

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

## HABILITATIONSSCHRIFT

### **Stellenwert der Untersuchung myokardialer Ischämiereaktionen unter pharmakologischem Stress mit der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach  
Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Rolf Gebker  
geboren am 27.06.1973 in Ahaus

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

1. Gutachter: Prof. Dr. Sven Plein (Leeds)
2. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Frey (Kiel)

Öffentlich wissenschaftlicher Vortrag: 16.04.2012

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Myokardiale Perfusionsuntersuchungen unter Adenosin .....</b>	<b>12</b>
2.1.1	Analyse von Einflussgrößen auf die semiquantitative Auswertung der CMR-Perfusion .....	12
2.1.2	Beschleunigung der CMR-Perfusion unter Adenosin durch <i>k-t</i> BLAST .....	14
2.1.3	CMR-Perfusion unter einer Feldstärke von 3.0 Tesla.....	16
<b>2.2</b>	<b>Kombinierte Analyse von Wandbewegung und Perfusion unter Dobutamin .....</b>	<b>18</b>
2.2.1	Zusätzliche Wertigkeit der Perfusionsbildgebung während der Dobutamin Stress Magnetresonanztomographie .....	18
2.2.2	Einfluss der linksventrikulären Hypertrophie und Geometrie auf die Diagnosegenauigkeit der Wandbewegungs- und Perfusionsanalyse unter Dobutamin Stress .....	19
2.2.3	DSMR-Perfusion zur Beurteilung intermediärer Koronarstenosen .....	21
2.2.4	Räumlich hoch aufgelöste CMR-Perfusion unter Dobutamin .....	22
<b>2.3</b>	<b>Prognostische Wertigkeit pharmakologischer CMR-Stressuntersuchungen .....</b>	<b>24</b>
2.3.1	Adenosin Stress Perfusion und Dobutamin Stress Wandbewegung zur Beurteilung der Prognose .....	24
<b>3</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>36</b>
<b>5</b>	<b>EIGENE ORIGINALARBEITEN, DIE BESTANDTEIL DIESER SCHRIFT SIND.....</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>39</b>

## Abkürzungen

- CMR Kardiale Magnetresonanztomographie
- bSSFP balanced Steady State Free Precession
- DE delayed enhancement
- DSMR Dobutamin Stress Magnetresonanztomographie
- EPI Echo planar imaging
- Gd-BOPTA Gadobenatdimeglumin
- GrE-EPI T1-gewichtete Turbo Gradientenecho EPI Sequenz
- KHE Koronare Herzerkrankung
- *k-t* BLAST k-Space and Time Broad-Use Linear Acquisition Speed-up Technique
- *k-t* SENSE k-space and time sensitivity encoding
- LV linker Ventrikel
- LVH linksventrikuläre Hypertrophie
- QCA quantitative Koronarangiographie
- RWT relative Wanddicke
- SENSE Sensitivity encoding
- T1-GrE T1-gewichtet Turbo Gradientenecho Sequenz

# 1 Einleitung

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) hat in den vergangenen 15 Jahren eine erhebliche Weiterentwicklung von einem reinen Forschungsinstrument hin zu einem in der Kardiologie unverzichtbaren bildgebenden Verfahren vollzogen. Die CMR ermöglicht auf einzigartige Weise eine flexible und gleichzeitig umfassende Integration verschiedener Bildgebungsmodule (cine Wandbewegung in Ruhe und unter Stress, Perfusionsanalyse, Viabilität, Gewebecharakterisierung, Flussmessungen, Koronardarstellung). Durch die dreidimensionale und strahlungsfreie Aufnahmetechnik der CMR sowie fehlende Störgrößen wie Lungenüberlagerung oder atypische Herzlagen können exakte Messungen der kardialen Funktionsgrößen mit sehr hoher Bildqualität und diagnostischer Genauigkeit bei gleichzeitig hoher Patientensicherheit erfolgen. Die klinische Bedeutung der CMR ist durch die konsequente Umsetzung evidenzbasierter Untersuchungsmethoden für Diagnose, Therapieentscheidung und Risikomanagement kontinuierlich gestiegen [9] und hat Eingang in internationale Leitlinien gefunden [10-13].

## *Einsatz der CMR bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung*

Die Beurteilung von Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (KHE) umfasst häufig einen komplexen Prozess, bei dem neben der kardialen Funktion und Morphologie pathophysiologische und prognostische Aspekte der Erkrankung integriert werden müssen. Trotz enormer Fortschritte im Bereich der nichtinvasiven Diagnostik legen neuere Daten nahe, dass Patienten mit einem positiven nichtinvasiven Test nur eine moderat höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer obstruktiven KHE haben als solche, bei denen vor einer invasiven Koronarangiographie gar kein Test durchgeführt wurde [14]. Gleichzeitig stagniert die Interventionsquote bei einem Wert zwischen 36-45%, so dass der Anteil an rein diagnostischen invasiven Herzkatheteruntersuchungen nach wie vor deutlich zu hoch erscheint [15]. Insofern stellt die Weiterentwicklung nichtinvasiver Verfahren als „Gatekeeper“ zur invasiven Koronarangiographie einen wesentlichen Bestandteil für ein verbessertes Patientenmanagement und eine optimierte Ressourcenverteilung dar.

Prinzipiell kann eine relevante KHE bildgebend durch die morphologische Darstellung der Koronarien oder die Darstellung myokardialer Ischämiereaktionen nachgewiesen oder ausgeschlossen werden. Die nichtinvasive MR-Koronarangiographie ist in diesem Zusammenhang eine vielversprechende Technik zur Evaluierung der Herzkranzgefäße. Allerdings erschweren technische Randbedingungen bei der Darstellung der kleinen und

gewundenen Koronargefäße auf der Oberfläche des sich ständig bewegenden Herzens eine robuste Bildgebung. Eine Vielzahl an speziell für die CMR entwickelten Techniken hat in den vergangenen Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Koronardarstellung geführt [16-22], so dass internationale Fachgesellschaften für den Einsatz der MR-Koronarangiographie zur Detektion von Koronaranomalien eine Klasse I Indikation und für die Beurteilung von aorto-koronaren Venenbypässen eine Klasse II Indikation dokumentiert haben [23]. Zuletzt konnten durch die Integration von höheren Feldstärken (3.0 Tesla) und einer Mehrkanalspulentechnik weitere Fortschritte im Hinblick auf die diagnostische Genauigkeit erzielt werden [24]. Ein breiter klinischer Einsatz der MR-Koronarangiographie ist aufgrund der oben genannten Limitationen bisher allerdings noch nicht möglich. Luminale Verengungen stellen jedoch vor allem bei diffusen Gefäßveränderungen ohnehin keinen guten Prädiktor für die funktionelle Relevanz epikardialer Läsionen dar [25]. Kollateralgefäße können den myokardialen Blutfluss zumindest unter Ruhebedingungen erhalten. Umgekehrt kann eine mikrovaskuläre Dysfunktion, beispielsweise bei hypertensiven Patienten, der Entstehung flussrelevanter epikardialer Stenosen vorausgehen [26]. Das gegenwärtig größte klinische Potential der CMR besteht vielmehr darin, myokardiale Ischämieereaktionen von der Perfusion über die Wandbewegung bis zum Infarkt zu charakterisieren.

#### *Myokardiale Perfusionsuntersuchungen unter Adenosin*

Die myokardiale Perfusionsbildgebung mit der CMR ist ein klinisch reizvolles Verfahren, da Veränderungen der myokardialen Durchblutung als früheste Manifestation in der Ischämiekaskade direkt mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung dargestellt werden können (siehe Abb. 1) [27].

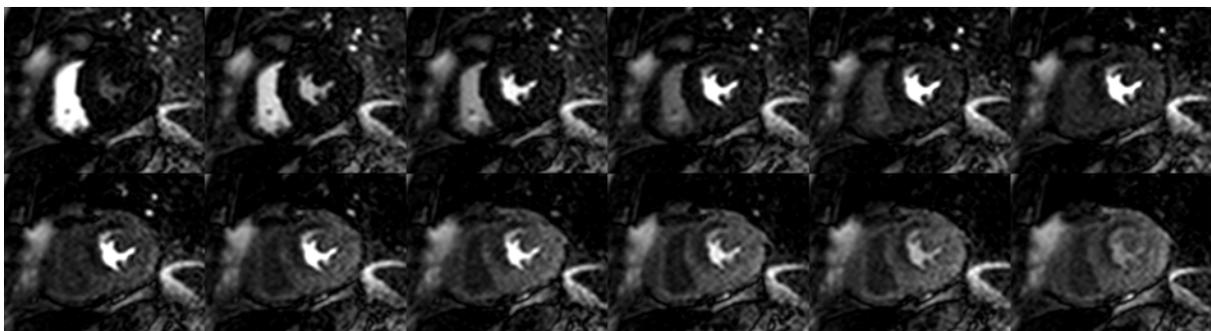


Abbildung 1: Erste Kreislaufpassage eines venös verabreichten Kontrastmittelbolus zur Darstellung der myokardialen Perfusion bei einem Patienten mit einem anterioren/anteroseptalen Perfusionsdefizit aufgrund einer proximal verschlossenen, kollateralisierten LAD. Das Perfusionsdefizit imponiert als dunkler, subendokardial betonter Bereich.

Eine maximale Vasodilatation wird zumeist unter pharmakologischer Belastung mit Adenosin induziert. Die Beurteilung des myokardialen Signalverhaltens während der ersten Kreislaufpassage eines Kontrastmittelbolus (First-Pass Perfusionsbildung) wird in der CMR als häufigste Methode zur Bestimmung des myokardialen Blutflusses angewandt [28, 29], wobei Segmente mit einem abgeschwächten Signalverhalten Areale mit einer Minderperfusion darstellen. Innerhalb der unterschiedlichen CMR Module stellt die Perfusionsbildgebung eines der technisch anspruchsvollsten Verfahren dar, da aufgrund der schnellen Bolusinjektion des Kontrastmittels vor allem eine zeitlich hoch aufgelöste Bildgebungssequenz notwendig ist, um eine visuelle oder quantitative Analyse der Passage des Kontrastmittels durch den linken Ventrikel und das Myokard zu gewährleisten (siehe Abb. 2). Gleichzeitig sollten die myokardiale Abdeckung und räumliche Auflösung hoch genug sein, damit relevante Perfusionsstörungen nicht übersehen werden. Die hohe Anzahl an unterschiedlichen Variablen, die eine Rolle bei der CMR-Perfusion spielen, hat zuletzt dazu geführt, dass nahezu jedes Zentrum mit unterschiedlichen Sequenzen und Schemata zur Kontrastmittelapplikation arbeitet.

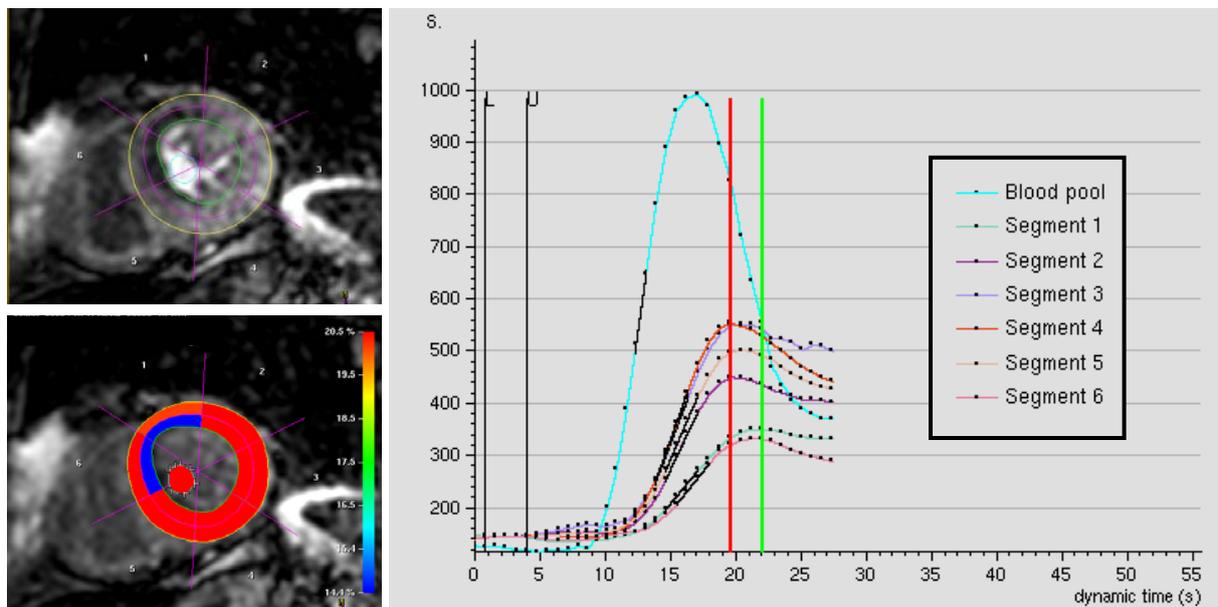


Abbildung 2: Semi-quantitative Auswertung einer Adenosin-Stress-Perfusion in der medialen Kurzsachsengeometrie (identischer Fall wie in Abb. 1). Oben links Originalbild der Perfusionsuntersuchung mit Demarkierung des Perfusionsdefizits anterior/anteroseptal. Unten links überlagerte Farbkodierung mit Darstellung der subendokardialen Betonung der Hypoperfusion. Rechts Diagramm der Signalintensitätskurven mit eindeutig abgeschwächtem Signalverhalten der zwei hypoperfundierten Segmente.

Die Anwendung der CMR-Perfusion war in der Anfangszeit technisch dadurch limitiert, dass aufgrund der langsamen Datenakquisition mit konventionellen Pulssequenzen nicht mehr als eine Schicht pro Herzschlag abgebildet werden konnte [28, 30, 31]. Die resultierende

inkomplette Abdeckung des Herzens sowie die niedrige zeitliche Auflösung haben die diagnostische Aussagekraft der Technik in früheren Studien limitiert [32]. Zur Überwindung dieser Limitationen wurden Hybridsequenzen, bestehend aus einer Kombination von sehr schnellen Gradientenecho- und Echoplanaren (EPI) Sequenzen entwickelt [33-36]. Hierdurch konnten mehrere Schichten während eines jeden Herzschlags abgebildet werden. Die hierbei zur Anwendung kommenden langen Echozüge führen jedoch häufig zu Ghosting- und Suszeptibilitätsartefakten. Gleichzeitig war das Signal-Rausch-Verhältnis der Hybridsequenzen reduziert. Die Anwendung der parallelen Bildgebung (Sensitivity Encoding, SENSE) hat neben einer deutlichen Beschleunigung der Akquisition zu einer wesentlichen Optimierung der Bildqualität in der CMR-Perfusion beigetragen [37, 38]. Eine weitere vielversprechende Möglichkeit zur Beschleunigung der Bildgebung ist der  $k-t$  Ansatz [39]. Hierbei werden Bildinformationen, die sich in einer dynamischen Serie nicht verändern, mit niedrigerer Abtastdichte dargestellt, was insbesondere im Rahmen der Perfusionsbildgebung ausgenutzt werden kann, da nur das Herz selbst eine dynamische Veränderung seines Signalverhaltens über die Zeit zeigt, während das umliegende Gewebe sich nahezu statisch verhält.

Die Methoden der parallelen Bildgebung oder der  $k-t$  Ansatz führen aufgrund der niedrigeren Abtastdichte unweigerlich zu Verlusten beim Signal-Rausch-Verhältnis. Ein weiterer Ansatz die Grenzen der CMR auszuweiten, besteht in der Anwendung höherer Magnetfeldstärken. In der klinischen Routine kam bislang meist die Standardfeldstärke von 1.5 Tesla zum Einsatz. Durch eine Erhöhung auf 3.0 Tesla verdoppelt sich das MR-Signal, was auf dem Gebiet der CMR-Perfusionsbildgebung in Kombination mit Methoden zur Beschleunigung der Bildgebung zu einem Ausgleich des inhärenten Verlustes an Signal führen könnte.

Um die dargelegten offenen Aspekte der myokardialen Perfusionsbildgebung unter Vasodilatatorenstress mit der CMR zu untersuchen, führten wir klinische Studien in Bezug auf folgende Fragestellungen durch:

- Standardisierung des Kontrastmittelapplikationsschemas und Vergleich unterschiedlicher Pulssequenzen
- Beschleunigung der Bildgebung durch Anwendung des  $k-t$  Ansatzes
- Anwendung der CMR-Perfusionsbildgebung unter 3.0 Tesla

#### *Pharmakologische Stressuntersuchungen unter Dobutamin*

Neben der Darstellung der Perfusion ist die CMR ein hervorragendes Instrument zur Beurteilung der myokardialen Wandbewegung. Aufgrund ihrer hohen Genauigkeit und

Reproduzierbarkeit gilt die CMR heute als Referenzstandard bei der Bestimmung der linksventrikulären (LV) Volumina, Masse und Funktion sowie der regionalen Wandbewegung [23, 40, 41]. Dies begründet sich durch den Einsatz von MR-Bildgebungssequenzen („balanced steady-state-free-precession“ oder bSSFP cine-Sequenz), die einen hohen nativen Kontrast zwischen hell dargestelltem Blut und relativ dunkel erscheinendem angrenzenden Myokard ermöglichen, wodurch eine exzellente räumlich und zeitlich aufgelöste Endokardererkennung gelingt. Die Bildakquisition ist standardisiert, so dass man im Vergleich zur Echokardiographie weitgehend unabhängig vom Schallfenster und den technischen Fähigkeiten des Untersuchers in Ruhe und unter pharmakologischer Belastung eine gleichbleibend hohe Qualität erreicht (siehe Abb. 3).

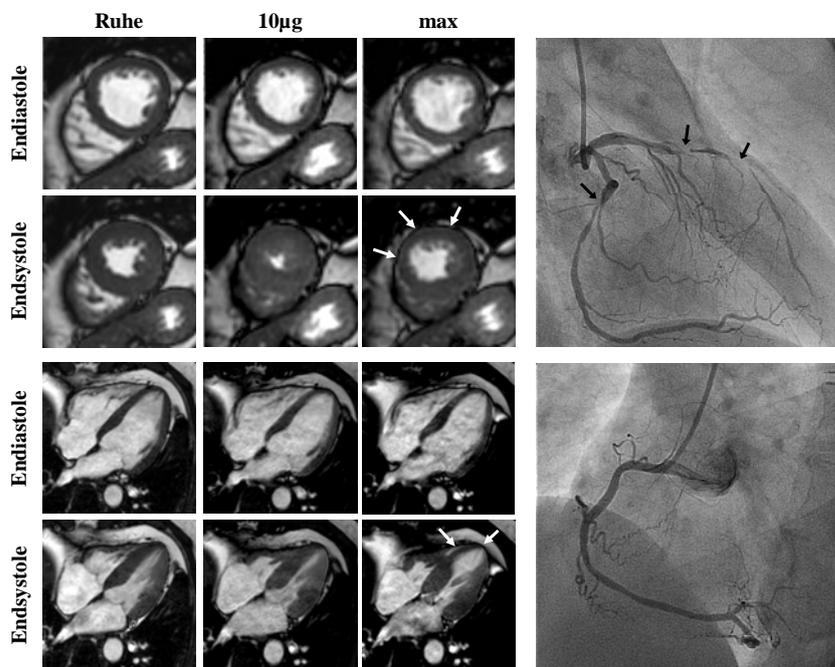


Abbildung 3: Cine-Aufnahmen (apikale Kurzachsengeometrie und Vierkammerblick) einer Dobutamin Stress Magnetresonanztomographie mit Nachweis einer belastungsinduzierbaren Wandbewegungsstörung des Apex, anterior, anteroseptal und anterolateral bei einem Patienten mit koronarer Zweigefäßerkrankung.

Die Vorarbeiten aus unserer Arbeitsgruppe haben entscheidend dazu beigetragen, die Dobutamin Stress Magnetresonanztomographie (DSMR) als robusten Test zur Erkennung einer belastungsinduzierbaren Ischämie zu etablieren [42-47]. Bei der DSMR wird analog zur Dobutamin Stressechokardiographie nach der Erfassung der Ruheaufnahmen ein Protokoll mit stufenweise steigender Dobutamindosis bis zum Erreichen der altersentsprechenden submaximalen Herzfrequenz angewandt. Auf jeder Belastungsstufe werden jeweils drei Kurzachsen- und drei Längsachsenschnitte aufgenommen und mit der Ausgangssituation verglichen. Das Auftreten einer belastungsinduzierbaren Wandbewegungsstörung ist hierbei

das Kennzeichen einer myokardialen Ischämie. Der Stresstest hat eine hohe diagnostische Genauigkeit mit hoher prozeduraler Erfolgsrate und ein gutes Sicherheitsprofil [46]. Die DSMR erreicht im Vergleich zur Dobutamin Stressechokardiographie eine höhere diagnostische Genauigkeit [42]. Zusätzlich hat die CMR das Potential mehrere funktionelle Tests in einer Untersuchung durchzuführen; z.B. durch die Kombination einer Wandbewegungsanalyse mit einer Perfusionsuntersuchung. Dieser Ansatz wurde in der CMR bisher zumeist mit zwei unterschiedlichen pharmakologischen Stressoren durchgeführt, d.h. die Wandbewegungsanalyse wurde unter Dobutamin und die Perfusionsanalyse unter Adenosin durchgeführt [45, 48]. Gleichzeitig konnten frühere Studien zeigen, dass die Anwendung eines Vasodilatators im Vergleich zu Dobutamin nicht besonders geeignet ist, um stressinduzierbare Wandbewegungsstörungen auszulösen [45]. Umgekehrt konnte in echokardiographischen und nuklearmedizinischen Untersuchungen nachgewiesen werden, dass sich unter einer Dobutaminbelastung myokardiale Perfusionsdefizite induzieren lassen [49, 50]. Aufgrund jüngster methodischer Fortschritte im Bereich der schnellen CMR-Bildgebung mit deutlich höheren Akquisitionsgeschwindigkeiten stellten wir die Hypothese auf, dass auch unter den hohen Herzfrequenzen mit Dobutamin eine Perfusionsbildgebung mit der CMR möglich ist [37, 51]. Um diese Hypothese zu untersuchen, wurden klinische Untersuchungen mit folgenden Fragestellungen und Zielen durchgeführt:

- Etablierung und klinische Evaluation einer kombinierten Analyse der myokardialen Wandbewegung und Perfusion unter Dobutamin
- Einfluss der LV Hypertrophie und Geometrie auf die Genauigkeit der Wandbewegungs- und Perfusionsanalyse unter Dobutamin
- DSMR-Perfusion zur Beurteilung intermediärer Koronarstenosen
- Räumlich hoch aufgelöste Perfusionsbildgebung unter Dobutamin

#### *Prognostische Aussagekraft pharmakologischer Stressuntersuchungen*

Neben dem reinen diagnostischen Stellenwert ist vor allem die Frage nach der prognostischen Aussagekraft einer Methode entscheidend für die Risikostratifizierung unserer Patienten. Die zur Verfügung stehende Palette an Instrumenten zur Prädiktion von kardiovaskulären Ereignissen ist groß. Auf der einen Seite des Spektrums stehen klinisch einfach zu erhebende Scoring-Systeme wie der Framingham Score [52] oder das europäische SCORE Projekt [53]. Auf der anderen Seite finden sich komplexe Bildgebungsmodalitäten wie die Computertomographie oder die CMR. Die prognostische Aussagekraft der DSMR konnte bereits in ersten kleineren Studien für Patienten mit eingeschränkter echokardiographischer

Bildqualität [54] und für die Beurteilung des präoperativen Risikos gezeigt werden [55]. Jüngere Daten zeigen, dass auch die Adenosin Stress Perfusionsanalyse eine potentiell wichtige Rolle bei der Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko für zukünftige kardiale Ereignisse spielen könnte [56]. Allerdings waren die bisherigen Studien dahingehend limitiert, dass nur spezifische Subpopulationen eingeschlossen wurden (z.B. Patienten mit akutem Brustschmerz) und häufig ein kombinierter Endpunkt aus „weichen“ und „harten“ Endpunkten festgelegt wurde (z.B. die Diagnose einer korrelierenden Myokardischämie im Rahmen eines nuklearmedizinischen Tests). Um den Stellenwert der DSMR als auch der Adenosin Stress Perfusionsanalyse zur Prognostizierung harter kardialer Endpunkte genauer beurteilen zu können, untersuchten wir eine große Patientenpopulation mit bekannter und vermuteter KHE. Darüber hinaus war es das Ziel, den inkrementellen Wert der CMR über klinische Risikofaktoren und die Ruhe-Wandbewegungsanalyse hinaus zu beurteilen.

## 2 Ergebnisse

### 2.1 Myokardiale Perfusionsuntersuchungen unter Adenosin

#### 2.1.1 Analyse von Einflussgrößen auf die semiquantitative Auswertung der CMR-Perfusion

Auf dem Gebiet der CMR-Perfusion existiert eine Vielzahl von Parametern, die Einfluss auf die Datenauswertung haben. Das Ziel unserer Studie bestand in einer Auswertung unterschiedlicher Sequenzen, Kontrastmitteldosen und –injektionsgeschwindigkeiten zur semiquantitativen Beurteilung der CMR-Perfusion. Hierzu wurden die myokardiale Signalintensität wie auch die Anstiegssteilheit der myokardialen und LV First-Pass Kurven ausgewertet.

In einer Pilotstudie wurde bei 58 konsekutiven Patienten ermittelt, welche von drei der am häufigsten verwendeten Sequenzen im Hinblick auf Bildqualität und myokardiales Signalverhalten am besten geeignet ist: eine T1-gewichtet Turbo Gradientenecho Sequenz (T1-GrE), eine T1-gewichtete Turbo Gradientenecho EPI Sequenz (GrE-EPI) oder eine balanced Steady State Free Precession Sequenz (bSSFP) in Kombination mit jeweils zwei KM-Dosen (0.025 und 0.05 mmol/kg Gadobenatdimeglumin (Gd-BOPTA, siehe Abb. 4).

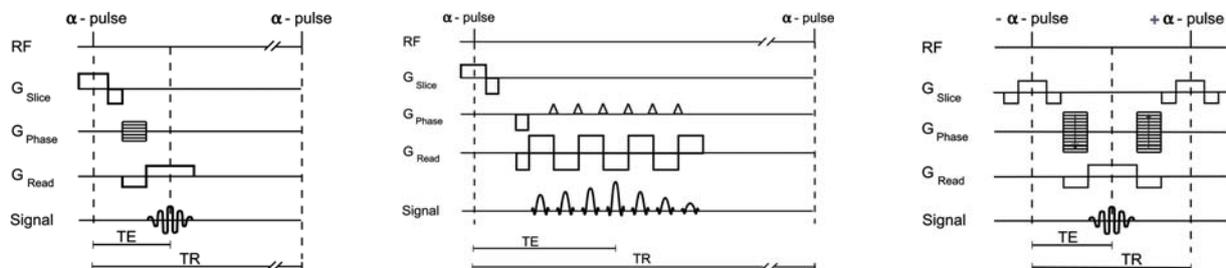


Abbildung 4: Schematische Darstellung der drei miteinander verglichenen Pulssequenzen. Links: T1-gewichtet Turbo Gradientenecho Sequenz; Mitte: T1-gewichtete Turbo Gradientenecho EPI Sequenz; rechts: balanced Steady State Free Precession Sequenz.

Die Pilotstudie zeigte eine Überlegenheit der bSSFP-Sequenz bei einer Dosis von 0.05 mmol/kg gegenüber allen anderen Sequenzen und Kontrastmitteldosen in Bezug auf die erreichte myokardiale Signalintensität. Zusätzlich ließ sich mit der bSSFP-Sequenz die beste Bildqualität erzielen (siehe Abb. 5).

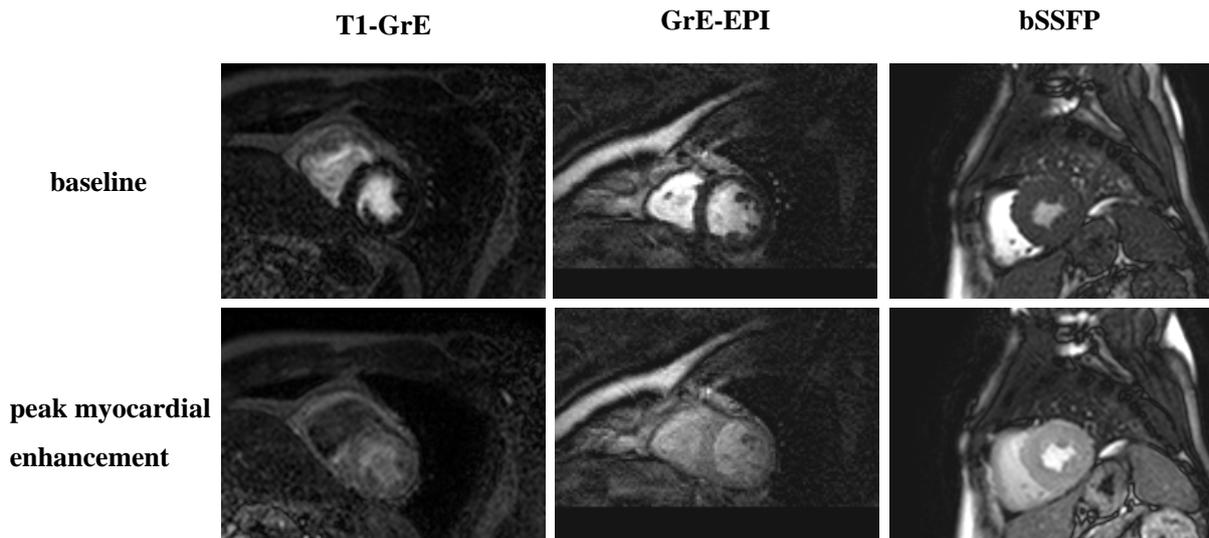


Abbildung 5: Zeigt die Unterschiede der drei Sequenzen in der Signalintensität während der maximalen myokardialen Kontrastmittelaufnahme bei einer Kontrastmitteldosis von 0.05 mmol/kg KG (Gd-BOPTA). bSSFP war mit einer überlegenen myokardialen Signalintensität und Bildqualität assoziiert.

Im Hauptteil der Studie wurde bei 24 Patienten mit der bSSFP-Sequenz aus der Pilotstudie der Einfluss von zwei Kontrastmitteldosen und vier unterschiedlichen Injektionsgeschwindigkeiten verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass ab einer Injektionsgeschwindigkeit von 2 ml/s das myokardiale Signalverhalten signifikant geringer ausfiel als unter einer Geschwindigkeit von 4 ml/s. Eine weitere Verdopplung der Injektionsgeschwindigkeit auf 8 ml/s erbrachte jedoch kein verbessertes Signalverhalten. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Steigung der LV und myokardialen Signalintensitätskurven.

Unsere Ergebnisse belegen, dass die korrekte Auswahl der Sequenz, Kontrastmitteldosis und -injektionsgeschwindigkeit wichtige Parameter zur Erzielung optimaler Ergebnisse für die CMR-Perfusionsbildgebung darstellen. Die Injektionsrate des Kontrastmittels sollte mindestens 3 ml/s betragen, um keinen nachteiligen Effekt auf das myokardiale Signalverhalten zu haben. Darüber hinaus konnte belegt werden, dass die arterielle Inputfunktion aus dem linken Ventrikel, gemessen an der Steigung der intrakavitären Signal-Zeit-Kurve, die Steigung der myokardialen Signal-Zeit-Kurve bestimmt. Folglich kann eine Korrektur für den Einfluss der arteriellen Inputfunktion durchgeführt werden, so dass Abweichungen der Signalintensitätskurven nach einer Normalisierung auf Unterschiede des myokardialen Blutflusses zurückzuführen sind.

### 2.1.2 Beschleunigung der CMR-Perfusion unter Adenosin durch $k$ - $t$ BLAST

Das Ziel dieser Studie bestand darin, die Methode  $k$ - $t$  BLAST (k-Space and Time Broad-Use Linear Acquisition Speed-up Technique) zur Beschleunigung der CMR-Datenakquisition im Kontext der Perfusionsbildgebung anzuwenden, um eine höhere zeitliche und räumliche Auflösung zu erzielen und ihre diagnostische Aussagekraft im Rahmen einer prospektiven Studie im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie zu testen.

Die  $k$ - $t$  BLAST Methode macht sich redundante Informationen innerhalb der zeitlichen Darstellung dynamischer Objekte zu Nutze. So sind während der Perfusionsdarstellung nur die Signale des Herzens einer dynamischen Veränderung ausgesetzt, wohingegen der restliche Thorax sich nahezu völlig statisch verhält. Daher kann dieser statische Teil mit deutlich weniger Datenpunkten im Vergleich zum Herzen abgebildet werden, um die dynamischen Veränderungen während der ersten Kontrastmittelpassage rekonstruieren zu können. Diese Erkenntnis erlaubt eine signifikant höhere Scaneffizienz, vorausgesetzt dass die dynamischen Veränderungen des Herzens erkannt werden können. Bei  $k$ - $t$  BLAST wird eine Beschleunigung durch eine regelmäßige Minderabtastung des sog.  $k$ -Raums während jeder Dynamik erreicht (s. Abb. 6). Der  $k$ -Raum ist die digitale Repräsentation der MRT-Rohdaten vor der Fourier-Transformation, welche zur eigentlichen Bildentstehung notwendig ist. Bei der Betrachtung des  $k$ -Raums resultiert die Anwendung von  $k$ - $t$  BLAST in einem gröberen Raster der akquirierten Daten (s. Abb. 6 c). Diese Unterabtastung von Daten führt zu Einfaltungsartefakten, wenn die Bilder direkt über die Fourier-Transformation rekonstruiert würden (s. Abb. 6 e). Zur Beseitigung dieser Artefakte werden zusätzlich niedrig aufgelöste, einfaltungsfreie Bilder aufgenommen, die die dynamischen Informationen komplett beinhalten und als Trainingsdaten bezeichnet werden (s. Abb. 6 b, d). Für Perfusionsmessungen werden die Trainingsdaten verschachtelt mit den minderabgetasteten Daten aufgenommen, um eine Rekonstruktion der ersten Passage des Kontrastmittelbolus zu ermöglichen (s. Abb. 6a).

Für die Studie wurden 43 konsekutive Patienten eingeschlossen, bei denen eine invasive Koronarangiographie geplant war. Die Hauptziele bei der Entwicklung der Perfusionssequenz waren: 1. Abdeckung von mindestens drei myokardialen Schichten entsprechend den Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften für kardiale Bildgebung; 2. Aufnahme eines kompletten Datensatzes dieser drei Schichten während jedes Herzschlages bis zu einer Herzfrequenz von 120/min; 3. Räumliche Auflösung von mindestens 2.6 x 2.6 mm zur Abgrenzung von rein subendokardialen vs. transmuralen Perfusionsdefiziten mit einem  $k$ - $t$  Beschleunigungsfaktor von 5.

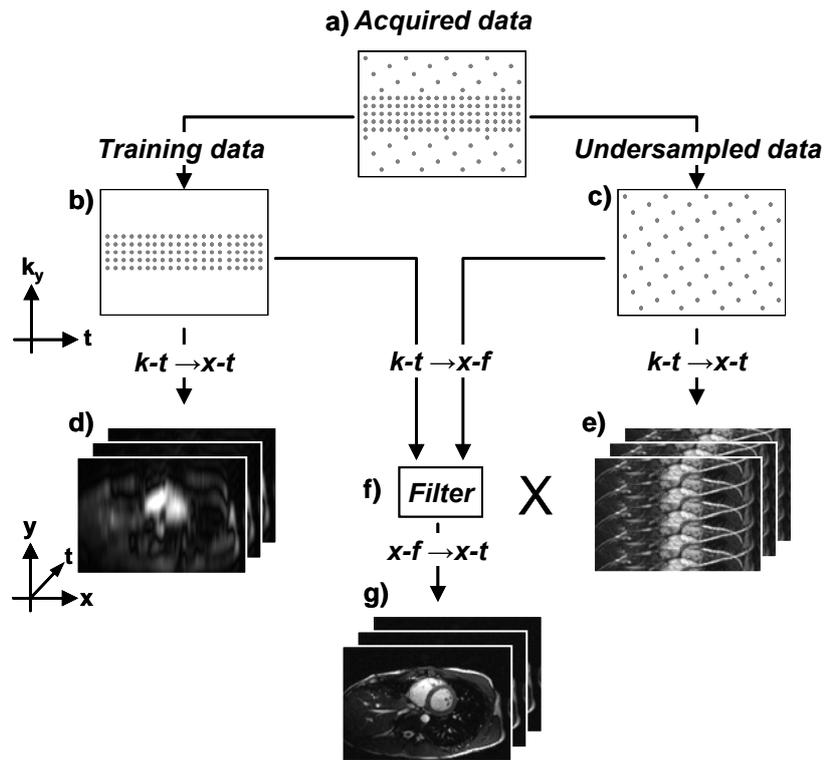


Abbildung 6: Prinzip der  $k-t$  BLAST Methode. Die Daten werden entsprechend des dargestellten Musters (a) akquiriert. Für die Rekonstruktion werden die einfaltungsfreien, niedrig aufgelösten Trainingsdaten (b, d) und die lückenhaften, eingefalteten Daten (c, e) über einen Filter (f) in räumlich und zeitlich hoch aufgelöste und einfaltungsfreie Bilder umgewandelt (g).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten, dass die Anwendung von  $k-t$  BLAST zur Beschleunigung der Datenakquisition für die CMR-Perfusion bei hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung machbar war. Die Implementierung von  $k-t$  BLAST war mit einer guten diagnostischen Genauigkeit von 83% zur Erkennung von Patienten mit einer relevanten koronaren Herzerkrankung unter Anwendung von visuellen als auch quantitativen Parametern geeignet.

### 2.1.3 CMR-Perfusion unter einer Feldstärke von 3.0 Tesla

Die Durchführung einer myokardialen Perfusionsuntersuchung mit einer höheren Feldstärke ist grundsätzlich vielversprechend, da sich aus dem höheren Signal-Rausch-Verhältnis das Potential zu einer verbesserten diagnostischen Genauigkeit ergibt. Allerdings nimmt die Stärke von Artefakten ebenfalls mit der Feldstärke zu. Dies betrifft zum einen Suszeptibilitätsartefakte, die auf Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes ( $B_0$ ) zurückzuführen sind, zum anderen Inhomogenitäten bei der Anregung ( $B_1$ ), die durch Überlagerungen von stehenden Wellen im menschlichen Körper auf Grund der bei 3.0 Tesla kurzen Wellenlänge entstehen. Nachdem 2004 am Deutschen Herzzentrum ein 3.0 Tesla Scanner installiert worden war, konnten wir nach Entwicklung einer robusten Perfusionssequenz zwischen August 2005 und Juli 2006 eine erste größere klinische Studie zur CMR-Perfusion durchführen. Hierzu schlossen wir 104 Patienten mit bekannter und vermuteter KHE ein, welche eine klinisch indizierte invasive Koronarangiographie erhielten. Ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll bestehend aus cine-Aufnahmen in Ruhe, einer Perfusionsuntersuchung unter Adenosin Stress und in Ruhe (räumliche Auflösung 2.9 x 2.9 mm) sowie einer abschließenden myokardialen Narbendarstellung wurde durchgeführt. Bei 101 (97%) Patienten konnte eine komplette CMR-Untersuchung durchgeführt werden. Eine verminderte Bildqualität führte nur bei einem Patienten zum Studienausschluss. Die diagnostische Genauigkeit der CMR-Perfusion für die Detektion der koronaren Herzerkrankung lag bei 84% (siehe Abb. 7).

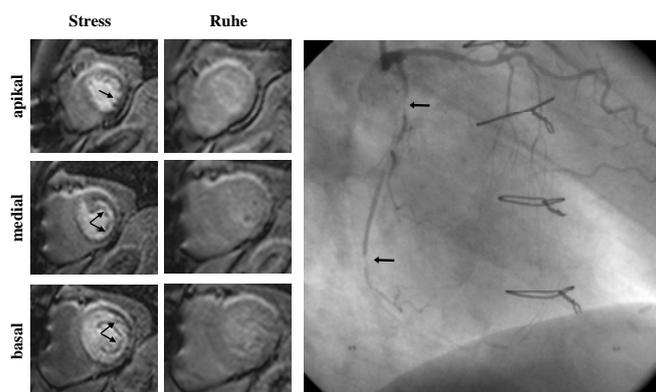


Abbildung 7: Nachweis eines ausgedehnten Perfusionsdefizits der Lateralwand bei einem Patienten mit mehrfach hochgradiger Stenose des RCA bei geschlossenem Bypass-Gefäß auf den zweiten Marginalast.

Bei insgesamt 24% aller Patienten traten subendokardiale Bildgebungsartefakte auf, die eine Unterscheidung zu wahren Perfusionsdefekten erschwerten. Technische Verbesserungen der  $B_0$ - und  $B_1$ -Homogenität neuerer MR-Geräte werden in Zukunft diese Limitierung reduzieren. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die CMR-Perfusion unter einer Feldstärke von 3.0 Tesla klinisch erfolgreich und mit guter diagnostischer Genauigkeit zur Erkennung einer relevanten KHE angewandt werden kann.

## 2.2 Kombinierte Analyse von Wandbewegung und Perfusion unter Dobutamin

### 2.2.1 Zusätzliche Wertigkeit der Perfusionsbildgebung während der Dobutamin Stress Magnetresonanztomographie

Das Ziel unserer Studie bestand darin, den diagnostischen Nutzen einer Perfusionsbildgebung zusätzlich zur Wandbewegungsanalyse während einer DSMR (DSMR-Perfusion) zu untersuchen. Von insgesamt 455 konsekutiven Patienten konnte bei 414 Patienten (91%) eine vollständige Untersuchung durchgeführt werden (siehe Abb. 8).

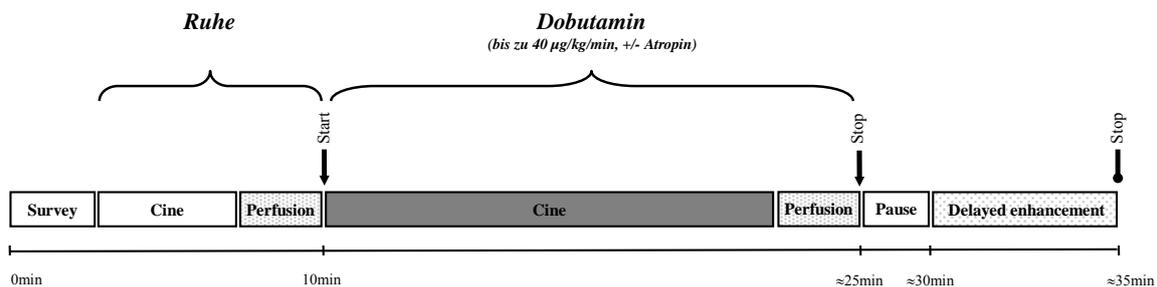


Abbildung 8: Diagramm des zeitlichen Ablaufs der kombinierten Stress MR Untersuchung (Dobutamin Stress MR Wandbewegungsanalyse, Dobutamin Stress MR Perfusionsmessung und Delayed enhancement).

Eine relevante koronare Herzerkrankung wurde anhand der konventionellen, invasiven Koronarangiographie als  $\geq 70\%$  Durchmesserreduktion einer epikardialen Koronararterie ( $> 2\text{mm}$  luminaler Diameter) definiert. Im Vergleich zur alleinigen Wandbewegungsanalyse führte die zusätzliche Perfusionsbildgebung zu einer signifikant höheren Sensitivität (85% vs. 91%,  $P=0.001$ ). Die DSMR-Perfusion war jedoch gleichzeitig mit einer reduzierten Spezifität assoziiert (82% vs. 70%,  $P=0.001$ ). Bei Patienten mit einer unauffälligen Wandbewegung unter Dobutamin führte die zusätzliche Perfusionsbildgebung in 13% zu einer korrekten Diagnose und in 11% zu einer falsch positiven Diagnose einer KHE. Subgruppenanalysen zeigten, dass im Vergleich zur alleinigen Wandbewegungsanalyse die DSMR-Perfusion bei Patienten mit einer linkventrikulären Hypertrophie, Ruhe-Wandbewegungsstörungen und einer bekannten KHE zu einer höheren Diagnosegenauigkeit führt. Weitergehende Studien zur Beurteilung des klinischen Stellenwertes der DSMR-Perfusion wurden angeschlossen.

## 2.2.2 Einfluss der linksventrikulären Hypertrophie und Geometrie auf die Diagnosegenauigkeit der Wandbewegungs- und Perfusionsanalyse unter Dobutamin Stress

Der Einfluss der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) und LV-Geometrie auf die diagnostische Genauigkeit der DSMR-Wandbewegung war bislang nicht systematisch untersucht worden. Unsere Voruntersuchungen an einem großen Patientenkollektiv hatten gezeigt, dass entsprechend der Ischämiekaskade vor allem die Sensitivität zur Detektion einer relevanten KHE von einer zusätzlichen Perfusionsbildgebung während einer DSMR (DSMR-Perfusion) profitiert. Wir postulierten nun, dass sich die diagnostische Genauigkeit bei Patienten mit einer LVH und konzentrischem Remodeling durch eine zusätzliche DSMR-Perfusion verbessert, da diese Faktoren als potentielle Ursachen für eine verminderte Genauigkeit der Dobutamin Stressechokardiographie identifiziert worden waren [57, 58].

Hierzu untersuchten wir insgesamt 187 konsekutive Patienten mit einem kombinierten DSMR-Wandbewegungs- und –Perfusionsprotokoll (s. Abb. 9). Die Patienten wurden entsprechend ihrer LV-Masse und relativen Wanddicke (RWT) als Maß ihrer Konzentrizität in vier Kategorien eingeteilt: normale Geometrie (normale Masse, normale RWT), konzentrisches Remodeling (normale Masse, erhöhte RWT), konzentrische Hypertrophie (erhöhte Masse, erhöhte RWT), exzentrische Hypertrophie (erhöhte Masse, normale RWT).

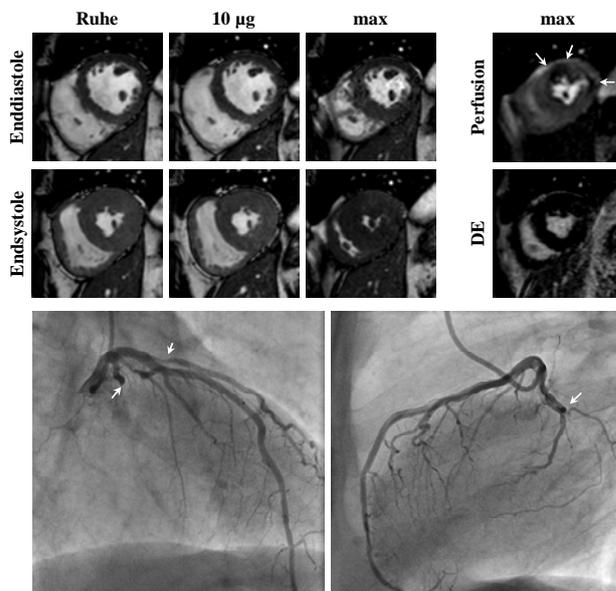


Abbildung 9: Darstellung einer kombinierten Studie mit DSMR-Wandbewegung (oben links), DSMR-Perfusion (oben rechts) und Narbendarstellung (delayed enhancement, DE, unten rechts) sowie der zugehörigen invasiven Koronarangiographie (linke Koronararterie mit Verschluss des RCX und höhergradiger Stenose des ersten Diagonalastes). Die alleinige DSMR-Wandbewegung war falsch negativ, während die DSMR-Perfusion sowohl ein richtig positives anteriores und laterales Perfusionsdefizit zeigte.

Unsere Studie zeigte, dass die alleinige Wandbewegungsanalyse unter Dobutamin bei Patienten mit konzentrischem Remodeling und konzentrischer Hypertrophie eine signifikant schlechtere Sensitivität im Vergleich zu Patienten mit normaler Geometrie und exzentrischer Hypertrophie hat. Die zusätzliche Anwendung der DSMR-Perfusion führte zu einer signifikanten Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit bei Patienten mit konzentrischem Remodeling und konzentrischer Hypertrophie. Aus pathophysiologischer Sicht lässt sich das Phänomen der reduzierten Sensitivität der Wandbewegungsanalyse dadurch erklären, dass das hypertrophierte Myokard im Vergleich zum normalen oder dilatierten Myokard eine reduzierte Wandspannung hat. Unter diesen Bedingungen ist der myokardiale Sauerstoffverbrauch reduziert, so dass häufig keine ischämisch bedingte Wandbewegungsstörung induziert wird. Zugleich sind die morphologischen Bedingungen zur Detektion einer regionalen Wandbewegungsstörung im konzentrisch hypertrophierten LV deutlich eingeschränkt, wohingegen sie für die Analyse der Perfusion nahezu ideal sind, da die Abgrenzung eines in der Regel schmalen Artefakts von einem echten Perfusionsdefizit im hypertrophierten Myokard leichter möglich ist. Auf der Grundlage dieser Studie kann die Anwendung der DSMR-Perfusion bei allen Patienten mit vermehrter LV Konzentrität empfohlen werden.

### **2.2.3 DSMR-Perfusion zur Beurteilung intermediärer Koronarstenosen**

Der Nachweis einer myokardialen Ischämie bei der DSMR ist die induzierbare Wandbewegungsstörung als Ausdruck der myokardialen Durchblutungsstörung. Als Weiterentwicklung des Stresstests wurde in den Voruntersuchungen gezeigt, dass die zusätzliche Anwendung der DSMR-Perfusion insbesondere die Sensitivität zur Erkennung der Auswirkung von Koronarstenosen verbessert. Die Datenlage zur diagnostischen Genauigkeit der DSMR-Perfusion bei unterschiedlichen Stenosegraden ist gering. Wir postulierten, dass die DSMR-Perfusion im Vergleich zur alleinigen DSMR-Wandbewegung die Sensitivität zur Erkennung von Patienten mit intermediären Koronarstenosen (50-70%) verbessert.

Wir führten ein kombiniertes Untersuchungsprotokoll bestehend aus einer DSMR-Wandbewegung und DSMR-Perfusion bei 174 konsekutiven Patienten durch. Bei allen Patienten wurde als Referenzstandard eine invasive quantitative Koronarangiographie (QCA) durchgeführt. Zur Definition eines Perfusionsdefizits waren mindestens zwei pathologische Segmente notwendig. Für Patienten mit einer Stenose >50% verbesserte die zusätzliche Perfusionsbildgebung die Sensitivität (90% vs. 79%,  $p<0.001$ ) ohne signifikante Reduktion der Spezifität (85% vs. 90%,  $p=0.13$ ) bei Verbesserung der gesamten diagnostischen Genauigkeit (88% vs. 84%,  $p=0.008$ ). Die zusätzliche Durchführung der DSMR-Perfusion verbesserte signifikant die Sensitivität bei Patienten mit intermediären Koronarstenosen (87% vs. 72%,  $p=0.03$ ), nicht jedoch bei Patienten mit hochgradigen Koronarstenosen von  $\geq 70\%$  (93% vs. 84%,  $p=0.06$ ). Bei diesen Patienten führten gehäuft falsch positive Fälle unter der DSMR-Perfusion zu einer Reduzierung der gesamten diagnostischen Genauigkeit (74% vs. 71%,  $p=0.03$ ). Die zusätzliche Durchführung einer Ruhe-Perfusion hätte aufgrund der verbesserten Differenzierung von Artefakten und echten Perfusionsdefiziten möglicherweise zu einer Verbesserung der Spezifität geführt.

Zusammenfassend erscheint die DSMR-Perfusion für Patienten von Vorteil, bei denen eine hohe Sensitivität, beispielsweise bedingt durch eine mittlere bis hohe Vortestwahrscheinlichkeit, wünschenswert ist.

## 2.2.4 Räumlich hoch aufgelöste CMR-Perfusion unter Dobutamin

In unseren Voruntersuchungen hatten wir die myokardiale Perfusion zusätzlich zur Wandbewegungsanalyse unter hoch dosiertem Dobutamin-Atropin Stress etabliert. Der Stellenwert der Methode besteht hauptsächlich in einer verbesserten Sensitivität zur Erkennung einer relevanten KHE. Allerdings ist der Anteil an falsch positiven Untersuchungen mit den bisherigen Sequenzen, die für die DSMR-Perfusion zur Anwendung kamen relativ hoch. Eine der Ursachen hierfür könnten vermehrt auftretende Dark-Rim Artefakte sein, welche im subendokardialen Bereich vorkommen und daher als vermeintlich echte Perfusionsdefizite fehlinterpretiert werden können. Die Ursache dieser Artefakte liegt zum Teil in der limitierten räumlichen Auflösung von konventionellen Perfusionssequenzen [59]. Eine Verbesserung der räumlichen Auflösung unter Anwendung von *k-t* SENSE (*k*-space and time sensitivity encoding) hatte bei der Adenosin Stress Perfusion zu einer Reduktion von Dark-Rim Artefakten geführt [60, 61]. Unsere eigenen Erfahrungen zur Beschleunigung der Perfusionsbildgebung mit *k-t* BLAST waren ebenfalls vielversprechend. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die räumliche Auflösung unter Anwendung des *k-t* Ansatzes für die DSMR-Perfusion zu optimieren (s. Abb. 10).

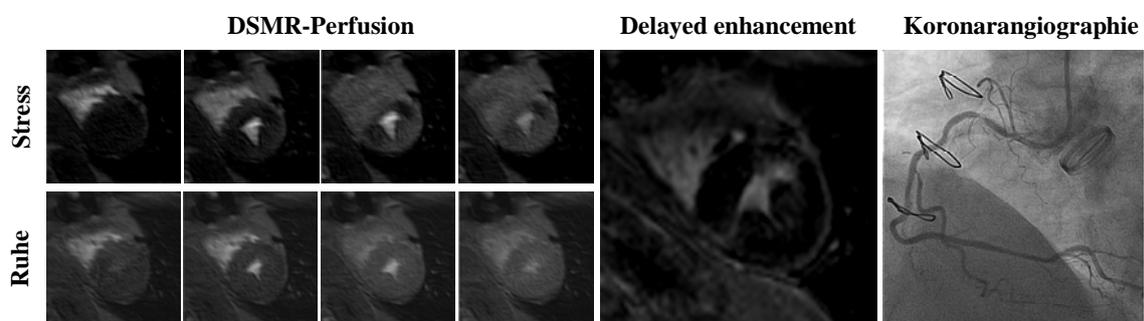


Abbildung 10: Darstellung eines belastungsinduzierbaren Perfusionsdefizits der Hinterwand unter Dobutamin bei einem Patienten mit hochgradiger RCA-Stenose. Die Narbendarstellung (delayed enhancement) zeigt einen abgelaufenen Vorderwandinfarkt mit entsprechendem Perfusionsdefizit.

In unserer Studie untersuchten wir 78 konsekutive Patienten mit einem kombinierten Protokoll aus DSMR-Wandbewegung und –Perfusion. Für die DSMR-Perfusion entwickelten wir eine Sequenz, die bei einem achtfachen *k-t* Beschleunigungsfaktor eine räumliche Auflösung von  $1.5 \times 1.5 \text{ mm}^2$  erlaubte. Die Daten zur Wandbewegung und Perfusion unter Dobutamin wurden sequentiell ausgewertet. Die invasive Koronarangiographie war der Referenzstandard, wobei 52 Patienten relevante Stenosen von  $\geq 70\%$  Durchmesser in insgesamt 86 koronaren Territorien aufwiesen. Ein Patient erreichte trotz maximaler Infusion von Dobutamin und Atropin nicht die Zielherzfrequenz. Zwei Untersuchungen (3%) zeigten

aufgrund *k-t* SENSE abhängiger Artefakte, bedingt durch eine mangelnde Atemanhaltekapazität eine nicht-diagnostische Bildqualität. Insgesamt war die Bildqualität jedoch gut. Dark-Rim Artefakte waren mit einer durchschnittlichen Breite von 1.8 mm auf ein kleines Areal im Subendokard limitiert. Die zusätzliche Durchführung der DSMR-Perfusion zur DSMR-Wandbewegung verbesserte die Sensitivität zur Detektion einer KHE (92% vs. 81%,  $p=0.03$ ) und zur korrekten Beurteilung der Ausdehnung einer KHE (85% vs. 66% der Territorien,  $p<0.001$ ). Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich Spezifität und diagnostischer Genauigkeit zwischen der DSMR-Perfusion und DSMR-Wandbewegung (83% vs. 87%,  $p=1$ , bzw. 89% vs. 83%,  $p=0.13$ ).

Zusammen mit unseren Daten zur Adenosin Perfusion mit *k-t* BLAST implizieren die Ergebnisse dieser Studie, dass der *k-t* Ansatz zur Beschleunigung der Perfusionsbildgebung auch unter Dobutamin vielversprechend ist. Zusätzlich scheint insbesondere die Spezifität der DSMR-Perfusion von der räumlich höheren Auflösung unter *k-t* SENSE zu profitieren.

## 2.3 Prognostische Wertigkeit pharmakologischer CMR-Stressuntersuchungen

### 2.3.1 Adenosin Stress Perfusion und Dobutamin Stress Wandbewegung zur Beurteilung der Prognose

In den vorangegangenen Arbeiten konnten wir die hohe diagnostische Wertigkeit der kardialen Stress MR belegen. Ein wichtiges Ziel der nichtinvasiven Ischämiediagnostik besteht auch in der zuverlässigen Beurteilung der kardialen Prognose, um eine entsprechende Risikostratifizierung anwenden zu können. Frühere Studien hatten die DSMR und Adenosin Stress MR Perfusion mit jeweils limitierten Patientenzahlen unabhängig voneinander erfolgreich zur Prognostizierung angewandt [54, 56]. In der vorliegenden Studie war es das Ziel, an einem größeren Patientenkollektiv die kombinierte Anwendung sowohl der DSMR Wandbewegungsanalyse als auch der Adenosin Stress MR Perfusion in einem Untersuchungsgang hinsichtlich des Auftretens kardialer Ereignisse zu untersuchen. Hierzu wurden 513 Patienten über einen medianen Zeitraum von 2.3 Jahren nachverfolgt. Insgesamt wurden 19 kardiale Ereignisse dokumentiert (9 kardiale Todesereignisse, 10 nicht-tödliche Myokardinfarkte). Das ereignisfreie Überleben für einen 3-Jahreszeitraum betrug 99.2% für Patienten, die sowohl eine normale Stress MR Perfusion als auch eine normale Stress MR Wandbewegung zeigten und 83.5% für solche mit pathologischer Stress MR Perfusion und pathologischer Wandbewegung (s. Abb. 11).

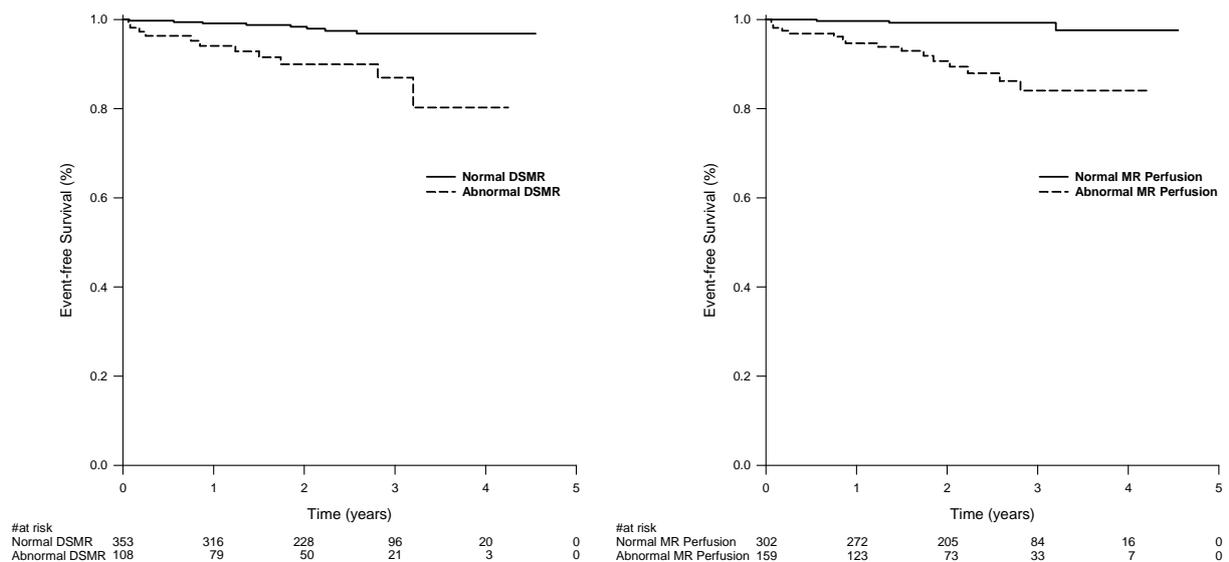


Abbildung 11: Kaplan-Meier Überlebenskurven basierend auf den Ergebnissen der DSMR Wandbewegungsanalyse und Adenosin Stress Perfusion. Die Unterschiede zwischen den Kurven sind statistisch signifikant ( $P < 0.001$ , log-rank test).

Als prädiktive Faktoren für das Auftreten kardialer Ereignisse wurden in der univariaten Analyse der Nachweis einer Myokardischämie mittels Stress MR Perfusion und Stress MR Wandbewegungsanalyse identifiziert (hazard ratio 12.51 [95%-CI, 3.64; 43.03] bzw. 5.42 [95%-CI, 2.18; 13.50]). Der Ischämienachweis mittels Stress MR erwies sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prädiktor. Die Anwendung eines schrittweisen multivariaten Modells zeigte, dass pharmakologische Stressuntersuchungen in der CMR einen zusätzlichen prognostischen Wert über das Bestehen klassischer kardialer Risikofaktoren und den Nachweis von Ruhe-Wandbewegungsstörungen hinaus haben. In der klinischen Praxis führten die Erkenntnisse dieser Studie dazu, dass bei negativem Stresstest und Beschwerdefreiheit erneute Verlaufsuntersuchungen nicht vor Ablauf von zwei Jahren notwendig sind.

### 3 Diskussion

In der klinischen Beurteilung von Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung stellt die Erfassung der Lokalisation und des funktionellen Ausmaßes einer Ischämie die Grundlage für eine rationale interventionelle oder chirurgische Revaskularisationstherapie dar [62]. In den hier zusammengefassten Arbeiten wurden pharmakologische Stressuntersuchungen in der CMR weiterentwickelt. Als wichtigste funktionelle Ansätze zur Ischämietestung wurden Perfusions- und Wandbewegungsanalysen angewandt und jeweils mit einer myokardialen Viabilitätsdiagnostik (delayed enhancement) zur Identifizierung infarzierter Myokardbezirke kombiniert. Die Publikationen eröffnen Möglichkeiten zur Standardisierung der myokardialen Perfusionsbildgebung, zeigen neue methodische Wege zur Beschleunigung der Datenakquisition und Anwendung eines 3.0 Tesla Hochfeldsystems. Darüber hinaus wurde erstmalig der Stellwert einer zusätzlichen Perfusionsmessung unter Dobutamin Stress an einem größeren Patientenkollektiv gezeigt und technisch optimiert. Die Publikationen bilden außerdem die Grundlage für eine Reihe von Anschlussarbeiten, die die klinische Anwendung der CMR erweitern und unser pathophysiologisches Verständnis über die Entstehung der myokardialen Ischämie vertiefen.

#### *Myokardiale Perfusionsuntersuchungen unter Adenosin*

Die Bestimmung der myokardialen Perfusionsreserve mit der dynamischen kontrastmittelgestützten CMR ist eine der vielversprechendsten nichtinvasiven Methoden zur Diagnostik der myokardialen Ischämie. Seit ihrer Einführung in den frühen 1990er Jahren hat sich die CMR-Perfusion bei der Erkennung einer koronaren Herzerkrankung und der Beurteilung des myokardialen Blutflusses deutlich weiterentwickelt [28, 29]. Trotz großer technischer Fortschritte existieren allerdings wichtige offene Fragestellungen. Eines der grundlegenden Probleme der Methode besteht in einer fehlenden Standardisierung einer Vielzahl potentieller Einflussgrößen auf die Bildgebung wie z.B. unterschiedlicher Pulssequenzen und Applikationsschemata von Kontrastmittel. Das Perfusionsmuster variiert in Abhängigkeit der Parameter deutlich von Patient zu Patient und ist zumeist nur über einige dynamische Bildfolgen sichtbar [63]. Die Anwendung intravaskulärer Kontrastmittel bietet grundsätzlich das Potential zur Visualisierung von Perfusionsdefiziten über einen längeren Zeitraum und könnte die Quantifizierung der Perfusionsreserve verbessern [64, 65]. Zur genaueren Definition der Rolle von intravaskulären Kontrastmitteln sind allerdings weitere Untersuchungen notwendig [66]. Weitere ungeklärte technische Aspekte der First-Pass Bildgebung betreffen den Modus der Kontrastmittelinjektion und Algorithmen zur

Datennachverarbeitung. Aufgrund der hohen Anzahl an Variablen arbeitet nahezu jedes Zentrum mit einer unterschiedlichen Kombination der beschriebenen Parameter. Bei den meisten Anwendern der Technik herrscht jedoch Konsens darüber, dass die Kombination aus einer schnellen, T1-gewichteten Sequenz während der raschen Injektion eines T1-verkürzenden extrazellulären Kontrastmittels die besten Resultate liefert. Wir konnten zeigen, dass die myokardiale Signalintensität deutlich von der Sequenz und der Kontrastmitteldosis, weniger jedoch von der Kontrastmittelinjektionsgeschwindigkeit abhängig ist. Das bessere myokardiale Signalverhalten sowohl der bSSFP- wie auch der GrE-EPI-Sequenz im Vergleich zur T1-GrE-Sequenz steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Gruppen [67]. Zur Auswertung der CMR-Perfusion existieren qualitativ-visuelle, semiquantitative und quantitative Ansätze. Während zur Quantifizierung oder Semiquantifizierung der myokardialen Signal-Zeit-Kurven in der Regel niedrige Dosen eines extrazellulären Kontrastmittels empfohlen werden, kommen für eine rein visuelle Auswertung meist höhere Dosen zum Einsatz. Für den in unserer Arbeit angewandten semiquantitativen Ansatz ist eine Linearität zwischen dem myokardialen Signal und der applizierten Kontrastmittelmenge notwendig, so dass die Kontrastmitteldosen im Vergleich zum rein visuellen Ansatz bewusst niedriger gewählt wurden [68, 69]. Ein relevanter Einfluss der Kontrastmittelinjektionsgeschwindigkeit auf das myokardiale Signal konnte erst ab einer Rate  $<3\text{ml/s}$  gefunden werden. Die verzögerte Gabe des Kontrastmittelbolus führte hierbei zu so einer ausgeprägten Dispersion, dass sich kein akzeptables myokardiales Signal aufbauen konnte. Während die Kontrastmitteldosis keinen Einfluss auf die Anstiegssteilheit der myokardialen Signalkurve hatte, wurde das myokardiale Signal signifikant von der Dosis beeinflusst, was in der Literatur bestätigt wird [70]. Als Konsequenz sollte die Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels nicht unter  $3\text{ ml/s}$  liegen.

Die CMR-Perfusion stellt per se eine technisch sehr anspruchsvolle bildgebende Methode dar, bei der neben einer hohen räumlichen Auflösung von mindestens  $3 \times 3\text{ mm}$  gleichzeitig eine hohe zeitliche Auflösung zur Abbildung von mindestens 3 Schichten während eines jeden oder jeden zweiten Herzschlags notwendig sind. Bis vor einigen Jahren war die CMR-Perfusion durch die Akquisition auf ein Bild pro Herzschlag mit konventionellen Sequenzen begrenzt. Weiterentwicklungen bei der Hardware haben zwar stärkere und vor allem schnellere Gradientensysteme hervorgebracht. Jedoch ist der weitere Ausbau auf diesem Gebiet durch physiologische Grenzwerte mit der potentiellen Gefahr einer peripheren Nervenstimulation limitiert. Eine hocheffektive Möglichkeit zur Beschleunigung besteht in der Anwendung der parallelen Bildgebung (SENSE), wobei die Sensitivitäten der

Empfangsspulen ausgenutzt werden, um nicht gemessene  $k$ -Raum-Linien zu berechnen und für die Bildrekonstruktion aufzufüllen [37, 38]. Alternativ erlaubt der so genannte  $k$ - $t$  BLAST Ansatz unter Ausnutzung der räumlich-zeitlichen Korrelation eine Reduzierung der Abtastdichte innerhalb einer Bildserie [39]. Dieses Konzept setzt dynamische CMR-Anwendungen wie z.B. Flussmessungen [71] oder cine-Wandbewegungsuntersuchungen voraus [72, 73]. Auch bei der KM-gestützten Perfusion verändert sich im Wesentlichen nur die Signalintensität des Herzens während sich beispielsweise die Brustwand nahezu unverändert darstellt. Die Grundidee der  $k$ - $t$  Bildgebung besteht darin, diese Redundanz der Datensätze auszunutzen, um Datenpunkte auf der Zeitachse auszulassen und somit die Akquisition deutlich zu beschleunigen. Die verminderte Abtastung von Daten im  $k$ -Raum führt zu Einfaltungsartefakten, wenn sie mit einer herkömmlichen Fourier-Transformation rekonstruiert werden. Um dieses Problem zu umgehen, ist ein räumlich niedrig aufgelöster und einfaltungsfreier sogenannter Trainingsdatensatz notwendig, der die Informationen zur dynamischen Komponente der Daten enthält. Im Falle der Perfusion müssen diese Trainingsdaten überlappend mit den übrigen Daten akquiriert werden, um den Kontrastmittelbolus für beide Sequenzteile konsistent abzubilden. Unsere Ergebnisse belegen erstmalig, dass der  $k$ - $t$  Ansatz auch im Bereich der Perfusionsbildgebung vielversprechend ist. Die Beschleunigung der Bildgebung wurde bei adäquat hoher räumlicher Auflösung (2.6 x 2.6 mm) in eine hohe zeitliche Auflösung investiert, so dass bis zu einer Herzfrequenz von 120/min drei Schichten pro Herzschlag abgebildet werden konnten. Frühere Studien konnten belegen, dass eine Akquisition der Daten mit jedem zweiten Herzschlag zu einer Abnahme der diagnostischen Genauigkeit führen kann [32]. Alternativ kann mit dem  $k$ - $t$  Ansatz der Schwerpunkt auf eine höhere räumliche Auflösung [60, 61] oder eine höhere myokardiale Abdeckung mit mehr Schichten bis hin zum echten 3D-Ansatz [74] gelegt werden.

Voruntersuchungen hatten gezeigt, dass die CMR-Perfusion im Vergleich zu klinisch länger etablierten Techniken wie der Myokardszintigraphie oder PET eine hohe diagnostische Genauigkeit hat. Die bisherigen Daten aus der CMR waren zumeist mit 1.5 Tesla Systemen erhoben worden, welche in der klinischen Routine am häufigsten zum Einsatz kommen. Hierunter ist das Signal-Rausch-Verhältnis relativ niedrig [35, 45, 75-77]. Zur Erkennung einer Minderperfusion ist jedoch insbesondere ein möglichst hoher Kontrastunterschied zwischen normal- und minderperfundiertem Myokard entscheidend. Die Anwendung einer Feldstärke von 3.0 Tesla ist in diesem Zusammenhang vielversprechend, da sich hierunter das Signal-Rausch-Verhältnis nahezu verdoppelt. Erste kleinere Probanden-Studien hatten gezeigt, dass es unter 3.0 Tesla zu einer signifikanten Verbesserung des myokardialen

Signalverhaltens im Vergleich zu 1.5 Tesla kommt [78]. Unsere Studie lieferte erste Ergebnisse eines unter 3.0 Tesla routinemäßig zum Einsatz kommenden Protokolls mit guter diagnostischer Genauigkeit zur Detektion einer relevanten koronaren Herzerkrankung. Obwohl die diagnostische Genauigkeit von 84% vergleichbar mit früheren Perfusionsstudien an 1.5 Tesla Systemen ist, war die Spezifität unserer Studie von 71% niedriger [35, 79]. Ursächlich hierfür könnte zum einen die Zusammensetzung unserer Patientenpopulation sein, da der Anteil an Patienten mit arteriellem Hypertonus, bekannter koronarer Herzerkrankung und abgelaufenen Myokardinfarkten hoch war, während frühere Studien diese Patientengruppen häufig ausgeschlossen haben [35, 75]. Darüber hinaus treten unter einer höheren Feldstärke mehr Bildgebungsartefakte auf, welche bei der Interpretation zu einer gehäuften Anzahl an falsch positiven Befunden führen können [80]. Unsere Ergebnisse bestätigen, dass der von Klem et al vorgeschlagene Interpretationsalgorithmus unter Anwendung der Ruhe-Perfusion und des delayed enhancements zur Differenzierung von Artefakten und echten Perfusionsdefiziten insbesondere bei höheren Feldstärken sinnvoll ist, zumal der Anteil der Artefakte in unserer Studie höher war als unter 1.5 Tesla [81].

#### *Pharmakologische Stressuntersuchungen unter Dobutamin*

Die Dobutamin Stress Magnetresonanztomographie (DSMR) ist eine Methode mit hoher diagnostischer und prognostischer Aussagekraft bei der Beurteilung von Patienten mit einer KHE [54, 82, 83]. Vorangegangene Studien unserer Arbeitsgruppe hatten dazu beigetragen, dass die DSMR als klinisch robustes Verfahren etabliert werden konnte [42, 45, 46]. Im direkten Vergleich mit der Dobutamin Stressechokardiographie konnte gezeigt werden, dass die CMR aufgrund des hohen intrinsischen Kontrasts zwischen Blut und Myokard eine überlegene diagnostische Genauigkeit hatte. Die Analyse der Wandbewegung als Ischämie marker ist jedoch mit Limitationen assoziiert, die auch bei der hohen Bildqualität der DSMR auftreten, z.B. einer relativ hohen Befundvariabilität bei einer rein qualitativen Evaluation der Wandbewegung [84]. Ein gemeinsames Kennzeichen aller Methoden zur Beurteilung der Wandbewegung im Vergleich zur Perfusionsdarstellung ist eine leicht eingeschränkte Sensitivität, da die Ischämie relativ lange aufrechterhalten werden muss, bevor sich eine kontraktile Dysfunktion manifestiert [27, 85]. Neben einem Anstieg der Kontraktilität und des Druck-Frequenz-Produktes führt Dobutamin zu einer direkten Vasodilatation der Koronargefäße [86, 87]. Das Maß an koronarer Hyperämie ist unter Dobutamin vergleichbar mit dem unter Dipyridamol [88]. Die facettenreiche Anwendbarkeit der CMR zeichnet sich dadurch aus, dass in der gleichen Untersuchung neben der cine-

Wandbewegung auch die myokardiale Perfusion dargestellt werden kann, wobei Perfusionsuntersuchungen in der Regel unter Vasodilatatorenstress durchgeführt werden [35, 76, 79]. Durch technische Fortschritte bei der schnellen Bildgebung ist es möglich geworden, dass die Perfusion auch unter den hohen Herzfrequenzen beim Dobutamin-Atropin Stress erfasst werden kann. Darüber hinaus können cine-Wandbewegung, Perfusion und Narbendarstellung in übereinstimmender Geometrie durchgeführt werden, was eine Vergleichbarkeit und Ergänzung der einzelnen Module erleichtert. Unsere Studie lieferte erstmalig Daten an einem großen Patientenkollektiv zum Stellenwert einer zusätzlichen Perfusionsmessung im Rahmen einer DSMR, wobei die Ergebnisse übereinstimmend mit dem modernen Verständnis zur koronaren Pathophysiologie sind. Übereinstimmend mit unseren Daten konnte tierexperimentell gezeigt werden, dass Perfusionsdefizite unter Dobutamin früher auftraten und ein größeres Areal betrafen als regionale Wandbewegungsstörungen [89]. Allerdings zeigten unsere Daten, dass die Vorteile einer erhöhten Sensitivität nicht immer zu einer Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit führen, da der Anteil an falsch positiven Befunden unter der DSMR-Perfusion zunahm. Die Hälfte der falsch positiven Befunde betraf Patienten mit Diabetes mellitus; mehr als drei Viertel waren Hypertoniker. Beide Risikofaktoren führen auch ohne relevante epikardiale Koronarstenosen zu einer verminderten Vasoreaktivität, die Perfusionsdefizite verursachen, aber im Sinne des Referenzstandards der invasiven Koronarangiographie als falsch positiv eingestuft werden müssen [90]. Darüber hinaus könnten CMR-spezifische Artefakte als Perfusionsdefizite fehlinterpretiert werden, deren Ursache häufig eine limitierte räumliche Auflösung ist [59]. Eine Analyse der Subgruppen dieser ersten Studie zur DSMR-Perfusion zeigte, dass insbesondere Patienten mit einer LVH von der zusätzlichen Perfusionsmessung profitieren. Aus echokardiographischen Studien ist bekannt, dass eine LVH und Ruhe-Wandbewegungsstörungen die Diagnosegenauigkeit einer Wandbewegungsanalyse reduzieren [57, 91]. In diesem Kontext zeigen unsere Arbeiten, dass trotz der überlegenen Bildqualität der CMR bei der Endokardererkennung die LV Geometrie die diagnostische Genauigkeit einschränken kann. Dies ist in erster Linie auf eine reduzierte Sensitivität bei Patienten mit einer vermehrten LV Konzentrität zurückzuführen. Für diesen Sachverhalt gibt es unterschiedliche Erklärungsansätze. Die visuelle Beurteilung der Wandbewegung während der DSMR basiert auf der systolischen Wandverdickung und endokardialen Einwärtsbewegung. Während der Infusion von Dobutamin wird insbesondere bei Patienten mit einer konzentrischen Hypertrophie eine diastolische Dysfunktion akzentuiert [92]. Eine Relaxationsstörung geht mit einer verminderten Bewegungsamplitude des Endokards einher und kann in Kombination

mit einer häufig unter Dobutamin beobachteten LV Obliteration Schwierigkeiten bei der Erkennung von belastungsinduzierbaren Wandbewegungsstörungen erklären. Aus pathophysiologischer Sicht lässt sich der Sachverhalt einer reduzierten Sensitivität der alleinigen Wandbewegungsanalyse dadurch erklären, dass das hypertrophierte Myokard im Vergleich zum normalen oder dilatierten Myokard eine reduzierte Wandspannung hat. Unter diesen Bedingungen ist der myokardiale Sauerstoffverbrauch reduziert, so dass häufig keine ischämisch bedingte Wandbewegungsstörung induziert wird [58].

Die morphologischen Voraussetzungen zur Detektion eines regionalen Perfusionsdefizits hingegen erscheinen unter den genannten Bedingungen nahezu ideal, da die Abgrenzung eines in der Regel schmalen Artefakts von einem echten Perfusionsdefizit im hypertrophierten Myokard leichter möglich ist. Tatsächlich zeigten unsere Ergebnisse, dass die Sensitivität der DSMR-Perfusion bei Patienten mit konzentrischer Hypertrophie und konzentrischem Remodeling signifikant höher war als die alleinige DSMR-Wandbewegungsanalyse. Umgekehrt belegen unsere Daten, dass Patienten mit exzentrischer Hypertrophie und somit erhöhter Wandspannung gehäuft Perfusionsdefizite ohne Vorhandensein relevanter Koronarstenosen aufweisen. Aus der Vielschichtigkeit der Anwendungsmöglichkeiten der CMR ergeben sich mitunter Protokollunsicherheiten in der klinischen Anwendung der Methode. Unter diesem Aspekt waren unsere Ergebnisse hilfreich, den Stellenwert der DSMR-Perfusion für bestimmte Patientenpopulationen genauer zu definieren. Interessanterweise konnte belegt werden, dass die LV Masse per se keinen relevanten Einfluss auf die Genauigkeit der Testverfahren hatte. Aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass eine konzentrische LVH mit dem Ausmaß der Atherosklerose assoziiert ist, so dass eine exakte Beurteilung myokardialer Ischämiereaktionen gerade in dieser Patientenpopulation klinisch wichtig erscheint [93]. Darüber hinaus zeigten Patienten mit konzentrischer versus exzentrischer Hypertrophie und jeweils unauffälliger Stressechokardiographie ein fünffach erhöhtes Risiko für zukünftige kardiale Ereignisse, was möglicherweise auf eine Unterdiagnose einer Ischämie in dieser Population hindeutet [94]. Jüngere CMR-Daten bestätigen, dass Patienten mit einer LVH und einer unauffälligen DSMR eine eingeschränkte Prognose im Vergleich zu Patienten ohne LVH haben [95]. Gemeinsam mit unseren Daten erscheint vornehmlich für diese Patienten die relativ unkomplizierte Integration einer Perfusionsstudie innerhalb eines DSMR-Protokolls vorteilhaft.

Für Patienten mit einer intermediären Koronarstenose bietet die zusätzliche DSMR-Perfusion im Vergleich zur alleinigen DSMR-Wandbewegung den Vorteil einer signifikant erhöhten Sensitivität. Unsere Daten sind im Einklang mit zuvor publizierten tierexperimentellen

Studien, in denen gezeigt wurde, dass eine leichte Zunahme des Stenosegrades mit einer messbaren Verminderung der myokardialen Perfusion einhergeht, wohingegen die myokardiale Wandverdickung über einen weiten Stenosebereich unverändert bleibt [96]. Die Anwendung anderer bildgebender Methoden erbrachte vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich einer höheren Sensitivität der Perfusionsbildgebung zur Detektion intermediärer Stenosen [97, 98]. Während echokardiographisch ermittelte Sensitivitätswerte der Wandbewegungs- und Perfusionsanalyse mit 30% und 67% angegeben wurde, zeigte sich in den CMR-Daten eine deutlich höhere Sensitivität für beide Methoden, was am ehesten auf die inhärent bessere Endokarderkennung der cine-Wandbewegung und die höhere räumliche Auflösung der Perfusionsbildgebung zurückzuführen ist. Darüber hinaus unterstreichen unsere Ergebnisse das Konzept der Ischämiekaskade, wonach induzierbare Perfusionsstörungen Veränderungen der Wandbewegung vorausgehen [27]. Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Perfusionsdefizite bereits unter niedrigen Dobutamindosen unabhängig vom Stenosegrad auftreten, wohingegen Wandbewegungsstörungen erst im hohen Dosisbereich auftraten und eine Abhängigkeit vom Schweregrad der Stenose zeigten [89]. Unsere Daten untermauern diese Ergebnisse dahingehend, dass Patienten mit intermediären Stenosen, nicht jedoch Patienten mit höhergradigen Stenosen von der DSMR-Perfusion profitieren. Die Spezifität der DSMR-Perfusion bei Patienten mit hochgradigen Stenosen war schließlich signifikant geringer als in der DSMR-Wandbewegung, was zu einer Abnahme der diagnostischen Genauigkeit führte. Möglicherweise spielen CMR-spezifische Gründe eine Rolle für diese Ergebnisse. So haben wir auf die Durchführung einer Ruhe-Perfusionsmessung verzichtet, so dass die Erkennung von sogenannten „Dark-Rim“ Artefakten, die durch die Bildgebung und nicht durch die pharmakologische Belastung induziert wurden, herabgesetzt war.

Die Mindestanforderungen an die Perfusionsbildgebung bestehen in der Abbildung von drei Schichten in Kurzachsengeometrie mit einer räumlichen Auflösung von mindestens 3 mm. Dieser Grenzwert wurde festgelegt, um eine rein subendokardiale von einer transmuralen Ischämie auch in den apikalen Bereichen des Myokards mit durchschnittlichen Wanddicken um 6 mm abgrenzen zu können. Technisch wurden in den vergangenen Jahren wichtige Fortschritte auf dem Gebiet CMR-Perfusion erzielt, welche unter anderem auf neue Methoden zur Beschleunigung der Bildgebung zurückzuführen sind [39, 99]. Zuletzt gelang es, durch die Anwendung von *k-t* SENSE die räumliche Auflösung für Stressuntersuchungen mit Adenosin deutlich zu steigern, was gleichzeitig mit einer Reduktion von Artefakten einherging, die als vermeintlich echte Perfusionsdefizite fehlinterpretiert werden können [60, 61]. Unsere Studie lieferte erstmalig Perfusionsdaten zur Machbarkeit und Wertigkeit des *k-t*

Ansatzes im Rahmen der hohen Herzfrequenzen von Dobutamin Stressuntersuchungen. Obwohl die Anwendung der *k-t* SENSE Methode zur Beschleunigung der Datenakquisition aufgrund ihrer Empfindlichkeit gegenüber atemabhängigen Artefakten generell anspruchsvoller ist, war die Bildqualität unserer Studie gut. Hierbei war entscheidend, dass die Patienten entgegen der üblichen Technik endinspiratorisch den Atem anhalten mussten, wodurch die Atemanhaltekapazität optimiert werden konnte. Es war beachtenswert, dass der in unseren vorangegangenen Studien beschriebene Zugewinn an Sensitivität erstmalig nicht von einem relevanten Verlust an Spezifität begleitet wurde. Wir führten dies auf die verbesserte räumliche Auflösung zurück, welche mit einer geringeren Ausprägung von „dark rim“ Artefakten einherging. Zwar traten sie in der Hälfte der untersuchten Fälle auf, ihr Ausmaß fiel allerdings jeweils gering aus. Die Breite der Artefakte war vergleichbar mit den Ergebnissen durch Plein et al, in deren Studie unter Vasodilatatorenstress deutlich geringere maximale Herzfrequenzen auftraten [61]. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der Einsatz der hoch aufgelösten DSMR-Perfusion die genaue Charakterisierung des Ausmaßes der KHE verbesserte. In Übereinstimmung mit anderen Studien wurde nachgewiesen, dass die DSMR-Wandbewegung 66% aller koronaren Versorgungsgebiete korrekt identifiziert, die von einer stenosierten Koronararterie versorgt wurden [47]. Dieser Wert konnte durch die zusätzliche DSMR-Perfusion signifikant auf 85% gesteigert werden, was in erster Linie auf die Abfolge der Ischämiekaskade zurückzuführen ist, wonach Perfusionsdefizite Wandbewegungsstörungen vorausgehen. Da mit Hilfe der DSMR-Perfusion mehr ischämische Gefäßterritorien erfasst werden konnten, wurden mehr Patienten als Mehrgefäßerkrankte erkannt. Ein primäres Ziel nichtinvasiver Tests ist es Patienten mit hohem Risiko zu identifizieren, bei denen eine Revaskularisation zu einer symptomatischen und prognostischen Verbesserung führt. Die klinische Relevanz konnte in szintigraphischen Studien anhand der Assoziation zwischen der Größe eines Perfusionsdefizits und der kardialen Mortalität nachgewiesen werden [100]. In diesem Zusammenhang könnte die zusätzliche DSMR-Perfusion aufgrund der genaueren Beurteilung einer Ischämie einen Beitrag zu einer besseren Risikostratifizierung leisten.

#### *Prognostische Aussagekraft pharmakologischer Stressuntersuchungen*

In klinischen Studien zur Detektion einer koronaren Herzerkrankung zeigte die CMR-Perfusion im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie, PET und SPECT sehr gute Ergebnisse [35, 45, 76, 101]. Erste Multicenterstudien konnten eine tendenzielle Überlegenheit der CMR-Perfusion im Vergleich zur SPECT nachweisen, wobei der

Hauptvorteil der CMR neben der fehlenden Strahlenbelastung in einer deutlich höheren räumlichen Auflösung liegt [77]. Wir haben erstmals den prognostischen Wert der Adenosin Stress Perfusion und der Dobutamin Stress Wandbewegungsanalyse am selben Patientenkollektiv bestimmt. Unsere Daten belegen, dass eine nachgewiesene Ischämie in der Adenosin Stress Perfusion oder in der DSMR mit einem 12- bzw. 5-fach erhöhten Risiko für ein nachfolgendes kardiales Ereignis einhergeht. Darüber hinaus stellen die Stresstests unabhängige Prädiktoren über klinische Variablen und Ruhewandbewegungsstörungen hinaus dar. Ein wichtiges Ziel von kardialen Stressuntersuchungen ist es, nicht nur Patienten mit hohem Risiko, sondern auch solche mit niedrigem Risiko zu identifizieren, um ein adäquates Therapiekonzept festzulegen. Für diesen Zweck konnten die kurz-, mittel- und langfristigen prognostischen Werte nuklearmedizinischer Untersuchungen etabliert werden. Nach einer unauffälligen Myokardszintigraphie beträgt die Ereignisrate ca. 1% pro Jahr in den ersten ein bis drei Jahren nach der Untersuchung [102, 103]. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Adenosin Stress CMR vergleichbare prognostische Werte liefert, so dass sie als alternative Methode zur Identifizierung einer Population mit niedrigem Risiko herangezogen werden könnte.

Der prädiktive Wert der CMR Wandbewegungsanalyse unter Dobutamin war vergleichbar nicht dem der Dobutamin Stressechokardiographie. Eine Vielzahl von Studien haben gezeigt, dass eine unauffällige Stressechokardiographie mit einer niedrigen Ereignisrate im Bereich zwischen 1-3% einhergeht [104]. Da wir nach einer DSMR ähnliche Raten fanden, lässt sich die Methode vergleichbar gut zur Risikostratifizierung einsetzen.

Die CMR bietet die Möglichkeit eine Perfusionsuntersuchung unter Adenosin Stress und eine Wandbewegungsanalyse unter Dobutamin Stress innerhalb eines Untersuchungsgangs durchzuführen, wodurch exzellente Voraussetzungen für eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse geschaffen werden. Hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft konnten wir zeigen, dass Daten aus der Perfusions- und Wandbewegungsanalyse gleichwertig sind. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit früheren Untersuchungen, in denen am selben Patientenkollektiv die Stressechokardiographie direkt mit der Szintigraphie verglichen wurde. Die Daten implizieren, dass die einzelnen Methoden in Bezug auf ihre Wertigkeit vergleichbar waren und dass sie grundsätzlich keinen additiven Wert zueinander besitzen [105]. Die Ergebnisse dieser Vergleichsstudien können allerdings durch die Anwendung verschiedener Methoden an unterschiedlichen Tagen beeinflusst werden. Hinzu kommt, dass die inhärenten Vor- und Nachteile der Modalitäten (z.B. limitiertes Schallfenster und Nahfeldartefakte der Echokardiographie oder diaphragmale Attenuation der Szintigraphie) die Vergleichbarkeit der

Daten einschränken. Die Anwendung der kombinierten Stressuntersuchungen in der CMR zeigte, dass eine kardiale Prognostizierung mit beiden Techniken möglich ist. Allerdings stellt die Ischämiedetektion bei Vorhandensein von Ruhewandbewegungsstörungen eine Herausforderung dar, da eine Verschlechterung der Wandbewegung schwierig ist. In diesen Fällen könnte die Anwendung einer Perfusionsstudie robustere Ergebnisse liefern. Im Vergleich zu anderen Bildgebungsmodalitäten konnten wir die „Garantiezeit“ einer unauffälligen CMR-Stressuntersuchung bei zwei Jahren festlegen. Interessanterweise zeigten Patienten, die sowohl eine unauffällige Perfusions- als auch Wandbewegungsstudie hatten, eine konstant niedrige jährliche Ereignisrate von 0.8% bis zu einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren. Als Ausblick sind Langzeitstudien notwendig, um den Rahmen der zeitlich möglichen Risikostratifizierung mittels CMR Stressuntersuchungen genauer zu definieren.

## 4 Zusammenfassung

Die CMR hat sich in den vergangenen Jahren fest in der kardiologischen Routinediagnostik etabliert. Der maßgebliche Vorteil der Methode ergibt sich aus ihrer facettenreichen, exakten und zugleich sicheren Anwendbarkeit bei vielen kardiologischen Erkrankungsbildern. Auf dem Gebiet der myokardialen Perfusionsuntersuchungen mit Vasodilatatorenstress existieren multiple Variablen, so dass nahezu jedes Zentrum mit einer anderen Kombination an Sequenzen und Injektionsschemata des Kontrastmittels arbeitet, was einen Vergleich der Daten untereinander erschwert. In einer Pilotstudie verglichen wir drei der am häufigsten eingesetzten Sequenzen, wobei eine T1-gewichtete bSSFP-Sequenz aufgrund ihres signifikant besseren myokardialen Signalverhaltens und überlegenen Bildqualität für den Hauptteil der Studie ausgewählt wurde. Hierbei untersuchten wir den Einfluss unterschiedlicher Injektionsgeschwindigkeiten und Dosen eines häufig für die CMR-Perfusion eingesetzten extrazellulären Kontrastmittels. Die Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels sollte 3 ml/s nicht unterschreiten, um optimale Ergebnisse im Hinblick auf das myokardiale Signalverhalten zu erzielen.

Eines der vielversprechendsten Konzepte zur Beschleunigung der Datenakquisition in der CMR ist der *k-t* Ansatz. In einer Studie an 40 Patienten führten wir erstmals eine prospektive Evaluation dieser Methode zur Beschleunigung der Perfusionsbildgebung durch. Wir konnten zeigen, dass der *k-t* Ansatz unter Ausnutzung redundanter Bildinformationen zu einer deutlichen Beschleunigung der Datenakquisition bei hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung führt. Die Methode erscheint sehr vielversprechend in Bezug auf die visuelle und semiquantitative Analyse der Perfusionsdaten.

Als zusätzliche Möglichkeit zur Optimierung der Bildqualität besteht die Möglichkeit der Anwendung einer höheren Feldstärke, da das MR-Signal linear mit der Feldstärke ansteigt. Zu diesem Zweck führten wir eine größere Patientenstudie durch und konnten zeigen, dass CMR-Perfusionsuntersuchungen unter 3 T eine diagnostische Genauigkeit von 84% zur Detektion relevanter Koronarstenosen haben.

Einer der entscheidenden Vorzüge der CMR ergibt sich durch die Möglichkeit, unterschiedliche funktionelle Tests wie Wandbewegungs- und Perfusionsanalyse innerhalb eines Untersuchungsgangs durchzuführen. In zwei größeren Studien konnten wir zeigen, dass die zusätzliche DSMR-Perfusion mit einer höheren Sensitivität zur Detektion der KHE assoziiert ist als die alleinige DSMR-Wandbewegungsanalyse und dass Patienten mit einer vermehrten LV-Konzentrität besonders von der zusätzlichen Perfusionsaufnahme während

der DSMR profitieren. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass die Anwendung der DSMR-Perfusion bei Patienten mit intermediären Koronarstenosen von Vorteil ist.

Als Weiterentwicklung des unter Adenosin-Stress etablierten  $k$ - $t$  Ansatzes führten wir eine Perfusionsstudie unter Dobutamin durch, wobei die räumliche Auflösung unter Anwendung eines achtfachen  $k$ - $t$  Faktors deutlich auf  $1.5 \times 1.5 \text{ mm}^2$  gesteigert werden konnte. Hierunter fanden wir eine signifikant verbesserte Sensitivität ohne relevanten Abfall der Spezifität. Zusätzlich konnte das Ausmaß der myokardialen Ischämie exakter evaluiert werden als mit der alleinigen Wandbewegungsanalyse, was insbesondere im Hinblick auf eine Risikostratifizierung von Bedeutung ist.

Wir führten erstmals einen direkten Vergleich der prognostischen Aussagekraft der Adenosin Stress Perfusion und der Dobutamin Stress Wandbewegungsanalyse in der CMR durch. Beide Untersuchungsverfahren erwiesen sich im Vergleich zu klinischen Parametern und der Ruhe-Wandbewegungsanalyse als überlegen. Patienten mit unauffälligen Ergebnissen hatten im Verlauf ein niedriges Risiko für kardiale Ereignisse, so dass die Stress CMR neben ihren diagnostischen Möglichkeiten auch exzellente Methoden zur Risikostratifizierung im Rahmen klinischer Entscheidungsprozesse anbietet.

Pharmakologische Stressuntersuchungen in der CMR stellen mittlerweile einen integrativen Bestandteil in der klinischen Beurteilung von Patienten mit einer vermuteten myokardialen Ischämie dar. Die Ergebnisse unserer Studien trugen dazu bei, die Methoden weiterzuentwickeln sowie deren diagnostischen und prognostischen Stellenwert in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung zu definieren.

## 5 Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind

1. **Gebker R**, Paetsch I, Neuss M, Schnackenburg B, Bornstedt A, Jahnke C, Gomaa O, Fleck E, Nagel E. Determinants of myocardial response in CMR perfusion imaging using Gd-BOPTA (Multihance). *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7:565-572.
2. **Gebker R**, Jahnke C, Paetsch I, Schnackenburg B, Kozerke S, Bornstedt A, Fleck E, Nagel E. MR myocardial perfusion imaging with k-space and time broad-use linear acquisition speed-up technique: feasibility study. *Radiology* 2007; 245:863-871.
3. **Gebker R**, Jahnke C, Paetsch I, Kelle S, Schnackenburg B, Fleck E, Nagel E. Diagnostic performance of myocardial perfusion MR at 3 T in patients with coronary artery disease. *Radiology* 2008; 247:57-63.
4. **Gebker R**, Jahnke C, Manka R, Hamdan A, Schnackenburg B, Fleck E, Paetsch I. Additional value of myocardial perfusion imaging during dobutamine stress magnetic resonance for the assessment of coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1:122-130.
5. **Gebker R**, Mirelis JG, Jahnke C, Hucko T, Manka R, Hamdan A, Schnackenburg B, Fleck E, Paetsch I. Influence of left ventricular hypertrophy and geometry on diagnostic accuracy of wall motion and perfusion magnetic resonance during dobutamine stress. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3:507-514.
6. **Gebker R**, Frick M, Jahnke C, Berger A, Schneeweis C, Manka R, Kelle S, Klein C, Schnackenburg B, Fleck E, Paetsch I. Value of additional myocardial perfusion imaging during dobutamine stress magnetic resonance for the assessment of intermediate coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010.
7. **Gebker R**, Jahnke C, Manka R, Frick M, Hucko T, Kozerke S, Schnackenburg B, Fleck E, Paetsch I. High spatial resolution myocardial perfusion imaging during high dose dobutamine/atropine stress magnetic resonance using k-t SENSE. *Int J Cardiol* 2011; in press.
8. Jahnke C, Nagel E, **Gebker R**, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007; 115:1769-1776.

## 6 Literaturverzeichnis

9. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2010; 121:692-705.
10. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27:1341-1381.
11. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 121:2462-2508.
12. Nagel E, Bauer W, Sechtem U, et al. Klinische Indikation für die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR). *Clin Res Cardiol Suppl* 2007; :77–96.
13. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31:2501-2555.
14. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 362:886-895.
15. van Buuren F, Horstkotte D. 24. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatherlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Kardiologe* 2009; 3:512-518.
16. Botnar RM, Stuber M, Danias PG, et al. Improved coronary artery definition with T2-weighted, free-breathing, three-dimensional coronary MRA. *Circulation* 1999; 99:3139-3148.
17. Bunce NH, Lorenz CH, Keegan J, et al. Coronary artery anomalies: assessment with free-breathing three-dimensional coronary MR angiography. *Radiology* 2003; 227:201-208.
18. Jahnke C, Paetsch I, Nehrke K, et al. Rapid and complete coronary arterial tree visualization with magnetic resonance imaging: feasibility and diagnostic performance. *Eur Heart J* 2005; 26:2313-2319.

19. Jahnke C, Paetsch I, Schnackenburg B, et al. Coronary MR angiography with steady-state free precession: individually adapted breath-hold technique versus free-breathing technique. *Radiology* 2004; 232:669-676.
20. Langerak SE, Vliegen HW, Jukema JW, et al. Value of magnetic resonance imaging for the noninvasive detection of stenosis in coronary artery bypass grafts and recipient coronary arteries. *Circulation* 2003; 107:1502-1508.
21. Sakuma H, Ichikawa Y, Chino S, et al. Detection of coronary artery stenosis with whole-heart coronary magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1946-1950.
22. Taylor AM, Thorne SA, Rubens MB, et al. Coronary artery imaging in grown up congenital heart disease: complementary role of magnetic resonance and x-ray coronary angiography. *Circulation* 2000; 101:1670-1678.
23. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 2004; 25:1940-1965.
24. Hamdan A, Asbach P, Wellnhofer E, et al. A Prospective Study for Comparison of MR and CT Imaging for the Detection of Coronary Artery Stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2011; 4:50-61.
25. Wilson RF, Marcus ML, White CW. Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75:723-732.
26. Erdogan D, Yildirim I, Ciftci O, et al. Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on coronary microvascular function. *Circulation* 2007; 115:593-599.
27. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987; 59:23C-30C.
28. Atkinson DJ, Burstein D, Edelman RR. First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology* 1990; 174:757-762.

29. Wilke N, Simm C, Zhang J, et al. Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia. *Magn Reson Med* 1993; 29:485-497.
30. Lauerma K, Virtanen KS, Sipila LM, et al. Multislice MRI in assessment of myocardial perfusion in patients with single-vessel proximal left anterior descending coronary artery disease before and after revascularization. *Circulation* 1997; 96:2859-2867.
31. Manning WJ, Atkinson DJ, Grossman W, et al. First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:959-965.
32. Thiele H, Plein S, Ridgway JP, et al. Effects of missing dynamic images on myocardial perfusion reserve index calculation: comparison between an every heartbeat and an alternate heartbeat acquisition. *J Cardiovasc Magn Reson* 2003; 5:343-352.
33. Bertschinger KM, Nanz D, Buechi M, et al. Magnetic resonance myocardial first-pass perfusion imaging: parameter optimization for signal response and cardiac coverage. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14:556-562.
34. Ibrahim T, Nekolla SG, Schreiber K, et al. Assessment of coronary flow reserve: comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:864-870.
35. Nagel E, Klein C, Paetsch I, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108:432-437.
36. Walsh EG, Doyle M, Lawson MA, et al. Multislice first-pass myocardial perfusion imaging on a conventional clinical scanner. *Magn Reson Med* 1995; 34:39-47.
37. Plein S, Radjenovic A, Ridgway JP, et al. Coronary artery disease: myocardial perfusion MR imaging with sensitivity encoding versus conventional angiography. *Radiology* 2005; 235:423-430.
38. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, et al. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med* 1999; 42:952-962.

39. Tsao J, Boesiger P, Pruessmann KP. k-t BLAST and k-t SENSE: dynamic MRI with high frame rate exploiting spatiotemporal correlations. *Magn Reson Med* 2003; 50:1031-1042.
40. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000; 21:1387-1396.
41. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002; 90:29-34.
42. 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; 99:763-770.
43. 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; 88:622-630.
44. Nagel E, Lorenz C, Baer F, et al. Stress cardiovascular magnetic resonance: consensus panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 2001; 3:267-281.
45. 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; 110:835-842.
46. 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. *Eur Heart J* 2004; 25:1230-1236.
47. Wahl A, Paetsch I, Roethemeyer S, et al. High-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular MR imaging after coronary revascularization in patients with wall motion abnormalities at rest. *Radiology* 2004; 233:210-216.

48. 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; 215:608-614.
49. Elhendy A, Sozzi FB, Valkema R, et al. Dobutamine technetium-99m tetrofosmin SPECT imaging for the diagnosis of coronary artery disease in patients with limited exercise capacity. *J Nucl Cardiol* 2000; 7:649-654.
50. Porter TR, Xie F, Silver M, et al. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:748-753.
51. Gebker R, Jahnke C, Paetsch I, et al. MR myocardial perfusion imaging with k-space and time broad-use linear acquisition speed-up technique: feasibility study. *Radiology* 2007; 245:863-871.
52. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121:293-298.
53. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601-1610.
54. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, et al. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation* 2002; 106:2328-2333.
55. Rerkpattanapipat P, Morgan TM, Neagle CM, et al. Assessment of preoperative cardiac risk with magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2002; 90:416-419.
56. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, et al. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1427-1432.
57. Smart SC, Knickelbine T, Malik F, et al. Dobutamine-atropine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in patients with left ventricular hypertrophy. Importance of chamber size and systolic wall stress. *Circulation* 2000; 101:258-263.

58. Yuda S, Khoury V, Marwick TH. Influence of wall stress and left ventricular geometry on the accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1311-1319.
59. Di Bella EV, Parker DL, Sinusas AJ. On the dark rim artifact in dynamic contrast-enhanced MRI myocardial perfusion studies. *Magn Reson Med* 2005; 54:1295-1299.
60. Manka R, Vitanis V, Boesiger P, et al. Clinical feasibility of accelerated, high spatial resolution myocardial perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:710-717.
61. Plein S, Kozerke S, Suerder D, et al. High spatial resolution myocardial perfusion cardiac magnetic resonance for the detection of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008; 29:2148-2155.
62. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003; 107:149-158.
63. Saeed M. New concepts in characterization of ischemically injured myocardium by MRI. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001; 226:367-376.
64. Jerosch-Herold M, Wilke N, Wang Y, et al. Direct comparison of an intravascular and an extracellular contrast agent for quantification of myocardial perfusion. Cardiac MRI Group. *Int J Card Imaging* 1999; 15:453-464.
65. Kroll K, Wilke N, Jerosch-Herold M, et al. Modeling regional myocardial flows from residue functions of an intravascular indicator. *Am J Physiol* 1996; 271:H1643-1655.
66. Dewey M, Kaufels N, Laule M, et al. Magnetic resonance imaging of myocardial perfusion and viability using a blood pool contrast agent. *Invest Radiol* 2004; 39:498-505.
67. Hunold P, Maderwald S, Eggebrecht H, et al. Steady-state free precession sequences in myocardial first-pass perfusion MR imaging: comparison with TurboFLASH imaging. *Eur Radiol* 2004; 14:409-416.

68. Tweedle MF, Wedeking P, Telser J, et al. Dependence of MR signal intensity on Gd tissue concentration over a broad dose range. *Magn Reson Med* 1991; 22:191-194; discussion 195-196.
69. Vallee JP, Sostman HD, MacFall JR, et al. MRI quantitative myocardial perfusion with compartmental analysis: a rest and stress study. *Magn Reson Med* 1997; 38:981-989.
70. Epstein FH, London JF, Peters DC, et al. Multislice first-pass cardiac perfusion MRI: validation in a model of myocardial infarction. *Magn Reson Med* 2002; 47:482-491.
71. Baltés C, Kozerke S, Hansen MS, et al. Accelerating cine phase-contrast flow measurements using k-t BLAST and k-t SENSE. *Magn Reson Med* 2005; 54:1430-1438.
72. Jahnke C, Paetsch I, Gebker R, et al. Accelerated 4D dobutamine stress MR imaging with k-t BLAST: feasibility and diagnostic performance. *Radiology* 2006; 241:718-728.
73. Tsao J, Kozerke S, Boesiger P, et al. Optimizing spatiotemporal sampling for k-t BLAST and k-t SENSE: application to high-resolution real-time cardiac steady-state free precession. *Magn Reson Med* 2005; 53:1372-1382.
74. Manka R, Jahnke C, Kozerke S, et al. Dynamic 3-dimensional stress cardiac magnetic resonance perfusion imaging: detection of coronary artery disease and volumetry of myocardial hypoenhancement before and after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:437-444.
75. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2000; 101:1379-1383.
76. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 2001; 103:2230-2235.
77. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed

- tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008; 29:480-489.
78. Araoz PA, Glockner JF, McGee KP, et al. 3 Tesla MR imaging provides improved contrast in first-pass myocardial perfusion imaging over a range of gadolinium doses. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7:559-564.
  79. Wolff SD, Schwitter J, Coulden R, et al. Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter dose-ranging study. *Circulation* 2004; 110:732-737.
  80. Bernstein MA, Huston J, 3rd, Ward HA. Imaging artifacts at 3.0T. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24:735-746.
  81. Klem I, Heitner JF, Shah DJ, et al. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1630-1638.
  82. 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; 100:1697-1702.
  83. 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; 115:1769-1776.
  84. 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. *Eur Heart J* 2006; 27:1459-1464.
  85. 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; 28:551-557.
  86. Bartunek J, Wijns W, Heyndrickx GR, et al. Effects of dobutamine on coronary stenosis physiology and morphology: comparison with intracoronary adenosine. *Circulation* 1999; 100:243-249.

87. Krivokapich J, Huang SC, Schelbert HR. Assessment of the effects of dobutamine on myocardial blood flow and oxidative metabolism in normal human subjects using nitrogen-13 ammonia and carbon-11 acetate. *Am J Cardiol* 1993; 71:1351-1356.
88. Tadamura E, Iida H, Matsumoto K, et al. Comparison of myocardial blood flow during dobutamine-atropine infusion with that after dipyridamole administration in normal men. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:130-136.
89. Leong-Poi H, Rim SJ, Le DE, et al. Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia: implications of single-vessel versus multivessel stenosis. *Circulation* 2002; 105:987-992.
90. Gimelli A, Schneider-Eicke J, Neglia D, et al. Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:366-373.
91. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:330-336.
92. Tanaka M, Hashimoto Y, Numano F. Decreased left ventricular contractility reserve in patients with never-treated essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27:871-875.
93. Mehta SK, Rame JE, Khera A, et al. Left ventricular hypertrophy, subclinical atherosclerosis, and inflammation. *Hypertension* 2007; 49:1385-1391.
94. Bangalore S, Yao SS, Chaudhry FA. Usefulness of stress echocardiography for risk stratification and prognosis of patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2007; 100:536-543.
95. Walsh TF, Dall'Armellina E, Chughtai H, et al. Adverse effect of increased left ventricular wall thickness on five year outcomes of patients with negative dobutamine stress. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009; 11:25.

96. Bin JP, Le DE, Jayaweera AR, et al. Direct effects of dobutamine on the coronary microcirculation: comparison with adenosine using myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:871-879.
97. Elhendy A, Geleijnse ML, Roelandt JR, et al. Dobutamine-induced hypoperfusion without transient wall motion abnormalities: less severe ischemia or less severe stress? *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:323-329.
98. Elhendy A, O'Leary EL, Xie F, et al. Comparative accuracy of real-time myocardial contrast perfusion imaging and wall motion analysis during dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:2185-2191.
99. Plein S, Ryf S, Schwitter J, et al. Dynamic contrast-enhanced myocardial perfusion MRI accelerated with k-t sense. *Magn Reson Med* 2007; 58:777-785.
100. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:535-543.
101. Lee DC, Simonetti OP, Harris KR, et al. Magnetic resonance versus radionuclide pharmacological stress perfusion imaging for flow-limiting stenoses of varying severity. *Circulation* 2004; 110:58-65.
102. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101:1465-1478.
103. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003; 108:1404-1418.
104. 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). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:954-970.

105. Olmos LI, Dakik H, Gordon R, et al. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201Tl, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98:2679-2686.

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. Eckart Fleck für die konstruktive wissenschaftliche und persönliche Förderung meiner Arbeit am Deutschen Herzzentrum Berlin.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Ingo Paetsch. Ihm als meinem langjährigen Kollegen und Mentor verdanke ich die wissenschaftliche Ausbildung und Fachkompetenz auf dem Gebiet der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. Bernhard Schnackenburg danken, der mir die technischen Grundlagen der MRT vermittelt hat und jederzeit für Fragen und Probleme weit über das übliche Maß hinaus ansprechbar war.

Ich möchte mich bei allen ärztlichen Kollegen aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin bedanken, die für ein gutes Teamwork gesorgt haben. Insbesondere danke ich Frau PD Dr. Cosima Jahnke und Herrn Dr. Robert Manka für die freundschaftliche und stets kollegiale Zusammenarbeit, die zu einer effektiven Umsetzung aller Projekte und zu einer guten Arbeitsatmosphäre entscheidend beigetragen haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Eike Nagel für seine Unterstützung zu Beginn meiner beruflichen Tätigkeit; mit seiner Begeisterungsfähigkeit und seinen lehrreichen wissenschaftlichen Anregungen hat er meine Motivation für eigene wissenschaftliche Projekte wesentlich beeinflusst.

Ich danke den medizinisch-technischen Assistenten/-innen am Deutschen Herzzentrum Berlin Gudrun Großer, Corinna Else, Janina Dentzer, Christine Löffler und Hagen Wendler für ihre große Kompetenz, tatkräftige Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Studien.

Mein ganz besonderer Dank gilt jedoch meiner Frau Mateja. Ohne ihr Verständnis und ihre Unterstützung wäre meine Arbeit nicht möglich gewesen.

## Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

.....  
Datum

.....  
Dr. med. Rolf Gebker