR-Untersuchung während einer kurzen bis mittleren Nachbeobachtungszeit (max. 2 Jahre). Die aktuell verfügbaren

Studien zur prognostischen Wertigkeit der DSMR sind jedoch limitiert in der Zahl der untersuchten Patienten und dem Auftreten kardialer Ereignisse.

In unserer Studie führten wir daher eine Langzeitnachbeobachtung an einer großen Patientengruppe (bei Einschluss 1463 Patienten) durch, um diese Limitationen zu umgehen.

4.2 Hauptgruppenanalyse

4.2.1 Verteilung der Risikofaktoren und prognostische Wertigkeit der DSMR

Wir führten diese Studie durch, um die prognostische Wertigkeit der DSMR bei Patienten mit bekannter KHK oder Verdacht auf KHK zu ermitteln. So wurden auch Patienten mit Verdacht auf eine KHK und einem niedrigen Risikoprofil für eine KHK eingeschlossen. Dies resultierte bei einer Nachbeobachtungszeit von 44 Monaten in einer Ereignisrate von 4,5 % und entspricht damit einem mittleren Risikoprofil. Parameter, welche eine geminderte linksventrikuläre Funktion anzeigen (Wandbewegungsstörungen in Ruhe) und Parameter, welche auf eine KHK hindeuten (neue aufgetretene Wandbewegungsstörungen, AP, bekannte KHK/Myokardinfarkt) oder für eine hohe Wahrscheinlichkeit einer KHK (Diabetes mellitus, Alter) sprechen, sind mit dem Auftreten von kardialen Ereignissen korreliert [112]. Bei unseren Patienten waren diese Risikofaktoren disproportional zwischen den Gruppen mit und ohne Ereignis verteilt. In einer multivariaten Analyse konnten wir zeigen, dass neben den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren, eine induzierte Wandbewegungsstörungen ein unabhängiger Prädiktor für zukünftige kardiale Ereignisse darstellt (HR: 3,0, 95%CI: 1,6 - 5,4, $p < 0,001$). Eine steigende prognostische Wertigkeit ergibt sich, wenn man das DSMR-Ergebnis zusätzlich zu den klinischen Parametern Diabetes mellitus und bekannte KHK berücksichtigt.

Die jährliche kardiale Ereignisrate bei Patienten mit einer normalen DSMR-Untersuchung betrug 1,1% (0,8% für die ersten drei Jahre, 1,4% für das vierte bis sechste Jahr). Unsere Resultate zeigten, dass während der ersten drei Jahre nach normalem DSMR das Risiko für kardiale Ereignisse besonders gering ist. Auch nach diesen drei Jahren ist das Risiko für kardiale Ereignisse, ähnlich wie bei der Dobutamin-Stressechokardiographie [91, 112], relativ gering.

Da sich jedoch die Ereignisrate ab dem vierten Jahr fast verdoppelte, ist für die klinisch relevante Anwendung eine erneute Untersuchung nach drei Jahren zu empfehlen.

4.2.1.1 Vergleich mit anderen DSMR-Studien

In einer ersten Studie durch Hundley und Mitarbeiter [100] erfolgte eine Nachbeobachtung von 279 Patienten nach DSMR im Durchschnitt für 20 Monate. Eingeschlossen wurden Patienten mit bekannter KHK oder Patienten mit Verdacht auf eine KHK, ähnlich unserer Studie. Es wurden so genannte „Hard Events“ beschrieben, welche als kardialer Tod oder Myokardinfarkt definiert wurden. Kardialer Tod und Myokardinfarkt zeigten sich bei 18 Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass induzierte Wandbewegungsstörungen (HR: 3,3; 95%CI: 1,1 - 9,7) oder eine LVEF < 40% (HR: 4,2; 95%CI: 1,3 - 13,9) mit einem Myokardinfarkt oder Tod kardialer Ursache assoziiert sind. Bei Patienten ohne Ischämienachweis und einer LVEF > 40% traten kardiale „Hard Events“ in 2% der Fälle über 2 Jahre auf. Bei Patienten mit einer LVEF > 60% und negativer DSMR in 0% über 2 Jahre. Lediglich 64 Patienten (6,3 %) unserer betrachteten Patientengruppe zeigten eine LVEF <40%, (durchschnittliche LVEF 57,2 %) während in den Daten Hundley's 44 Patienten (15,8%) eine LVEF < 40 % und lediglich 33 Patienten (11,8%) eine LVEF von >60% zeigten. Der Nachweis einer normalen Wandbewegung unter Hochdosis-DSMR bei Patienten mit einer LVEF > 40% zeigte ebenfalls eine exzellente Prognose zwei Jahre nach DSMR-Untersuchung. Durch die geringe Fallzahl und durch die niedrige Zahl der „Hard Events“ (kardialer Tod und Myokardinfarkt) war es jedoch nicht möglich nachzuweisen, ob ein Ischämienachweis mittels DSMR ein Prädiktor für „Hard Events“ bei Patienten mit einer LVEF < 40% ist [100].

In einer durch Jahnke und Mitarbeiter [101] durchgeführten Studie, bei der 461 Patienten mit kombiniertem Adenosinperfusions-MR und DSMR eingeschlossen wurden, erfolgte eine Nachbeobachtung für einen Median von 2,3 Jahren. Es wurden Patienten mit Verdacht auf KHK und bekannter KHK eingeschlossen. Die kombinierte Untersuchung zur selben Zeit machte den direkten Vergleich beider Untersuchungsmethoden möglich. „Hard Events“ wurden als kardialer Tod und Myokardinfarkt definiert. Insgesamt wurden 19 „Hard Events“ (neun Todesfälle kardialer Ursache, zehn Myokardinfarkte) festgestellt. Patienten, welche eine Revaskularisation innerhalb von drei Monaten nach DSMR erhielten, wurden zur Zeit der Revaskularisation zensiert. Die Autoren berichten, dass 99,2% der Patienten mit einem

negativem Adenosinperfusions-MR und DSMR ein ereignisfreies Intervall von drei Jahren zeigten. Univariate Analysen zeigten, dass induzierte Wandbewegungsstörungen im DSMR mit hohem Risiko für zukünftige kardiale Ereignisse (kardialer Tod, Myokardinfarkt) assoziiert sind (HR: 5,42; 95%CI: 2,2 - 13,50; $p < 0,001$). Als weitere Prädiktoren konnten ein Diabetes mellitus; eine bekannte KHK und Wandbewegungsstörungen in Ruhe identifiziert werden. Es zeigten sich niedrige kumulative Ereignisraten bei einer negativen DSMR von 1,2% nach einem Jahr 2,6% nach zwei Jahren und im dritten Jahr 3,3%.

Unsere Resultate bestätigen diese Ergebnisse, welche zeigten, dass eine positive DSMR-Untersuchung mit dem Auftreten kardialer Ereignisse assoziiert (HR: 3,3; 95%CI 1,8 – 5,9; $p < 0,001$) ist.

Dall'Armellina und Mitarbeiter führten im Jahre 2008 eine weitere Studie durch, in der 200 Patienten mit einer LVEF niedriger als 55% eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden fünf Jahre verfolgt. Bei Patienten mit einer milden Einschränkung der linksventrikulären Funktion (LVEF zwischen 40% und 55%) zeigte eine induzierte Änderung des WMSI ein signifikant erhöhtes Risiko für kardialen Tod und Myokardinfarkt an. Darüber hinaus war dies der einzige (HR:1,7, $p = 0,008$) unabhängige Prädiktor dafür. Bei Patienten mit einer LVEF $< 40\%$ konnte nicht gezeigt werden, dass ein steigender WMSI zusätzlich zur schlechten LVEF für das Auftreten von kardialem Tod oder Myokardinfarkt spricht [102, 114].

In der Studie von Kuijpers und Mitarbeitern [103] wurden 214 Patienten mit Verdacht auf KHK oder bekannter KHK ausgewertet. Sie unterschieden Patienten mit und ohne Wandbewegungsstörungen in Ruhe. Alle Patienten zeigten eine negative DSMR. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 24 Monate. „Major adverse cardiac events“ (MACE) wurden als das Auftreten von Myokardinfarkt, Tod kardialer Ursache oder Revaskularisation definiert. Sie berichteten über fünfzehn „MACE“, aber nur bei 4 Patienten traten Tod kardialer Ursache oder Myokardinfarkt auf. Patienten ohne bekannte KHK und ohne RWMA zeigten eine sehr geringe jährliche Ereignisrate von $< 0,1\%$. Das höchste Risiko wurde bei Patienten mit RWMA gefunden, diese zeigten eine jährliche Ereignisrate von 18%. RWMA sind Zeichen bereits abgelaufener Myokardinfarkte, bei diesen Patienten zeigte sich bereits in vorherigen Studien ein 14-fach erhöhtes Risiko im Gegensatz zur Normalbevölkerung [115]. Auch in unserer Studie sind Ruhewandbewegungsstörungen starke Prädiktoren in der univariaten Analyse für ein zukünftiges kardiales Ereignis. Das Überleben ohne Ereignis (MI,

kardialer Tod, Revaskularisation) bei Patienten mit negativer DSMR über die Zeit von 24 Monaten betrug 96,2% (bei uns 96,8% über 6 Jahre für Myokardinfarkt und kardialen Tod) [103]. Um das präoperative kardiale Risiko bei Patienten vor einer nicht kardialen Operation zu evaluieren, wurde eine weitere Studie durchgeführt [116]. Es zeigte sich, dass eine positive DSMR ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Myokardinfarkt, kardialen Tod und Herzinsuffizienz während oder nach der Operation ist.

In einer kürzlich von unserer Arbeitsgruppe veröffentlichten Studie [105] verfolgten wir 123 Patienten mit Verdacht auf KHK für 23 ± 12 Monate. Patienten mit bekannter KHK waren ausgeschlossen. Kardialer Tod und Myokardinfarkt wurden als kardiale Ereignisse dokumentiert. Im Unterschied zur aktuellen Studie wurden in der Hauptanalyse auch Patienten betrachtet, welche eine Revaskularisation in den ersten drei Monaten nach DSMR hatten. In dieser Patientengruppe beobachteten wir keinen Tod kardialer Ursache und nur zwei Myokardinfarkte. Die Prognose bei Patienten mit negativer DSMR war ausgezeichnet (0% jährliche Ereignisrate). Die kleine Anzahl von Ereignissen (zwei Myokardinfarkte) erlaubte jedoch keine Aussage über Unterschiede der beiden Gruppen. Multivariate Analysen konnten daher nicht durchgeführt werden.

Alle genannten Studien waren limitiert durch die Länge der Nachbeobachtungszeit, durch die geringe Fallzahl und durch die niedrige Anzahl kardialer Ereignisse. Als Folge waren Hundley und Mitarbeiter nicht imstande festzustellen, ob eine induzierte Ischämie das Auftreten von „Hard Events“ bei einer LVEF < 40% bedingen [100]. Ähnlich konnten Kuijpers und Mitarbeiter keine multivariate Analyse durchführen, um zu prüfen, ob RWMA in der Wechselbeziehung zum DSMR-Resultat und zur KHK stehen und unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von Tod kardialer Ursache oder Myokardinfarkt [103] sind. Jahnke und Mitarbeiter waren wegen der kleinen Zahl von kardialen Ereignissen (total:19) nicht imstande, kleine Unterschiede bezüglich des prognostischen Wertigkeit einzelner Parameter zu ermitteln [101].

4.2.1.2 Prognostische Wertigkeit der SPECT

Die mit Abstand meisten Prognosestudien wurden mit der SPECT durchgeführt. Eine Meta-Analyse von 31 Veröffentlichungen mit 69.655 Patienten [83] zeigte eine jährliche Ereignisrate (kardialer Tod und Myokardinfarkt) einer normalen SPECT-Untersuchung

von 0,85%, was mit einer Ereignisrate der Normalbevölkerung vergleichbar ist. Im Vergleich dazu zeigte sich eine jährliche Ereignisrate einer positiven SPECT-Untersuchung von 5,9%. Pharmakologisch belastete Patienten zeigten höhere Ereignisraten (1,2% normale Untersuchung; 8,3% positive Untersuchung; n= 11231) als Patienten, welche mittels physiologischem Stress belastet wurden (0,7% für eine normale Untersuchung; 5,6% für eine abnormale Untersuchung; n= 58424). Diese Unterschiede werden durch die unterschiedlichen Patientencharakteristika begründet, welche die Auswahl für ein pharmakologisches Belastungsverfahren oder physiologisches Belastungsverfahren bedingen [13]. Darüber hinaus sind möglicherweise die erreichten Belastungsendpunkte nicht vergleichbar.

4.2.1.3 Prognostische Wertigkeit der PET

Marwick et al. [86] evaluierte die prognostische Wertigkeit des ⁸²RbPET bei 685 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten. Die Mortalität war signifikant niedriger bei den Patienten mit einer normalen PET-Untersuchung (0,9%) als bei den Patienten mit einer positiven Stress-Untersuchung (4,3%) [13].

4.2.1.4 Prognostische Wertigkeit der Stress-Echokardiographie

Neben der SPECT wird die Echokardiographie oft zur Risikostratifizierung bei Patienten genutzt [94, 112, 117]. Patienten mit einer normalen Stress-Echokardiographie-Untersuchung, also ohne Wandbewegungsstörungen in Ruhe und unter Stress, zeigten sehr geringe kardiale Ereignisraten zwischen 1-2% [91, 95, 118, 119]. Patienten mit neuen Wandbewegungsstörungen zeigten ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse [13].

4.3 Vergleich von Patienten mit medikamentöser Therapie versus früher Revaskularisation

Bei Patienten mit Wandbewegungsstörungen, welche medikamentös therapiert wurden, stieg das Risiko für einen Myokardinfarkt oder kardialen Tod um das 2,6-fache im Vergleich zu den Patienten, welche frührevaskularisiert wurden. Bei medikamentös behandelten Patienten mit und ohne kardiales Ereignis zeigte sich eine kumulative kardiale Ereignisrate von 8,0% vs. 3,1% ($p < 0,001$). In der Patientengruppe mit

induzierten Wandbewegungsstörungen zeigten die medikamentös therapierten Patienten eine höhere kardiale Ereignisrate (8%) als diejenigen, welche früh (innerhalb von drei Monaten nach DSMR) revaskularisiert wurden (5,4%) ($p=0,234$). Dieses Ergebnis zeigt eine Assoziation zwischen einer frühen Revaskularisation und einem verbesserten Überleben bei Patienten mit Ischämienachweis in der DSMR. Möglicherweise wird sich in zukünftigen Studien mit einer größeren Patientenzahl und einer größeren Zahl kardialer Ereignisse ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen zeigen.

Bei Patienten mit früher Revaskularisation aber einer negativen DSMR fanden sich nahezu identische kardiale Ereignisraten im Vergleich zu rein medikamentös behandelten (3,1% vs. 3,2%; $p = 0,964$). Daraus lässt sich schließen, dass kein Vorteil einer frühen Revaskularisation bei Patienten mit normaler DSMR besteht.

4.4 Ereignisse während der DSMR-Untersuchung

Herzrhythmusstörungen während der DSMR-Untersuchung fanden sich bei 6,5 % unserer Patienten. Entsprechende Häufigkeiten fanden sich auch in anderen Studien [72] zur Sicherheit von DSMR. Es trat kein kardiales Ereignis während der DSMR-Untersuchung auf. Patienten mit Arrhythmien während der Stress-Untersuchung wiesen keine Unterschiede zu Patienten ohne Arrhythmien auf.

4.5 Zusammenhang zwischen der Segmentzahl mit induzierten Wandbewegungsstörungen und kardialen Ereignissen

Andere Studien gaben Hinweise darauf, dass die Zahl der Segmente mit induzierter Ischämie mit einer höheren Anzahl kardialer Ereignisse korreliert ist [88, 100, 104, 120]. In unserer Studienpopulation fanden wir keinen Zusammenhang zwischen der Zahl der Segmente mit induzierten Wandbewegungsstörungen und einem erhöhtem Risiko für kardiale Ereignisse. Dies wurde auch in der Literatur für Dobutamin-Stressechokardiographie-Untersuchungen gezeigt. Dort zeigte sich kein weiterer Anstieg der Hazard Ratio, wenn mehr als zwei Segmente von der Ischämie betroffen waren. Die HR erhöhte sich jedoch, wenn zwei Segmente eine Ischämie zeigten, im Vergleich zu denen, welche eine so genannte limitierte Ischämie (ein Segment) aufwiesen [112].

4.6 Anwendung auf andere Patientenkollektive

Die meisten unserer Patienten wiesen eine mittlere bis hohe Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK auf. Dementsprechend können unsere Resultate auf andere Patientengruppen, bei welchen eine Stressuntersuchung notwendig ist, angewendet werden. Die Identifikation von Patienten mit geringem Risiko für kardiale Ereignisse (negative DSMR) hat eine große Bedeutung für das weitere Procedere. So können unnötige Risiken und Kosten für weiterführende Diagnostik und Therapien vermieden werden [121]. Unsere Ergebnisse aus einem täglich hohen Aufkommen an DSMR-Untersuchungen, können auch auf andere Institute übertragen werden. Dies wird nicht zuletzt aufgrund bestehender hoher interinstitutioneller Übereinstimmungen in der Auswertung der DSMR ermöglicht [54] und stellt einen entscheidenden Vorteil im Vergleich zur Dobutamin-Stressechokardiographie dar [122]. Ein wichtiger Vorteil ist außerdem, dass die DSMR keine ionisierende Strahlung benötigt, und deswegen für serielle Anwendungen beim gleichen Patienten geeignet ist. [123].

4.7 Limitationen

Unsere Daten wurden in einem einzigen Zentrum, dem Deutschen Herzzentrum Berlin, erhoben. Es werden Multicenter-Studien benötigt, um unsere Ergebnisse zu bestätigen. Bei 94 (6,4%) Patienten konnten keine kompletten Datensets während der Nachbeobachtung erhoben werden (unbekannter Aufenthaltsort). Bei diesen Patienten können wir keine Aussage über kardiale Ereignisse und deren Verteilung treffen, jedoch zeigten diese Patienten weniger häufig induzierte Wandbewegungsstörungen in der DSMR und seltener eine bekannte KHK (siehe **Tabelle 3-10**) in der Krankengeschichte als die Patienten mit kompletter Nachbeobachtung, so dass damit zu rechnen ist, dass evtl. aufgetretene Ereignisse in dieser Patientengruppe unsere Ergebnisse nur wenig beeinflussen würden.

Aufgrund der retrospektiven Begutachtung der Patientendaten zeigten Patienten mit normaler und positiver DSMR Unterschiede hinsichtlich der demographischen Daten wie z.B. Risikofaktoren oder Alter. Patienten mit Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, bekannter KHK, vorherige Revaskularisation, höhere Anzahl von Risikofaktoren und Wandbewegungsstörungen in Ruhe zeigten signifikant häufiger Wandbewegungsstörungen in der DSMR.

Nicht bei allen Patienten mit positiver DSMR wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, um das Ergebnis zu verifizieren. Zu der Zeit, als die DSMR in unserer Studie durchgeführt wurde, existierten lediglich eine Studie mit kurzer Nachbeobachtungszeit [100] und zwei Studien über die diagnostische Wertigkeit [52, 53], so dass das DSMR-Resultat damals oft nicht zur Entscheidungsfindung über das weitere Procedere, z.B. Herzkatheter, in ausreichendem Maße berücksichtigt wurde. Bei 11,7% unserer Patienten mit normaler DSMR wurde eine frühe Revaskularisation durchgeführt. Im Vergleich zu den Patienten mit normaler DSMR und medikamentöser Therapie zeigten diese Patienten ein signifikant höheres Risikoprofil.

Zu erwähnen ist, dass Late Enhancement Untersuchungen ab 2002 in Einzelindikationen und erst später in die klinische Routine bei allen Patienten eingeführt wurde.

4.8 Ausblick

Mit speziellen Magnetresonanzsequenzen und Gadolinium-(Gd-)basierten Kontrastmitteln kann das Late Gadolinium Enhancement (LGE= Spätaufnahmen des Myokards zur Darstellung myokardialer Narben) durchgeführt werden. Eine relative Anreicherung von Gd und damit ein LGE entsteht, wenn im Rahmen einer akuten Nekrose myokardiale Zellmembranen rupturiert sind und damit das Verteilungsvolumen von Gd zunimmt [124]. Die Wandbewegung der einzelnen Segmente in unserer Studie wurde visuell beurteilt. Neuere Darstellungsprotokolle, die sich mit der gleichzeitigen Auswertung der Wandbewegung, myokardialen Perfusion und LGE befassen, weisen auf verbesserte Ergebnisse in definierten Patientengruppen hin [125]. Studien, welche die myokardiale Kontraktion mittels quantitativer Methoden (Tagging) in Kombination mit einer schnellen Nachbearbeitung erfassen, weisen ebenfalls auf gute Ergebnisse hin [126, 127]. Untersuchungen der myokardialen Kontraktion könnten darüber hinaus prognostische Bedeutung erlangen, da dies ermöglicht, die Funktion der angrenzenden Wandbereiche zu evaluieren, die in Zusammenhang mit induzierbaren monomorphen ventrikulären Tachykardien stehen [128]. Zurzeit wird die CMR meistens mit einem Kontrastmittel durchgeführt [123]. Es wurde kürzlich belegt, dass die Menge an vorhandenem Narbengewebe mit dem Überleben assoziiert ist [129, 130]. Möglicherweise ist dies ein besserer Prädiktor für kardiale Ereignisse als klinische Marker [131], welche einen niedrigen positiven prädiktiven Wert⁸ haben [132]. Kwong et al. [133] zeigten, dass LGE bei Patienten mit akutem Brustschmerz hilfreich sein kann, um zukünftige kardiale Ereignissen zu prognostizieren. Andere Studien, welche die DSMR-Untersuchung mit LGE kombinierten, eröffnen weitere prognostische Informationen bei Patienten mit Verdacht auf KHK [134].

⁸ Der positive Vorhersagewert (auch Relevanz, Wirksamkeit, Genauigkeit, positiver prädiktiver Wert) gibt den Anteil der korrekt als positiv erkannten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiv erkannten Ergebnisse an. Beispielsweise gibt der positive Vorhersagewert einer medizinischen Diagnose an, wie viele Personen, bei denen die Krankheit festgestellt wurde, auch tatsächlich krank sind.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, die prognostische Wertigkeit der DSMR für die Vorhersage kardialer Ereignisse bei Patienten mit bekannter KHK oder Verdacht auf KHK nach einer ausreichend langen Nachbeobachtung und in einer großen Patientenpopulation zu ermitteln.

Es wurden die klinischen Daten, hämodynamischen Daten und DSMR-Resultate von 1463 Patienten, bei welchen eine DSMR-Untersuchung zwischen 01/2000 and 12/2004 am Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt wurde, retrospektiv betrachtet. Bei 1369 dieser Patienten konnte eine Nachbeobachtung durchgeführt werden. „Kardiale Ereignisse“ wurden als kardialer Tod und Myokardinfarkt definiert.

„Gesamte Ereignisse“ wurden definiert als „Kardiale Ereignisse“ plus Tod nicht kardialer Ursache, Revaskularisation sowie Hospitalisation und zusätzlich dokumentiert. Bei 352 Patienten wurde eine Revaskularisation innerhalb von 3 Monaten nach DSMR durchgeführt. Diese Patienten wurden von der Hauptanalyse ausgeschlossen, um sicher zu gehen, dass die Revaskularisation nicht das kardiale Ereignis bedingt und in einer Subgruppenanalyse untersucht. Die beobachtete Population wurde in zwei Gruppen geteilt, basierend darauf, ob der primäre Endpunkt („kardiales Ereignis“) erreicht wurde oder nicht. Unterschiede in den Patientendaten, DSMR-Daten und hämodynamischen Daten der beiden Gruppen wurden verglichen und univariate sowie multivariate Analysen durchgeführt. In einer Kaplan-Meier-Analyse wurden Unterschiede im Überleben frei von „kardialen Ereignissen“ und frei von „gesamten Ereignissen“ bei Patienten mit und ohne Wandbewegungsstörungen dargestellt. In einer Subgruppenanalyse wurden die Patienten mit früher Revaskularisation (352 Patienten) weiter betrachtet und mit den verbleibenden 1017 Patienten mit medikamentöser Therapie verglichen.

Die 1017 Patienten der Hauptgruppe (mittleres Alter 62 Jahre) konnten für 44 ± 24 Monaten nachbeobachtet werden (Median 38 Monate). Während der Nachbeobachtungszeit zeigten 46 (4,5%) Patienten ein kardiales Ereignis. Die mittlere Zeit zwischen DSMR-Untersuchung und kardialem Ereignis betrug 36 ± 18 Monate. Es starben 33 (3,2%) unserer Patienten an einer kardialen Ursache (kardialer Tod), 13 (1,3%) Patienten zeigten einen Myokardinfarkt (primärer Endpunkt). Tod nicht kardialer Ursache trat bei 23 (2,3%) Patienten auf. Während der Nachbeobachtungszeit wurden 109 (10,7%) Patienten hospitalisiert, fünf Patienten (0,5%) wegen ventrikulärer

Rhythmusstörungen, 104 Patienten (10,2%) aufgrund einer instabiler AP. Eine Revaskularisation drei Monate nach DSMR wurde bei 148 (14,5%) durchgeführt, eine PTCA bei 115 (11,3%) Patienten, ein Bypass wurde bei 33 (3,2%) Patienten angelegt (sekundärer Endpunkt).

Unsere Ergebnisse belegen unabhängig von klinischen Einflussfaktoren, dass Patienten, welche induzierte Wandbewegungsstörungen in der DSMR zeigten, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardialen Ereignissen (kardialem Tod und Myokardinfarkt) haben. Für Patienten, welche eine normale Wandbewegung unter Hochdosis-DSMR zeigten, ergab sich eine sehr gute Prognose mit einem ereignisfreien 6-Jahres-Überleben ohne Myokardinfarkt und kardialen Tod von 96,8%. Es zeigte sich eine jährliche Ereignisrate von 1,1% über 6 Jahre (0,8% in den ersten drei Jahren und 1,4% vom 4. bis zum 6. Jahr) für eine normale DSMR-Untersuchung. Diese Ergebnisse in einer ausreichend großen Patientenanzahl sowie Ereignisrate bestätigen die Ergebnisse der ersten DSMR-Prognose-Studien in kleineren Kollektiven mit kürzerem Follow-up.

Zusätzlich konnten wir nachweisen, dass Patienten mit induzierten Wandbewegungsstörungen und daraus resultierender folgender Revaskularisation (innerhalb von 3 Monaten) eine deutlich niedrigere Ereignisrate aufwiesen als Patienten mit alleiniger medikamentös-konservativer Therapie, dieses Ergebnis war jedoch aufgrund der Fallzahl statistisch nicht signifikant.

Tabellenverzeichnis

| | | |
|---------------|---|----|
| Tabelle 1-1: | Diagnostisches Potential nicht invasiver Belastungstests zur Erfassung der KHK modifiziert nach O'Rourke [24] | 6 |
| Tabelle 1-2: | Klasse I und II Indikationen der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie zur Diagnostik der KHK modifiziert nach Pennell [45]..... | 7 |
| Tabelle 2-1: | Kontraindikationen für eine DSMR-Untersuchung modifiziert nach [57]..... | 14 |
| Tabelle 2-2: | Überwachung während der DSMR [57] | 18 |
| Tabelle 2-3: | Abbruchkriterien für DSMR modifiziert nach [57]..... | 20 |
| Tabelle 3-1: | Klinische Daten bei Patienten mit und ohne Ereignis | 32 |
| Tabelle 3-2: | Medikamente bei Patienten mit und ohne Ereignis | 33 |
| Tabelle 3-3: | DSMR-Daten bei Patienten mit und ohne Ereignis | 34 |
| Tabelle 3-4: | Hämodynamische Daten bei Patienten mit und ohne Ereignis | 35 |
| Tabelle 3-5: | Univariate Analyse für die Voraussage von kardialem Tod und Myokardinfarkt bei Patienten nach DSMR-Untersuchung. Es werden nur Daten, welche signifikant waren dargestellt..... | 36 |
| Tabelle 3-6: | Multivariate Analyse für die Voraussage von kardialem Tod und Myokardinfarkt bei Patienten nach DSMR-Untersuchung. Es werden nur Daten, welche signifikant waren dargestellt..... | 37 |
| Tabelle 3-7: | Vergleich von Patienten mit früher Revaskularisation und medikamentöser Therapie | 43 |
| Tabelle 3-8: | Normale DSMR-Untersuchung. Vergleich von Patienten mit früher Revaskularisation und medikamentöser Therapie..... | 44 |
| Tabelle 3-9: | Patienten mit induzierten Wandbewegungsstörungen. Vergleich von Patienten mit früher Revaskularisation und medikamentöser Therapie..... | 45 |
| Tabelle 3-10: | Vergleich von Patienten mit kompletter Nachbeobachtung und Patienten ohne Nachbeobachtung..... | 48 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|----------------|--|----|
| Abbildung 1-1: | Algorithmus zur Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf KHK modifiziert nach [8]. LVH = linksventrikuläre Hypertrophie; WPW = Wolff-Parkinson-White; LSB = Linksschenkelblock; SM = Schrittmacher..... | 3 |
| Abbildung 1-2: | Die Ischämiekaskade [14]. Die Abbildung zeigt die Ischämiekaskade und welche funktionellen Konsequenzen durch welche Untersuchungsmethode dargestellt werden können. ERGO = Ergometrie , MRT = Magnetresonanztomographie; SPECT = Single Photon Emission Computer Tomographie; ECHO = Echokardiographie..... | 4 |
| Abbildung 1-3: | Vergleich der diagnostischen Wertigkeit für die Darstellung von Wandbewegungsstörungen [46] *Stressor: Dipyridamol, □Stressor: physiologische Arbeit. Alle anderen Studien wurden mit der DSMR durchgeführt..... | 10 |
| Abbildung 2-1: | Ausstattung für eine DSMR-Untersuchung. Es wird ein 1,5 Tesla Ganzkörpermagnetresonanztomograph (Philips Best, The Netherlands) gezeigt. Einheit aus Tisch und Trage für einen schnellen Transport des Patienten. | 15 |
| Abbildung 2-2: | DSMR-Protokoll modifiziert nach [107]..... | 17 |
| Abbildung 2-3: | Ausstattung für eine DSMR-Untersuchung. Es wird ein Blutdruckmessgerät und Perfusoren für die Applikation pharmakologischer Stressoren außerhalb des Scanner-Raums gezeigt. | 19 |
| Abbildung 2-4: | Die 17 Segmente des linken Ventrikels und deren Nomenklatur [110] | 21 |
| Abbildung 2-5: | Die 17 myokardialen Segmente des linken Ventrikels und deren versorgende Koronargefäße. LAD = left anterior descending, RCA = right coronary artery, LCX = left circumflex coronary artery [110]..... | 22 |
| Abbildung 2-6: | DSMR zur Ischämiediagnostik bei einem Patienten mit bekannter KHK | 24 |

| | | |
|----------------|--|----|
| Abbildung 2-7: | DSMR zur Ischämiediagnostik bei einem Patienten mit Verdacht auf KHK | 25 |
| Abbildung 3-1: | Studienpopulation. Frühe Revaskularisation wurde definiert als PTCA oder Bypass innerhalb von drei Monate nach der DSMR-Untersuchung..... | 29 |
| Abbildung 3-2: | Outcome Hauptanalyse. PTCA = perkutane transluminale coronare Angioplastie | 30 |
| Abbildung 3-3: | Balkendiagramm zur Darstellung der steigenden prognostischen Wertigkeit (dargestellt durch den Chi-Quadrat-Wert auf der y-Achse) der Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie (DSMR); KHK = koronare Herzkrankheit; DM = Diabetes mellitus; WMSI = Wall Motion Score Index/ Wandbewegungsscoreindex; pos. = positiv..... | 38 |
| Abbildung 3-4: | Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens ohne Ereignis (Myokardinfarkt und kardialer Tod) nach DSMR-Untersuchung. | 39 |
| Abbildung 3-5: | Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens ohne Ereignisse gesamt nach DSMR-Untersuchung. Die gesamten Ereignisse beinhalten kardiale Ereignisse, Tod nicht kardialer Ursache, Revaskularisation (PTCA und koronarer Bypass), Hospitalisation wegen ventrikulären Rhythmusstörungen, instabile AP oder Herzinsuffizienz | 40 |
| Abbildung 3-6: | Outcome der Subgruppe: Patienten mit Revaskularisation innerhalb von 3 Monaten nach DSMR (frühe Revaskularisation) | 42 |
| Abbildung 3-7: | Balkendiagramm zur Darstellung kumulativer Ereignisraten von Patienten nach DSMR-Untersuchung. Vergleich von medikamentös behandelten Patienten und Patienten mit früher Revaskularisation; Pat. = Patienten; WBS = Wandbewegungsstörungen; DSMR = Dobutamin Stress MRT (N = 1369)..... | 46 |
| Abbildung 3-8: | Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens ohne Ereignis (Myokardinfarkt und kardialer Tod) nach DSMR-Untersuchung. Vergleich von medikamentös behandelten Patienten und Patienten mit früher Revaskularisation (N=1369) | 47 |

Abkürzungsverzeichnis

ACVB = Aorto-Coronarer-Venen-Bypass

BD = Blutdruck

BMI = Body Mass Index

CI = Confidence Interval

CMR = Cardiovascular Magnetic Resonance (kardiale Magnetresonanztomographie)

CT = Computertomographie

DBD = diastolischer Blutdruck

DM = Diabetes mellitus

DSE = Dobutamin-Stress-Echokardiographie

DSMR = Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie

EKG = Elektrokardiogramm

HDL = High Density Lipoprotein

HF = Herzfrequenz

HF/DBD Produkt = Produkt aus Herzfrequenz und diastolischem Blutdruck

HF/SBD Produkt = Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck

HR = Hazard Ratio

HWZ = Halbwertszeit

HOCM = Hypertrophie obstruktive Kardiomyopathie

i.v. = intravenös

KHK = koronare Herzkrankheit

LAD= left anterior descending

LCX= left circumflex coronary artery

LDL = Low Density Lipoprotein

LGE = Late-Gadolinium Enhancement

LSB = Linksschenkelblock

LV = linksventrikulär

LVEDV = linksventrikulär end-diastolisches Volumen

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVESV= linksventrikulär end-systolisches Volumen

LVH = linksventrikuläre Hypertrophie

MI = Myokardinfarkt

MRT = Magnetresonanztomographie

NWMA = new wall motion abnormalities (neue Wandbewegungsstörungen)

Pat. = Patient

pAVK = periphere arteriellen Verschlusskrankheit

RCA= right coronary artery (rechte Herzkranzarterie)

PTCA = perkutane transluminale coronare Angioplastie

RWMA = resting wall motion abnormalities (Ruhewandbewegungsstörungen)

SBD = systolischer Blutdruck

SM = Schrittmacher

SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography

vs. = versus

WHO = World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

WMSI = wall motion score index (Wandbewegungsscoreindex)

WPW = Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Literaturverzeichnis

1. World Health Organization, *The global burden of disease - 2004 Update*. 21.01.2011;
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.
2. Bruckenberg E. Herzbericht 2008 mit Transplantationschirurgie. 21. Bericht. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland sowie vergleichende Daten aus Österreich und der Schweiz. Hannover 2009.
3. Statistisches Bundesamt. *Gesundheit. Todesursachen in Deutschland*. Fachserie 12, Reihe 4 2010;
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Publikationen/Publikationen.psml?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1025345>.
4. World Health Organization, *World Health Statistics 2008*.
http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf.
5. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1498-504.
6. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979 Jun 14;300(24):1350-8.
7. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002 Oct 1;106(14):1883-92.
8. Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U, et al. Nationale Versorgungsleitlinien KHK (Langfassung). 2008;
http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/nvl_khk/index_html.
9. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1989 Jul;80(1):87-98.

10. Ryan T, Vasey CG, Presti CF, et al. Exercise echocardiography: detection of coronary artery disease in patients with normal left ventricular wall motion at rest. *J Am Coll Cardiol.* 1988 May;11(5):993-9.
11. Abouantoun S, Ahnve S, Savvides M, et al. Can areas of myocardial ischemia be localized by the exercise electrocardiogram? A correlative study with thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J.* 1984 Oct;108(4 Pt 1):933-41.
12. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable AP: executive summary: The Task Force on the Management of Stable AP of the European Society of Cardiology. *European heart journal.* 2006 Jun;27(11):1341-81.
13. Schuijf JD, Poldermans D, Shaw LJ, et al. Diagnostic and prognostic value of non-invasive imaging in known or suspected coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006 Jan;33(1):93-104.
14. Baer FM. [Stress-ECG is adequate to detect myocardial ischemia: when are additional diagnostic tests needed?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007 Sep;132(39):2026-30.
15. Kelle S, Nagel E, Fleck E. [Cardiovascular MRT--replacement of diagnostic invasive coronary angiography?]. *Internist (Berl).* 2006 Jan;47(1):18-27.
16. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 1987 Mar 9;59(7):23C-30C.
17. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Feb;31(2):261-91.
18. Giang TH, Nanz D, Coulden R, et al. Detection of coronary artery disease by magnetic resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium doses: first European multi-centre experience. *European heart journal.* 2004 Sep;25(18):1657-65.
19. Wolff SD, Schwitter J, Coulden R, et al. Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter dose-ranging study. *Circulation.* 2004 Aug 10;110(6):732-7.
20. Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, et al. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation.* 2004 Aug 17;110(7):835-42.

21. Goldstein S, de Jong JW. Changes in left ventricular wall dimensions during regional myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 1974 Jul;34(1):56-62.
22. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Apr;37(5):1430-5.
23. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Mar 15;15(4):827-32.
24. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation.* 2000 Jul 4;102(1):126-40.
25. Haberl R, Becker A, Leber A, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Feb;37(2):451-7.
26. Schuijf JD, Bax JJ, Shaw LJ, et al. Meta-analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for noninvasive coronary angiography. *Am Heart J.* 2006 Feb;151(2):404-11.
27. Nieman K, Rensing BJ, van Geuns RJ, et al. Non-invasive coronary angiography with multislice spiral computed tomography: impact of heart rate. *Heart.* 2002 Nov;88(5):470-4.
28. Hoffmann U, Moselewski F, Cury RC, et al. Predictive value of 16-slice multidetector spiral computed tomography to detect significant obstructive coronary artery disease in patients at high risk for coronary artery disease: patient-versus segment-based analysis. *Circulation.* 2004 Oct 26;110(17):2638-43.
29. Cademartiri F, Mollet NR, Lemos PA, et al. Impact of coronary calcium score on diagnostic accuracy for the detection of significant coronary stenosis with multislice computed tomography angiography. *Am J Cardiol.* 2005 May 15;95(10):1225-7.
30. Bax JJ, Schuijf JD. Which role for multislice computed tomography in clinical cardiology? *Am Heart J.* 2005 Jun;149(6):960-1.

31. Budoff MJ, Achenbach S, Duerinckx A. Clinical utility of computed tomography and magnetic resonance techniques for noninvasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Dec 3;42(11):1867-78.
32. Manning WJ, Li W, Edelman RR. A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. *N Engl J Med.* 1993 Mar 25;328(12):828-32.
33. Kim WY, Danias PG, Stuber M, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med.* 2001 Dec 27;345(26):1863-9.
34. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Oct 2;50(14):1343-53.
35. McNamara MT, Higgins CB. Cardiovascular applications of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging.* 1984;2(3):167-83.
36. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Oct 3;48(7):1475-97.
37. Sechtem U, Sommerhoff BA, Markiewicz W, et al. Regional left ventricular wall thickening by magnetic resonance imaging: evaluation in normal persons and patients with global and regional dysfunction. *Am J Cardiol.* 1987 Jan 1;59(1):145-51.
38. White RD, Cassidy MM, Cheitlin MD, et al. Segmental evaluation of left ventricular wall motion after myocardial infarction: magnetic resonance imaging versus echocardiography. *Am Heart J.* 1988 Jan;115(1 Pt 1):166-75.
39. Buser PT, Auffermann W, Holt WW, et al. Noninvasive evaluation of global left ventricular function with use of cine nuclear magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 1989 May;13(6):1294-300.

40. Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, et al. Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging. *Radiology*. 1997 Aug;204(2):373-84.
41. Atkinson DJ, Burstein D, Edelman RR. First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology*. 1990 Mar;174(3 Pt 1):757-62.
42. White RD, Holt WW, Cheitlin MD, et al. Estimation of the functional and anatomic extent of myocardial infarction using magnetic resonance imaging. *Am Heart J*. 1988 Apr;115(4):740-8.
43. Evans AJ, Hedlund LW, Herfkens RJ. A cardiac phantom and pulsatile flow pump for magnetic resonance imaging studies. *Invest Radiol*. 1988 Aug;23(8):579-83.
44. Paetsch I. Habilitationsschrift: Diagnostik der koronaren Herzerkrankung mit der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie: Koronare Magnetresonanzangiographie und pharmakologische Stress Magnetresonanzuntersuchungen; 2008.
45. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *European heart journal*. 2004 Nov;25(21):1940-65.
46. Chiribiri A, Bettencourt N, Nagel E. Cardiac magnetic resonance stress testing: results and prognosis. *Curr Cardiol Rep*. 2009 Jan;11(1):54-60.
47. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003 Sep 2;108(9):1146-62.
48. Pennell DJ, Underwood SR, Manzara CC, et al. Magnetic resonance imaging during dobutamine stress in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1992 Jul 1;70(1):34-40.
49. van Rugge FP, van der Wall EE, de Roos A, et al. Dobutamine stress magnetic resonance imaging for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Aug;22(2):431-9.
50. van Rugge FP, van der Wall EE, Spanjersberg SJ, et al. Magnetic resonance imaging during dobutamine stress for detection and localization of coronary

- artery disease. Quantitative wall motion analysis using a modification of the centerline method. *Circulation*. 1994 Jul;90(1):127-38.
51. Baer FM, Voth E, Theissen P, et al. Coronary artery disease: findings with GRE MR imaging and Tc-99m-methoxyisobutyl-isonitrile SPECT during simultaneous dobutamine stress. *Radiology*. 1994 Oct;193(1):203-9.
 52. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation*. 1999 Feb 16;99(6):763-70.
 53. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, et al. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation*. 1999 Oct 19;100(16):1697-702.
 54. Paetsch I, Jahnke C, Ferrari VA, et al. Determination of interobserver variability for identifying inducible left ventricular wall motion abnormalities during dobutamine stress magnetic resonance imaging. *European heart journal*. 2006 Jun;27(12):1459-64.
 55. Schalla S, Klein C, Paetsch I, et al. Real-time MR image acquisition during high-dose dobutamine hydrochloride stress for detecting left ventricular wall-motion abnormalities in patients with coronary arterial disease. *Radiology*. 2002 Sep;224(3):845-51.
 56. Sensky PR, Jivan A, Hudson NM, et al. Coronary artery disease: combined stress MR imaging protocol-one-stop evaluation of myocardial perfusion and function. *Radiology*. 2000 May;215(2):608-14.
 57. Nagel E, Lorenz C, Baer F, et al. Stress cardiovascular magnetic resonance: consensus panel report. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2001;3(3):267-81.
 58. Messerli FH, Mancina G, Conti CR, et al. Guidelines on the management of stable AP: executive summary: the task force on the management of stable AP of the European society of cardiology. *European heart journal*. 2006 Dec;27(23):2902-3; author reply 3.
 59. Vallet B, Dupuis B, Chopin C. [Dobutamine: mechanisms of action and use in acute cardiovascular pathology]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1991 Jun;40(6):397-402.

60. Ruffolo RR, Jr. The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci.* 1987 Oct;294(4):244-8.
61. Pennell DJ, Underwood SR. The cardiovascular effects of dobutamine assessed by magnetic resonance imaging. *Postgrad Med J.* 1991;67 Suppl 1:S1-8; discussion S-9.
62. Iskandrian AS, Verani MS, Heo J. Pharmacologic stress testing: mechanism of action, hemodynamic responses, and results in detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 1994 Jan-Feb;1(1):94-111.
63. Kugiyama K, Inobe Y, Ohgushi M, et al. Comparison of coronary hemodynamics during infusions of dobutamine and adenosine in patients with AP. *Jpn Circ J.* 1998 Jan;62(1):1-6.
64. Warltier DC, Zvoloski M, Gross GJ, et al. Redistribution of myocardial blood flow distal to a dynamic coronary arterial stenosis by sympathomimetic amines: comparison of dopamine, dobutamine and isoproterenol. *Am J Cardiol.* 1981 Aug;48(2):269-79.
65. Dagianti A, Penco M, Agati L, et al. Stress echocardiography: comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Jul;26(1):18-25.
66. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. *Circulation.* 1994 Sep;90(3):1168-76.
67. Previtali M, Lanzarini L, Ferrario M, et al. Dobutamine versus dipyridamole echocardiography in coronary artery disease. *Circulation.* 1991 May;83(5 Suppl):III27-31.
68. Morton HJ, Thomas ET. Effect of atropine on the heart-rate. *Lancet.* 1958 Dec 20;2(7060):1313-5.
69. Lewandowski TJ, Armstrong WF, Bach DS. Reduced test time by early identification of patients requiring atropine during dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998 Mar;11(3):236-42.
70. Ling LH, Pellikka PA, Mahoney DW, et al. Atropine augmentation in dobutamine stress echocardiography: role and incremental value in a clinical practice setting. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Sep;28(3):551-7.
71. Nagel E, Lehmkuhl HB, Klein C, et al. [Influence of image quality on the diagnostic accuracy of dobutamine stress magnetic resonance imaging in

- comparison with dobutamine stress echocardiography for the noninvasive detection of myocardial ischemia]. *Z Kardiol.* 1999 Sep;88(9):622-30.
72. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, et al. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *European heart journal.* 2004 Jul;25(14):1230-6.
73. Hundley WG, Hamilton CA, Rerkpattanapipat P. Magnetic resonance imaging assessment of cardiac function. *Curr Cardiol Rep.* 2003 Jan;5(1):69-74.
74. Kaufman L, Crooks L, Sheldon P, et al. The potential impact of nuclear magnetic resonance imaging on cardiovascular diagnosis. *Circulation.* 1983 Feb;67(2):251-7.
75. Shan K, Constantine G, Sivananthan M, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability. *Circulation.* 2004 Mar 23;109(11):1328-34.
76. Reeder SB, Du YP, Lima JA, et al. Advanced cardiac MR imaging of ischemic heart disease. *Radiographics.* 2001 Jul-Aug;21(4):1047-74.
77. van der Wall EE, Vliegen HW, de Roos A, et al. Magnetic resonance imaging in coronary artery disease. *Circulation.* 1995 Nov 1;92(9):2723-39.
78. Laskey WK, Kimmel S, Krone RJ. Contemporary trends in coronary intervention: a report from the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000 Jan;49(1):19-22.
79. Mannebach H, Horstkotte D. [19th report of performance statistics of heart catheterization laboratories in Germany. Results of a collaborative survey by the Committee of Clinical Cardiology and the Interventional Cardiology (for ESC) and Angiology Study Groups of the German Society of Cardiology--Heart and Cardiovascular Research in 2002]. *Z Kardiol.* 2004 Dec;93(12):1022-5.
80. Dissmann W, de Ridder M. The soft science of German cardiology. *Lancet.* 2002 Jun 8;359(9322):2027-9.
81. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010 Mar 11;362(10):886-95.
82. Sharir T, Germano G, Kang X, et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. *J Nucl Med.* 2001 Jun;42(6):831-7.

83. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2004 Mar-Apr;11(2):171-85.
84. Sharir T, Berman DS, Lewin HC, et al. Incremental prognostic value of rest-redistribution (201)TI single-photon emission computed tomography. *Circulation.* 1999 Nov 9;100(19):1964-70.
85. Abidov A, Bax JJ, Hayes SW, et al. Transient ischemic dilation ratio of the left ventricle is a significant predictor of future cardiac events in patients with otherwise normal myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Nov 19;42(10):1818-25.
86. Marwick TH, Shan K, Patel S, et al. Incremental value of rubidium-82 positron emission tomography for prognostic assessment of known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1997 Oct 1;80(7):865-70.
87. Marwick TH, Case C, Vasey C, et al. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation.* 2001 May 29;103(21):2566-71.
88. Elhendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, et al. Prognostic significance of the location of wall motion abnormalities during exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 6;40(9):1623-9.
89. Sozzi FB, Elhendy A, Roelandt JR, et al. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Apr;26(4):1074-8.
90. D'Andrea A, Severino S, Caso P, et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in diabetic patients. *Eur J Echocardiogr.* 2003 Sep;4(3):202-8.
91. Sozzi FB, Elhendy A, Roelandt JR, et al. Long-term prognosis after normal dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol.* 2003 Dec 1;92(11):1267-70.
92. Yao SS, Qureshi E, Sherrid MV, et al. Practical applications in stress echocardiography: risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Sep 17;42(6):1084-90.
93. Chung G, Krishnamani R, Senior R. Prognostic value of normal stress echocardiogram in patients with suspected coronary artery disease--a British general hospital experience. *Int J Cardiol.* 2004 Apr;94(2-3):181-6.

94. Sicari R, Pasanisi E, Venneri L, et al. Stress echo results predict mortality: a large-scale multicenter prospective international study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Feb 19;41(4):589-95.
95. Chuah SC, Pellikka PA, Roger VL, et al. Role of dobutamine stress echocardiography in predicting outcome in 860 patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation*. 1998 Apr 21;97(15):1474-80.
96. Marwick TH, Case C, Poldermans D, et al. A clinical and echocardiographic score for assigning risk of major events after dobutamine echocardiograms. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 2;43(11):2102-7.
97. Marwick TH, Case C, Short L, et al. Prediction of mortality in patients without angina: use of an exercise score and exercise echocardiography. *European heart journal*. 2003 Jul;24(13):1223-30.
98. Cortigiani L, Picano E, Landi P, et al. Value of pharmacologic stress echocardiography in risk stratification of patients with single-vessel disease: a report from the Echo-Persantine and Echo-Dobutamine International Cooperative Studies. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jul;32(1):69-74.
99. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, et al. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. *European heart journal*. 2005 Mar;26(5):447-56.
100. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, et al. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation*. 2002 Oct 29;106(18):2328-33.
101. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007 Apr 3;115(13):1769-76.
102. Dall'Armellina E, Morgan TM, Mandapaka S, et al. Prediction of cardiac events in patients with reduced left ventricular ejection fraction with dobutamine cardiovascular magnetic resonance assessment of wall motion score index. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 22;52(4):279-86.
103. Kuijpers D, van Dijkman PR, Janssen CH, et al. Dobutamine stress MRI. Part II. Risk stratification with dobutamine cardiovascular magnetic resonance in patients suspected of myocardial ischemia. *Eur Radiol*. 2004 Nov;14(11):2046-52.
104. Wallace EL, Morgan TM, Walsh TF, et al. Dobutamine cardiac magnetic resonance results predict cardiac prognosis in women with known or suspected ischemic heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Mar;2(3):299-307.

105. Kelle S, Egnell C, Vierecke J, et al. Prognostic value of negative dobutamine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *Med Sci Monit.* 2009 Oct;15(10):MT131-6.
106. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:35.
107. Kelle S, Schnackenburg B, Paetsch I, et al. *DSMR Cookbook 2005: A Guide to Dobutamine-Atropine Stress Exams for Detection of Ischemic Wall Motion Abnormalities With Cardiac MR Imaging* German Heart Institute Berlin; 2005.
108. Holmberg S, Serzynski W, Varnauskas E. Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease. *Acta Med Scand.* 1971 Dec;190(6):465-80.
109. Fischer SE, Wickline SA, Lorenz CH. Novel real-time R-wave detection algorithm based on the vectorcardiogram for accurate gated magnetic resonance acquisitions. *Magn Reson Med.* 1999 Aug;42(2):361-70.
110. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. 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. *J Nucl Cardiol.* 2002 Mar-Apr;9(2):240-5.
111. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JR. Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Sep;30(3):595-606.
112. Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, et al. Long-term prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography in 1737 patients with known or suspected coronary artery disease: A single-center experience. *Circulation.* 1999 Feb 16;99(6):757-62.
113. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2001 Oct 2;104(14):1694-740.
114. Flett AS, Westwood MA, Davies LC, et al. The prognostic implications of cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009 May;2(3):243-50.

115. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med.* 1984 Nov 1;311(18):1144-7.
116. Rerkpattanapipat P, Morgan TM, Neagle CM, et al. Assessment of preoperative cardiac risk with magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 2002 Aug 15;90(4):416-9.
117. Pingitore A, Picano E, Varga A, et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease: a prospective, large-scale, multicenter, head-to-head comparison between dipyridamole and dobutamine test. Echo-Persantine International Cooperative (EPIC) and Echo-Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Groups. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Nov 15;34(6):1769-77.
118. McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, et al. Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1,325 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jan;31(1):144-9.
119. Elhendy A, Schinkel AF, Bax JJ, et al. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with normal left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Jul;17(7):739-43.
120. Hundley WG, Rerkpattanapipat P, Little WC, et al. Relation of cardiac prognosis to segment location with apical left ventricular ischemia. *Am J Cardiol.* 2003 Nov 15;92(10):1206-8.
121. Gibbons RJ, Hodge DO, Berman DS, et al. Long-term outcome of patients with intermediate-risk exercise electrocardiograms who do not have myocardial perfusion defects on radionuclide imaging. *Circulation.* 1999 Nov 23;100(21):2140-5.
122. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Feb;27(2):330-6.
123. Bruder O, Schneider S, Nothnagel D, et al. EuroCMR (European Cardiovascular Magnetic Resonance) registry: results of the German pilot phase. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Oct 6;54(15):1457-66.
124. Vohringer M, Mahrholdt H, Yilmaz A, et al. Significance of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR). *Herz.* 2007 Mar;32(2):129-37.

125. Gebker R, Jahnke C, Manka R, et al. Additional value of myocardial perfusion imaging during dobutamine stress magnetic resonance for the assessment of coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2008 Sep;1(2):122-30.
126. Kraitchman DL, Sampath S, Castillo E, et al. Quantitative ischemia detection during cardiac magnetic resonance stress testing by use of FastHARP. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):2025-30.
127. Bree D, Wollmuth JR, Cupps BP, et al. Low-dose dobutamine tissue-tagged magnetic resonance imaging with 3-dimensional strain analysis allows assessment of myocardial viability in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I33-6.
128. Fernandes VR, Wu KC, Rosen BD, et al. Enhanced infarct border zone function and altered mechanical activation predict inducibility of monomorphic ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Radiology*. 2007 Dec;245(3):712-9.
129. Roes SD, Kelle S, Kaandorp TA, et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007 Sep 15;100(6):930-6.
130. Kelle S, Roes SD, Klein C, et al. Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 3;54(19):1770-7.
131. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 8;51(14):1369-74.
132. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Dec;36(7):2212-8.
133. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*. 2006 Jun 13;113(23):2733-43.

134. Charoenpanichkit C, Morgan TM, Hamilton CA, et al. Left Ventricular Hypertrophy Influences Cardiac Prognosis in Patients Undergoing Dobutamine Cardiac Stress Testing. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 May 4;3(4):392-7.

Lebenslauf

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

Publikationsliste

1. Vierecke JK, Kaufmann F, Schweiger M, Stepanenko A, Dranishnikov N, Lehmkuhl H, Potapov E, Hetzer R, Krabatsch T.
Erste Maßnahmen und Verhalten bei Störungen eines Kunstherzsystems.
Notfall und Rettungsmedizin 2011;14(8):635-46
2. Potapov E, Schweiger M, Vierecke J, Dandel M, Stepanenko A, Kukucka M, Jurmann B, Hetzer R, Krabatsch T.
Discontinuation of HeartWare RVAD Support Without Device Removal in Chronic BIVAD Patients.
ASAIO Journal 2012;58(1):15-8.
3. Kelle S, Chiribiri A, Vierecke J, Egnell C, Hamdan A, Jahnke C, Paetsch I, Wellnhofer E, Fleck E, Klein C, Gebker R.
Long-term prognostic value of dobutamine stress CMR.
JACC Cardiovascular Imaging 2011;4(2):161-72.
4. Krabatsch T, Schweiger M, Stepanenko A, Drews T, Potapov E, Vierecke J, Jurmann B, Pasic M, Weng YG, Huebler M, Hetzer R.
Herzinsuffizienz – Technische Möglichkeiten und Grenzen der mechanischen Kreislaufunterstützung.
Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS 2011;46(6):414-422.
5. Krabatsch T, Schweiger M, Stepanenko A, Kukucka M, Vierecke J, Lehmkuhl HB, Huebler M, Hennig E, Potapov E, Hetzer R.
Mechanical circulatory support – Results, developments and trends.
Journal of Cardiovascular Translational Research 2011;4(3):332-9.
6. Potapov EV, Schweiger M, Stepanenko A, Dandel M, Kukucka M, Vierecke J, Hetzer R, Krabatsch T.
Tricuspid valve repair in patients supported with left ventricular assist devices.
ASAIO Journal 2011;57(5):363-7.
7. Schweiger M, Stepanenko A, Vierecke J, Drews T, Potapov E, Hetzer R, Krabatsch T.
Biological mitral valve prosthesis in a patient supported with a permanent left ventricle assist device. ASAIO Journal 2011;57(6):550-2.

8. Schweiger M, Stepanenko A, Vierecke J, Drews T, Potapov E, Hetzer R, Krabatsch T.
Preexisting mitral valve prosthesis in patients undergoing left ventricular assist device implantation.
Artificial Organs 2011: article first published online Sep 26.
9. Kelle S, Egnell C, Vierecke J, Chiribiri A, Vogel S, Fleck E, Nagel E.
Prognostic value of negative dobutamine-stress cardiac magnetic resonance imaging.
Medical Science Monitor 2009;15(10):MT131-136.
10. Hiemann NE, Zarubova P, Dorbar F, Vierecke J, Konopelska S, Krause L, Egnell C, Renner C, Bauer M, Hetzer R.
The paradox of excellent long-term survival and physical fitness after coronary artery bypass surgery despite suboptimal secondary prevention.
Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefässchirurgie 2007;21(6):243-9.

Abstracts

1. Dranishnikov N, Stepanenko A, Frumkin A, Vierecke J, Schweiger M, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R. Course of von Willebrand Factor in Patients Supported with HeartWare HVAD in Mid-Term Follow-Up.
31st Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation,
San Diego, CA, USA, 13.-16.4.2011.
The Journal of Heart and Lung Transplantation 2011;30(Suppl 1):S85-6.
2. Dranishnikov N, Stepanenko A, Frumkin A, Vierecke J, Schweiger M, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R. Postoperative course and changes in mid-term follow-up of von Willebrand factor in Heartware HVAD recipients.
57th Annual Conference of the American Society for Artificial Internal Organs,
Washington, DC, 10.12-6.2011. ASAIO Journal 2011;57(2):94.
3. Dranishnikov N, Stepanenko A, Vierecke J, Schweiger M, Potapov EV, Hübler M, Weng Y, Krabatsch T, Hetzer R. Aortic valve replacement in left ventricular assist device recipients: Single center experience.
57th Annual Conference of the American Society for Artificial Internal Organs,
Washington, DC, 10.12-6.2011.
ASAIO Journal 2011;57(2):92.
4. Frumkin A, Dranishnikov N, Stepanenko A, Vierecke J, Schweiger M, Potapov E, Krabatsch T, Hetzer R. Similar course of von Willebrand factor in Recipients of Axial-flow and Centrifugal blood pumps in mid-term follow-up.
77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, 27.-30.4.2011.
Clinical Research in Cardiology 2011;100(Suppl 1):P715.
5. Frumkin A, Dranishnikov N, Stepanenko A, Vierecke J, Schweiger M, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R. Similar Course of von Willebrand Factor in Recipients of Axial-Flow and Centrifugal Blood Pumps in Mid-Term Follow-Up.
31st Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation,
San Diego, CA, USA, 13.-16.4.2011.
The Journal of Heart and Lung Transplantation 2011;30(Suppl 1):S208.

6. Kelle S, Gebker R, Chiribiri A, Vierecke J, Egnell C, Wellnhofer E, Klein C, Fleck E. Prognostic value of dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance in patients with previous coronary revascularization.
2011 SCMR/Euro CMR Joint Scientific Sessions,
Nice, France, 3.-6.2.2011.
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2011;13(Suppl 1):208.
7. Kelle S, Gebker R, Chiribiri A, Vierecke J, Egnell C, Wellnhofer E, Klein C, Fleck E. Prognostische Wertigkeit der Dobutamin-Stress-MRT bei Patienten nach koronarer Revaskularisation.
77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung,
Mannheim, 27.-30.4.2011.
Clinical Research in Cardiology 2011;100(Suppl 1):V916.
8. Kelle S, Gebker R, Chiribiri A, Vierecke J, Egnell C, Wellnhofer E, Klein C, Fleck E. Dobutamin-Stress-MRT bei Patienten mit chronischem Myokardinfarkt – prognostische Wertigkeit der Methode.
77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung,
Mannheim, 27.-30.4.2011.
Clinical Research in Cardiology 2011;100(Suppl 1):V1237.
9. Schweiger M, Vierecke J, Stepanenko A, Dandel M, Kukucka M, Potapov E, Krabatsch T, Hetzer R.
Tricuspid valve repair in patients supported with left ventricular assist devices.
57th Annual Conference of the American Society for Artificial Internal Organs,
Washington, DC, 10.12-6.2011.
ASAIO Journal 2011;57(2):93.
10. Stepanenko A, Jurmann B, Vierecke J, Schweiger M, Dranishnikov N, Drews T, Lehmkuhl HB, Dandel M, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R.
Impact of surgical approach on adverse neurological events: Single-center experience with Heartware HVAD implanted via left lateral thoracotomy.
57th Annual Conference of the American Society for Artificial Internal Organs,
Washington, DC, 10.12-6.2011.
ASAIO Journal 2011;57(2):90.

11. Vierecke J, Schweiger M, Stepanenko A, Dranishnikov N, Stein J, Drews T, Potapov E, Krabatsch T, Hetzer R.
Prediction of outcome after left ventricular assist device implantation: relevance of the Lietz score for continuous flow devices.
57th Annual Conference of the American Society for Artificial Internal Organs, Washington, DC, 10.12-6.2011.
ASAIO Journal 2011;57(2):94.
12. Kelle S, Chiribiri A, Klein C, Vierecke J, Egnell C, Paetsch I, Gebker R, Wellnhofer E, Fleck E. Long-term prognostic value of dobutamine cardiovascular magnetic resonance in 1466 patients and its value for clinical decision making.
13th Annual Scientific Session of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance,
Phoenix, Arizona, 21.-24.1.2010.
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2010;12(Suppl 1):15.
13. Kelle S, Klein C, Chiribiri A, Vierecke J, Egnell C, Gebker R, Paetsch I, Jahnke C, Wellnhofer E, Fleck E. Prognostische Wertigkeit der Dobutamin-Stress-MRT bei 1466 Patienten.
76. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung,
Mannheim, 8.-10.4.2010.
Clinical Research in Cardiology 2010;99(Suppl 1):V671.
14. Kelle S, Klein C, Chiribiri A, Vierecke J, Egnell C, Paetsch I, Jahnke C, Wellnhofer E, Fleck E. The prognostic value of Dobutamine cardiovascular magnetic resonance in patients with known or suspected Cad.
59th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC 10), Atlanta, 14.-16.3.2010.
Journal of the American College of Cardiology 2010;58(9 Suppl A):A84.
15. Potapov E, Stepanenko A, Krabatsch T, Vierecke J, Weng Y, Pasic M, Drews T, Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Lehmkuhl HB, Hetzer R.
Gender Differences in Long-term Mechanical Circulatory Support.
76. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung,
Mannheim, 8.-10.4.2010.
Clinical Research in Cardiology 2010;99(Suppl 1):P151.

16. Potapov EV, Stepanenko A, Krabatsch T, Vierecke J, Weng Y, Pasic M, Huebler M, Drews T, Regitz-Zagrosek V, Hetzer R.
Gender differences in long-term mechanical circulatory support.
30th Anniversary Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation,
Chicago, Illinois, 21.-24.4.2010.
Journal of Heart and Lung Transplantation 2010;29(2):S40.
17. Vierecke J, Kelle S, Chiribiri A, Klein C, Egnell C, Jahnke C, Gebker R, Wellnhofer E, Fleck E. Prognostic value of dobutamine cardiovascular magnetic resonance in patients with peripheral arterial disease.
13th Annual Scientific Session of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance,
Phoenix, Arizona, 21.-24.1.2010.
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2010;12(Suppl 1):17.
18. Vierecke J, Stepanenko A, Potapov E, Krabatsch T, Hetzer R.
Successful treatment of deep sternal wound infection after permanent LVAD implantation using omental flap transposition.
39th Annual Meeting of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery,
Stuttgart, 14.-17.2.2010.
Thoracic and Cardiovascular Surgeon 2010;58(Suppl 1):S39.
19. Kelle S, Egnell C, Vierecke J, Chiribiri A, Vogel S, Nagel E, Klein C, Fleck E.
Long-term prognostic value of dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance in 1466 patients with known suspected coronary artery disease: A single-center experience.
American Heart Association Scientific Sessions 2009,
Orlando, Florida, 14.-18.11.2009.
Circulation 2009;120(18 Suppl 2):S331.
20. Hiemann NE, Zarubova P, Vierecke J, Dorbar F, Renner C, Egnell T, Bauer M, Hetzer R. In-center follow-up improves clinical course of patients following cardiac surgery.
74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung,
Mannheim, 27.-29.3.2008.

- Clinical Research in Cardiology 2008;97(Suppl 1):P243.
21. Kelle S, Egnell C, Kokocinski T, Thouet T, Vierecke J, Vogel S, Chiribiri A, Fleck E, Nagel E. Clinical use of DMSR leads to a reduction of invasive angiographies in patients with suspected CAD in combination with a low event rate.
10th Annual Meeting of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and
6th Meeting of the EURO CMR Working Group,
Rom, 2.-4.2.2007.
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2007;9(2):289-90.

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Sebastian Kelle des Deutschen Herzzentrums Berlin für die Anregung zu dieser Arbeit und seine immerwährende, freundliche Unterstützung und Motivation bei allen inhaltlichen und methodischen Fragen bedanken.

Herrn Professor Dr. med. E. Fleck und Herrn Professor Dr. med. E. Nagel danke ich außerordentlich für die Überlassung dieses interessanten Themas, die wissenschaftliche Hilfe und Betreuung dieser Arbeit.

Meinem Lebenspartner Andreas Beckert möchte ich danken für die weit reichende emotionale Unterstützung in allen Belangen des Lebens und für die große Geduld in den schwierigen Monaten des Jahres 2010 nach der Geburt unserer Tochter Anna Marie.

Meinen Freunden Christiane Renner, Sebastian Kahl, Philipp Eigenwillig und Matthias Zilske danke ich für die Durchsicht der Arbeit und Ihren kritischen Verbesserungsvorschlägen sowie für die Unterstützung bei der Formatierung. Einen großen Dank auch an Frau Benhennour.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern für ihre unermüdliche Unterstützung und die Betreuung meiner Tochter Anna Marie Vierecke. Sie ermöglichten mir nicht nur das Studium der Medizin sondern auch die Durchführung dieser Arbeit.

Erklärung

„Ich, Juliane Vierecke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die prognostische Wertigkeit der Dobutamin-Stress-Magnetresonanztomographie – eine Nachbeobachtungsstudie bei 1369 Patienten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift