

4 Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomographie hat sich als bildgebendes Verfahren bei der Diagnostik kardialer Erkrankungen etabliert. Eine der wichtigsten Anwendungen besteht in der noninvasiven Diagnostik der koronaren Herzerkrankung: der entscheidende Vorteil der kardialen Magnetresonanztomographie liegt hierbei in der einzigartigen Möglichkeit sowohl die morphologische Darstellung der epikardialen Koronararterien als auch die Evaluation der funktionellen Relevanz von Koronarstenosen bei Nachweis myokardialer Ischämiereaktionen vornehmen zu können.

Ziele der vorliegenden Untersuchungen waren:

1. die Definition optimierter Kompensationstechniken der kardialen und respiratorischen Bewegung während der MR-Koronarangiographie sowie die Entwicklung eines Bildgebungsverfahrens für die kontrastverstärkte MR-Koronarangiographie unter Verwendung eines intravaskulären, gadoliniumhaltigen Kontrastmittels und dessen Evaluation in einer Phase I und Phase II Studie,
2. die Evaluation des Sicherheitsprofils, der Diagnosegenauigkeit und der Interobserver-Variabilität der Dobutamin Stress MR in grösseren Patientenpopulationen, die Charakterisierung des funktionellen Zusammenhanges zwischen induzierbaren Wandbewegungsstörungen und induzierbaren Perfusionsdefiziten bei Verwendung adrenerger oder vasodilatierender Stressagentien, die Anwendbarkeit quantitativer Parameter des Stress MR Tagging sowie die Bestimmung der prognostischen Wertigkeit von Stress MR Untersuchungen.

Wir wiesen nach, dass die Navigatortechnik der Atemanhaltetechnik bei der MR-Koronarangiographie überlegen ist (13% mehr korrekt diagnostizierte Koronarsegmente). Eine optimale kardiale Bewegungskompensation erfordert die individuelle Bestimmung der kardialen Ruhephase beim jeweiligen Patienten; wir konnten zeigen, dass die kardiale Ruhephase mittels einer automatischen Analyse der Kreuzkorrelation konsekutiver Phasenbilder zeitlich hochaufgelöster cine-Aufnahmen exakt bestimmt werden kann; die Kenntnis des Startpunktes und der Dauer dieses relativen Stillstandes des Herzens während des kardialen Zyklus ermöglicht es, die Datenakquisition für den räumlich hochaufgelösten 3-dimensionalen Datensatz der MR-Koronarangiographie auf diesen Zeitraum zu beschränken und somit ein nahezu komplettes "Einfrieren" der kardialen Bewegung zu erreichen. Als Schlussfolgerung ergibt sich, dass die derzeit optimalen Verfahren zur Bewegungskompensation die Navigatortechnik mit Echtzeit-Detektion der Zwerchfellbewegung bzw. die automatische Bestimmung der kardialen Ruhephase darstellen. Die native 3-dimensionale MR-Koronarangiographie ist bei Verwendung eines statischen

Magnetfeldes von 1.5 Tesla in der Erzeugung eines ausreichenden Signal- bzw. Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses zwischen koronararteriellem Blut und umliegendem Weichteilgewebe technisch limitiert. Die Verwendung intravaskulärer, gadoliniumhaltiger Kontrastmittel liess hier eine zusätzliche Verbesserung erwarten: wir entwickelten daher einen Bildgebungsansatz für die intravaskulär kontrastverstärkte 3-dimensionale MR-Koronarangiographie und konnten in einer Phase I Studie des Kontrastmittels B-22956 belegen, dass SNR und CNR eine deutliche Zunahme erfahren und dass dieser Effekt aufgrund der langen intravasalen Verweildauer des Kontrastmittels einen langen Bildgebungszeitraum zulässt. Zudem fand sich eine signifikante Verbesserung der Gefässkantenschärfe und MR koronarangiographischer Parameter, d.h. Zunahme der sichtbaren Gefässlänge und der Zahl sichtbarer Seitenäste.

In der anschliessenden Phase II Studie des Kontrastmittels B-22956 wiesen wir nach, dass die intravaskulär kontrastverstärkte MR-Koronarangiographie infolge der Verbesserung der Bildqualität und der MR koronarangiographischen Parameter der nativen MR-Koronarangiographie bei der Koronarstenosedetektion überlegen ist: 20% mehr Koronarsegmente konnten beurteilt werden und die Diagnosegenauigkeit nahm um >15% zu (Dosierung von B-22956: 0.075 mmol/kg).

Der in den Arbeiten zur kontrastverstärkten 3-dimensionalen MR-Koronarangiographie entwickelte Bildgebungsansatz und die Evaluation des Kontrastmitteleffektes in Phase I und II Studien legen die Grundlage für eine mögliche klinische Anwendung der intravaskulär kontrastverstärkten MR-Koronarangiographie. Es ist zu erwarten, dass in zukünftigen Anwendungen die Kombination einer kontrast- und signalverstärkenden MR-Koronarbildung mit optimalen Verfahren zur Kompensation von Atembewegung und Herzschlag weitere Vorteile bieten könnte.

Die hohe diagnostische Genauigkeit der Dobutamin Stress MR bei der Detektion der signifikanten koronaren Herzerkrankung war bislang nur für Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung ohne vorbestehende Ruhe-Wandbewegungsstörungen bzw. für Patienten mit eingeschränkter echokardiographischer Bildqualität belegt worden. Aus der Dobutamin Stressechokardiographie ist bekannt, dass die Detektion induzierbarer WBS bei Patienten mit vorbestehenden Ruhe-Wandbewegungsstörungen bzw. bei Z.n. koronaren Revaskularisationsmassnahmen limitiert ist. Wir konnten nachweisen, dass auch in dieser für die Echokardiographie schwierig zu untersuchenden Patientenpopulation die hohe Diagnosegenauigkeit der Dobutamin Stress MR bestehen bleibt: die erzielte Diagnosegenauigkeit der DSMR ist identisch mit der hohen Diagnosegenauigkeit bei Patienten mit Verdacht auf koronare Herzerkrankung und deutlich höher im Vergleich zu stressechokardiographischen Literaturdaten. Daraus ergibt sich, dass die Dobutamin Stress

MR erfolgreich in der Nachuntersuchung von Patienten mit vorbestehenden Ruhe-Wandbewegungsstörungen oder Z.n. koronarer Revaskularisationstherapie eingesetzt werden kann.

Das Sicherheitsprofil pharmakologischer Stress MR Untersuchungen ist von zentraler Bedeutung. Wir untersuchten daher die Patientensicherheit während der Dobutamin Stress MR Untersuchung bei 1000 Patienten und wiesen nach, dass bei Einhaltung der allgemeingültigen Vorsichtsmassnahmen für pharmakologische Stressuntersuchungen das Sicherheitsprofil der Dobutamin Stress MR dem der Dobutamin Stressechokardiographie identisch ist.

In der klinischen Routine werden für pharmakologische Stressuntersuchungen adrenerge (Dobutamin) oder vasodilatierende (Adenosin) Stressagentien verwendet. Wir führten einen direkten Vergleich beider Stressoren in einer kombinierten Stress MR Untersuchung durch und es liess sich nachweisen, dass die DSMR der Adenosin Stress MR beim Nachweis einer induzierbaren WBS in Gegenwart epikardialer Koronarstenosen >50% überlegen ist. Lediglich für den Nachweis epikardialer Koronarstenosen >75% fand sich eine zufrieden stellende Diagnosegenauigkeit der Adenosin Stress MR. In Rahmen dieser kombinierten Stress MR Untersuchung war auch eine dynamische Messung der myokardialen Perfusion in Ruhe und während einer Adenosingabe erfolgt und erlaubte somit den zugrunde liegenden Mechanismus der pharmakologisch induzierbaren WBS zu klären: während Segmente mit induzierbarer WBS unter Dobutamininfusion unterschiedliche Grade der Transmuralität eines begleitenden Perfusionsdefizites zeigten, traten Adenosin induzierbare WBS ausschliesslich in Segmenten mit >75%iger Transmuralität eines Perfusionsdefizites auf. Solchermassen ausgedehnte ischämische Perfusionsminderungen waren ausschliesslich mit dem Vorliegen hochgradiger Koronarstenosen (>75% Diameterreduktion) assoziiert. Daher ergab sich, dass die Adenosin Stress MR für die Detektion ischämischer WBS in Gegenwart von epikardialen Koronarstenosen mit 50-75%iger Diameterreduktion ungeeignet ist. Wir identifizierten als Ursache hierfür die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen, welche durch die beiden Stressoren abgebildet werden: Dobutamin induziert Zustände *relativer* Myokardischämie (d.h. der myokardiale Sauerstoffbedarf der adrenerg stimulierten Myozyten übersteigt das myokardiale Blut- bzw. Sauerstoffangebot), wohingegen Adenosin einen Zustand der Umverteilung ("Maldistribution") des myokardialen Blutflusses erzeugt, welcher nicht zwangsläufig zur ischämischen WBS führt. Nur im Falle einer >75%igen Transmuralität der abnormen myokardialen Blutflussverteilung tritt auch unter Stress mit einem koronaren Vasodilatator eine induzierbare WBS auf. Da gemäss der Richtlinien der AHA/ACC jedoch die Evaluation der hämodynamischen Relevanz intermediärer Koronarstenosen (50-75%) eine

entscheidende Rolle spielt, ist Dobutamin als Stressagens für die Induktion ischämischer WBS dem Adenosin der Vorzug zu geben.

In der klinischen Anwendung der Dobutamin Stress MR ist die Interobserver-Variabilität der visuellen Wandbewegungsanalyse von entscheidender Bedeutung. In einer vollständig geblindeten Evaluation der DSMR Bilddaten von 150 Patienten konnten wir nachweisen, dass 4 Befunder aus verschiedenen Institutionen eine konsistent hohe Diagnosegenauigkeit bei der Identifikation induzierbarer WBS als Ausdruck einer epikardialen Koronarstenose $\geq 50\%$ erreichten; eine fehlende Übereinstimmung bzgl. des Bestehens einer signifikanten KHE ist lediglich in jeder 7.ten Befundung zu erwarten. Zudem war die Interobserver-Variabilität deutlich geringer als für die Stress Echokardiographie mit "fundamental imaging" bzw. lag im Bereich derjenigen des "second harmonic imaging" bei vorheriger Definition einheitlicher Befundungskriterien. Demgemäss zeigten unsere Daten, dass auch für die DSMR Befundung die Festlegung einheitlicher Interpretationskriterien zu fordern ist.

Die exakte Quantifizierung der myokardialen Wandbewegung ist unter Einsatz des myokardialen MR Tagging als Bildgebungsverfahren möglich und erscheint als ein vielversprechender Ansatz zur objektiven Erfassung von Parametern des myokardialen Kontraktionsverhaltens. Wir untersuchten daher an Patienten, welcher quantitative Parameter die Detektion einer signifikanten epikardialen Koronarstenose ermöglicht und verwendeten hierzu die niedrigdosierte ($10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und die hochdosierte Dobutamininfusion (submaximale Belastung). Der diastolische Parameter "time to peak untwist" während niedrigdosierter Dobutamingabe erwies sich als am besten geeignet, um Patienten mit signifikanter KHE zu identifizieren. Derzeitige Limitationen der Technik des myokardialen Tagging sind zu sehen in der zeitaufwendigen Analyse der Bilddaten und der noch limitierten zeitlichen Auflösung der cine-MR Taggingaufnahmen. Ein weiterer Fortschritt in der noninvasiven Quantifizierung der Myokardbewegung ist von Echtzeit-Analyseverfahren (z.B. Fast HARP) zu erwarten, welche in Tierversuchen bereits erfolgreich angewendet wurden und derzeit intensiv weiterentwickelt werden. Unsere Studiendaten legen nahe, dass in zukünftigen Anwendungen des myokardialen Tagging auf die hochdosierte Dobutamingabe verzichtet werden kann, was unter Sicherheitsaspekten der Dobutamin Stress MR von weiterem Vorteil wäre.

In zahlreichen Studien konnte der hohe diagnostische Aussagewert der Stress MR Untersuchungen nachgewiesen werden, die prognostische Wertigkeit der Stress MR wurde bislang jedoch lediglich in limitierten Patientenpopulationen untersucht. Eine wichtige Zielsetzung aller Routineverfahren zum nichtinvasiven Nachweis von myokardialer Ischämie ist nicht allein die Identifikation der Hochrisiko-Patienten, sondern auch derjenigen Patienten mit niedriger Wahrscheinlichkeit für ein kardiales Ereignis. In unserer Studie konnten wir

erstmals in direktem Vergleich der Adenosin Stress MR Perfusion und der Dobutamin Stress MR Wandbewegungsanalyse die prognostische Wertigkeit der beiden Verfahren nachweisen. Es zeigte sich die Überlegenheit beider Stress MR Untersuchungsverfahren gegenüber klinischen Parametern und der Ruhe-Wandbewegungsanalyse. Die Ergebnisse einer Stress MR Untersuchung erlauben somit nicht nur den Nachweis einer obstruierenden koronaren Herzerkrankung, sondern führen auch zur Identifizierung der Patientengruppe mit sehr niedrigem Risiko für kardiale Ereignisse und stellen somit eine valide Grundlage für die Risikostratifizierung im Rahmen des klinischen Entscheidungsprozesses dar.

Pharmakologische Stress MR Untersuchungen sind somit als integrativer Bestandteil der klinischen Evaluation von Patienten mit Verdacht auf das Bestehen einer myokardialen Ischämie zu sehen und werden gemäss der aktuellen Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie als Klasse II Indikationen eingestuft (Dobutamin Stress MR Wandbewegungsanalyse und dynamische, kontrastverstärkte Adenosin Stress MR Perfusion). Die vorgestellten Studien trugen dazu bei, diesen Stellenwert sowie die Anwendbarkeit, Indikationsstellung und Analyse der Stress MR in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung zu definieren.