

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Th. Bley

**Absolutquantifizierung der myokardialen Perfusion
mit hochauflösender MRT bei 3 Tesla**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Kilian Fuchs
aus Würzburg

Würzburg, Februar 2014



Referent: Prof. Dr. rer. nat. H. Köstler

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. M. Laßmann

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2014

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Grundlagen.....	8
2.1	Historische Entwicklung der MRT	8
2.2	Physikalische und technische Grundlagen	9
2.2.1	Das MR-System	9
2.2.2	Das MR-Signal.....	10
2.2.3	Das MR-Bild	13
2.3	MRT des Herzens.....	14
2.4	Quantitative First-Pass-Perfusionsmessung.....	15
2.5	MR-Kontrastmittel	19
2.6	TrueFISP-Sequenz.....	21
2.7	MR-Bildgebung bei 3 T	22
3	Material und Methoden.....	25
3.1	Bildakquisition	25
3.1.1	Untersuchungsprotokoll.....	25
3.1.2	Studienteilnehmer.....	25
3.1.3	Untersuchungsablauf der First-Pass-Perfusionsmessung	26
3.2	Datenanalyse.....	27
4	Ergebnisse	32
5	Diskussion.....	38
5.1	Erörterung der angewendeten Methoden.....	38
5.2	Ergebnisse und deren Einordnung in die bestehende Datenlage.....	44
5.3	Potential der höheren Feldstärke	48
5.4	CNR-Gewinn bei 3 T.....	51
5.5	Klinische Relevanz der quantitativen MR-Perfusions-bildgebung bei 3 T.....	53
6	Zusammenfassung.....	57
	Abkürzungen und Begriffserläuterungen.....	59
	Literaturverzeichnis.....	63
	Danksagung	79
	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1 Einleitung

In den Industrienationen stellen die Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere die Koronare Herzkrankheit (KHK), die häufigste Todesursache im Erwachsenenalter dar. Laut Statistischem Bundesamt erlag in Deutschland 2009 beinahe jeder Zweite einer Erkrankung des Kreislaufsystems (41,7%), darunter am häufigsten der ischämischen Herzkrankheit (135413 Todesfälle) (1). Damit übertrafen diese deutlich die Sterbefallzahlen verursacht durch Neoplasien oder Erkrankungen des Atmungssystems.

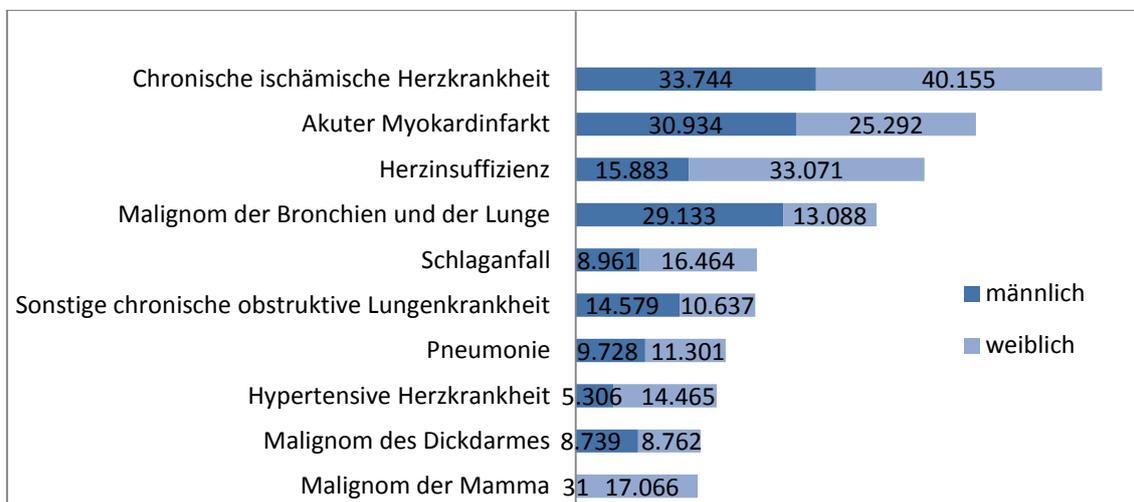


Diagramm 1 (1): Häufigste Todesursachen 2009, nach Statistischem Bundesamt.

Die immense volkswirtschaftliche Bedeutung der KHK wird deutlich, wenn man die aktuelle Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2008 betrachtet. Die Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems verursachten mit ca. 36,9 Milliarden Euro die höchsten direkten Krankheitskosten. Dies entspricht 14,5% der gesamten Krankheitskosten. Auf die ischämische Herzkrankheit entfielen davon ungefähr 6,2 Milliarden Euro. (2)

Ursächlich für die KHK ist eine Verengung oder ein Verschluss der Herzkranzarterien durch Arteriosklerose, woraus eine Mangeldurchblutung des nachgeschalteten Myokardabschnittes resultiert. Das dadurch entstehende Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel äußert sich klinisch meist als stabile

Angina pectoris (AP; Brustenge), die durch bestimmte Auslösemechanismen wie körperliche oder emotionale Belastung provoziert wird. Akut auftretende Gefäßverschlüsse (Myokardinfarkt) oder hochgradige Verengungen im Sinne einer instabilen AP werden als akutes Koronarsyndrom zusammengefasst und sind unmittelbar lebensbedrohlich (3).

Zur Basisdiagnostik der stabilen KHK gehört neben einer ausführlichen Anamnese und der klinischen Untersuchung das Ruhe-EKG mit 12-Kanal-Ableitung. Laboruntersuchungen stehen weniger im Vordergrund, können aber Risikofaktoren identifizieren. Das weitere differenzierte Vorgehen ist stark von der Versorgungsebene und der ermittelten Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer chronischen KHK abhängig und genau in der aktuellen „Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische KHK“ festgelegt (4). Das Standardverfahren zum Nachweis einer induzierbaren Ischämie stellt bei einem Großteil der Patienten mit Verdacht auf stabile AP das Belastungs-EKG dar. Allerdings ist dies nur bei einer ausreichenden Belastbarkeit des Patienten und einer guten Beurteilbarkeit des Ruhe-EKG sinnvoll durchführbar. Andernfalls muss auf ein nichtinvasives bildgebendes Verfahren zurückgegriffen werden. Auf Grund der höheren Sensitivität und Spezifität dieser im Vergleich zur Ergometrie (Tabelle 1) werden sie in spezialisierten Zentren mittlerweile auch primär eingesetzt (5).

	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
Belastungs-EKG	68	77
Stress-Echokardiographie	76	88
SPECT	88	77
PET	92	90
Stress-Cine-MRT	83	86
Stress-Perfusions-MRT	91	81

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität verschiedener nichtinvasiver Verfahren zur Primärdiagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen einer KHK (6-10).

Grundsätzlich kann man zwei verschiedene Herangehensweisen in der KHK-Diagnostik unterscheiden. Entweder kann ein direkter morphologischer Stenosenachweis durch Visualisierung der Herzkranzarterien angestrebt werden oder man versucht funktionelle Veränderungen des Myokards, wie Wandbewegungsstörungen oder Perfusionsdefizite darzustellen, die durch eine verminderte koronare Flussreserve hervorgerufen werden. Den Goldstandard zur Detektion einer Koronargefäßläsion stellt nach wie vor die invasive Koronarangiographie dar. Sie liefert genaue anatomische Informationen, sodass vorliegende Stenosen erkannt werden können. Gleichzeitig ermöglicht sie es therapeutische Optionen, wie die Durchführbarkeit von Revaskularisationsmaßnahmen, zu eruieren sowie prognostische Aussagen zu treffen (6). Es zeigt sich allerdings, dass nicht einmal jede zweite Herzkatheteruntersuchung eine interventionelle oder operative Revaskularisierung nach sich zieht (11). Da die Notwendigkeit zur invasiven Koronarangiographie nur im Falle einer Revaskularisierung besteht, wäre für die anderen Untersuchungen ein kostengünstigeres und nichtinvasives Untersuchungsverfahren anzustreben. Nach der Basisdiagnostik stehen zur nichtinvasiven Abklärung eines Verdachts auf KHK verschiedene Methoden zur Verfügung: Neben der Stressechokardiographie spielen vor allem nuklearmedizinische Verfahren, wie die „Single Photon Emission Computed Tomography“ (SPECT) oder die „Positronen Emissions Tomographie“ (PET) eine Rolle. In den letzten Jahren sind Entwicklungen im Bereich der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) Gegenstand intensiver Forschung gewesen und gewinnen für die KHK-Diagnostik zunehmend an Bedeutung (12). Hierbei sind vor allem die CT-Koronarkalkmessung und die CT-Koronarangiographie, sowie das Stress-Cine-MRT und die Stress-Perfusions-MRT zu nennen (13).

Gerade die kardiale Magnetresonanzbildgebung (CMR) weckt große Erwartungen, auf Grund von zahlreichen Vorteilen gegenüber den bisherigen Methoden. Im Gegensatz zu nuklearmedizinischen und röntgenologischen Anwendungen wird der Patient bei MR-Untersuchungen keiner ionisierenden Strahlung ausgesetzt. Ohne bisher beobachtete negative Langzeiteffekte ist sie als sehr sicheres Verfahren zu betrachten (14, 15), was vor allem im Falle häufiger Verlaufs- oder Therapiekontrollen von Bedeutung ist.

Bei Nicht-Stressuntersuchungen sind nur wenige Kontraindikationen, wie gewisse medizinische ferromagnetische Implantate (z.B. Schrittmacher) und schwere Nierenerkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit bei Kontrastmittelapplikation, zu nennen (15-17). Ausschlaggebend für die Überlegenheit der CMR-Untersuchung gegenüber anderen bildgebenden Verfahren sind die hohe Bildqualität sowie eine sehr gute räumliche und zeitliche Auflösung. Im Vergleich zur Echokardiographie ist die MR-Bildgebung unabhängig von limitierenden Schallfenstern und auch die in SPECT-Untersuchungen häufig auftretenden Attenuationsartefakte spielen keine Rolle (18). Es wurde gezeigt, dass die CMR systematisch subendokardiale Infarkte nachweist, die der SPECT entgehen, obwohl die Diagnoserate von SPECT und MRT für transmurale Infarkte vergleichbar ist (19). Dies lässt sich auf die höhere räumliche Auflösung der MR-Bildgebung zurückführen und ist insofern bedeutungsvoll, da subendokardiale Perfusionsdefekte eine Ischämie in einem sehr frühen Stadium anzeigen können (20). Ein weiterer Vorteil ist, dass bei der CMR vielfältige Untersuchungsmodalitäten kombiniert und somit ohne jegliche Strahlenbelastung und unter Vermeidung multipler Bildgebung verschiedene Informationen gewonnen werden können. So ist beispielsweise eine kombinierte Erfassung der myokardialen Perfusion, des koronaren Flusses und der ventrikulären Funktion möglich (21). Bei den breiten Anwendungsmöglichkeiten der kardialen MR-Bildgebung stehen für die Diagnostik der KHK pharmakologische Belastungsuntersuchungen, Anwendungen zur Myokardtexturcharakterisierung und Vitalitätsdiagnostik sowie Verfahren zur funktionellen und morphologischen Beurteilung von Koronaranomalien zur Verfügung (18). Klassischerweise werden für die Ischämiediagnostik die myokardiale Wandbewegungsanalyse beziehungsweise die myokardiale Perfusionsmessung eingesetzt. Dabei werden Aufnahmen in Ruhe und unter pharmakologischem Stress verglichen, um induzierbare Ischämien in Form von neu aufgetretenen Wandbewegungsstörungen oder regionaler Minderperfusion nachzuweisen. Wie Metaanalysedaten zeigen, ist die diagnostische Performance beider Methoden mit einer Sensitivität/Spezifität von 83%/86% für die Wandbewegungsanalyse und 91%/81% für die Perfusionsbildgebung konsistent hoch (9). Darüber hinaus liefern beide Verfahren wertvolle Informationen für die prognostische Abschätzung und Identifi-

kation von Hochrisikopatienten für späteren kardialen Tod oder nichtfatalen Herzinfarkt (22). Im Gegensatz zur Koronarangiographie, die lediglich die Morphologie der Stenose darstellt, wird die entscheidende funktionelle Relevanz einer myokardialen Ischämie erfasst. Zusätzlich erlaubt die Perfusionsanalyse eine Einschätzung der Kollateralisation (23).

Kommt es im Myokard zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf, treten eine Reihe von pathophysiologischen Ereignissen auf, die als „ischämische Kaskade“ beschrieben wurden (24, 25). Dem Perfusionsdefizit und damit dem verminderten Sauerstoffangebot folgen ventrikuläre Dysfunktion, EKG-Auffälligkeiten und erst dann eventuelle pektanginöse Beschwerden. Demnach sind Perfusionsdefekte früher zu erwarten als Wandbewegungsstörungen (26). Beim Nachweis einer koronaren Herzerkrankung konnte für die Perfusionsanalyse eine gesteigerte Aussagekraft im Vergleich zur Erfassung von Wandbewegungsstörungen nachgewiesen werden (27). Die MR-Perfusionsanalyse kann entweder zur Ischämiediagnostik in Form einer Analyse der First-Pass-Kinetik eines Kontrastmittels (KM) oder zur Erkennung von Myokardnekrosen beziehungsweise von überlebensfähigem Myokard mittels Beurteilung der Kontrastmittelverteilung in der späten Phase eingesetzt werden (26).

Das Prinzip der First-Pass-Perfusionsmessung ist es, die Passage eines antekubital i.v. applizierten KM-Bolus durch die Herzkammern und das Myokard zu erfassen, wobei eine reduzierte Kontrastverstärkung auf eine Hypoperfusion hinweist. Der Vergleich von Messungen unter Ruhe- und Stressbedingungen wird genutzt, um die myokardiale Perfusionsreserve zu bestimmen (28). Die Interpretation der akquirierten Bilddaten erfolgt entweder qualitativ-visuell, durch Beurteilung von Regionen relativer Minderperfusion im Cinematographie-Verfahren oder es werden Signalintensitäts-Zeit-Kurven über eine Computersoftware ermittelt. Anhand dieser Signalintensitätsverlaufskurven können in Form einer semiquantitativen Analyse entsprechende Parameter, wie der maximale Anstieg oder die initiale „area under the curve“ (AUC), als Indices für den regionalen Fluss erhoben werden (29). Auch wenn die qualitative Interpretation selbst schon eine hohe diagnostische Genauigkeit bietet (9), konnte gezeigt werden, dass diese durch die semiquantitative Analyse noch verbessert wird (30). Für die quantitati-

ve Bestimmung des absoluten myokardialen Blutflusses (AMBF) in ml/g/min, muss der Zeitverlauf der Kontrastmittelkonzentration im Myokard in Relation zum Zeitverlauf der Kontrastmittelkonzentration im versorgenden Blut gesetzt werden. Auch wenn hierfür gewisse vereinfachte Annahmen vorausgesetzt werden, konnte in Tierstudien gezeigt werden, dass der durch MR-Perfusionsmessung nichtinvasiv gemessene Fluss gut korreliert mit dem Goldstandard-ABMF, gemessen durch injizierte Mikrosphären. Darüber hinaus stimmen die absoluten Werte besser mit dem Mikrosphären-Fluss überein, als die semiquantitativ ermittelten Flussindices (31). Eine Überlegenheit der quantitativen Bestimmung der myokardialen Perfusionsreserve (MPR) gegenüber semiquantitativen und visuellen Techniken konnte bei Patienten mit signifikanter Koronarstenose nachgewiesen werden (32). Absolute Perfusionswerte dürften es zudem ermöglichen auch eine global verminderte MPR zu erkennen und eine Krankheitsprogression oder -besserung im Sinne von Perfusionsänderungen festzustellen (29). Traditionell stellt bisher die PET den nichtinvasiven Standard für die Bestimmung des AMBF dar (10). Allerdings zeichnet sich die kardiale MR-Perfusionsbildgebung durch etliche Vorteile im Hinblick auf Verfügbarkeit, Handhabbarkeit, Einsatz ionisierender Strahlung und auf die räumliche Auflösung im Vergleich zur PET aus (29).

Die klinische MRT wurde in den letzten 20 Jahren und wird auch heute noch weitgehend bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla (1,5 T) durchgeführt. Es erfolgte jedoch eine zunehmende Verbreitung von MR-Systemen mit höheren Feldstärken, als im Jahr 2003 die „US Food and Drug Administration“ (FDA) neue Richtlinien erlies, die einem Gebrauch von Magnetfeldstärken von bis zu 8 T kein signifikantes Risiko für den Menschen mehr zuschreiben (33). Dies war die Grundlage für breitere Anwendungsmöglichkeiten der Hochfeld- und Ultrahochfeld-MRT am Menschen. So bieten heute die meisten Hersteller 3-T-Ganzkörpermagnetographen an, die sich in Architektur und Technik nur wenig von den 1,5-T-MR-Systemen unterscheiden und damit für den klinischen Routineeinsatz brauchbar wurden (34).

Von der neuen Hochfeldtechnik erhofft man sich vor allem, je nach Anwendung, eine deutliche Verbesserung der Bildqualität mit höherer räumlicher und zeitlicher Auflösung, wodurch der diagnostische Nutzen gesteigert würde. Allerdings geht eine Erhö-

hung der Magnetfeldstärke auch mit etlichen, später genauer erläuterten, unerwünschten Effekten einher. Dies führt dazu, dass bestimmte Vorgehensweisen und Methoden im Vergleich zu niedrigeren Feldstärken modifiziert werden müssen, um den Benefit der Hochfeld-MRT zu erhalten. Während dies in einigen Bereichen wie der neurologischen Bildgebung bereits sehr erfolgreich umgesetzt werden konnte (35), geht die Etablierung der Hochfeld-CMR deutlich langsamer voran. Dies liegt an den besonderen Herausforderungen der kardialen Bildgebung, die die Anwendung bei höherer Feldstärke erschweren (36).

Ziel dieser Arbeit war es die Absolutquantifizierung der myokardialen Perfusion mittels hochauflösender MRT bei 3 T zu etablieren. Es wird dabei sowohl auf die Vorteile und zu bewältigenden Hürden der Hochfeld-CMR eingegangen als auch gezeigt, dass die quantitative Perfusionsbildgebung bei 3 T möglich ist und vergleichbare Werte wie der bisherige Standard bei 1,5 T liefert.

2 Grundlagen

2.1 Historische Entwicklung der MRT

Die Entwicklung der MRT war ein revolutionärer Durchbruch in der medizinischen Diagnostik. Sie begann mit einer Resonanzmethode für die Untersuchung der magnetischen Eigenschaften eines Atomkerns durch Isidor Rabi. Für diese Arbeit wurde er 1944 mit dem Nobelpreis in Physik ausgezeichnet (37). 1945/46 gelang es Edward Purcell (Harvard University) und Felix Bloch (Stanford University) unabhängig voneinander das „nuclear magnetic resonance“ (NMR) -Phänomen in verdichteter Materie, wie Flüssigkeiten oder Feststoffen, zu detektieren. Dies kann als Geburtsstunde der NMR-Spektroskopie gesehen werden. Beide erhielten für ihre Arbeit 1952 den Nobelpreis in Physik (38). Nicolaas Bloembergen, der in Purcells Team an der Harvard University arbeitete, führte die ersten quantitativen NMR-Relaxationsmessungen durch und wirkte wesentlich am Verständnis der Relaxationsmechanismen mit. Den Begriff der „Spin Echos“ als Basis der späteren Pulssequenzen prägte Erwin Hahn, der den Einsatz von Hochfrequenzimpulsen erforschte (39). Raymond Damadian gelang es 1977 mit seinem NMR-System, für das er auch ein Patent anmeldete (40), unterschiedliche Relaxationszeiten für normales und malignes Gewebe nachzuweisen. Der wesentliche Schritt, der eine Bildgebung auf Grundlage der NMR ermöglichte, gelang Paul Lauterbur 1973. Durch den Einsatz von Gradientenfeldern konnte er eine räumliche Zuordnung des MR-Signals erreichen. Über sequentielle, unterschiedliche Ortskodierungen desselben Objektes und gefilterte Rückprojektion erzeugte er ein zweidimensionales Bild (41). Für die praktische Anwendbarkeit dieser Entdeckung trug Peter Mansfield entscheidend bei, als er unter anderem mathematische Verfahren für die Signalanalyse entwickelte. Beide wurden für ihre Leistungen 2003 mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie geehrt (42). 1975 ersetzte Richard Ernst Lauterburs „gefilterte Rückprojektion“, indem er den Einsatz von Phasenkodierung, Frequenzkodierung und der mathematischen Fourier-Transformation für die zweidimensionale NMR einführte. Für die 2-D

NMR erhielt er 1991 den Nobelpreis in Chemie (43). 1977/78 wurden dann die ersten MR-Bilder veröffentlicht (44). In den 80er Jahren wurden vor allem entscheidende Fortschritte in der Entwicklung neuer und schnellerer Sequenzen erzielt, wodurch sich die Anwendungsmöglichkeiten immens erweitern ließen. Von da an war der Weg für eine breite medizinische Diagnostik geebnet, deren Potential durch die stetigen Neuerungen der darauffolgenden Jahre erheblich gesteigert wurde. Heute umfasst die MRT zahlreiche Verfahren, wie beispielsweise die Echtzeit-MRT, die Magnetresonanzangiographie, die funktionelle MRT des Gehirns, die Perfusions-MRT, die Diffusions-MRT, die MR-Elastographie und die MR-Spektroskopie. Die MRT ist ein diagnostisches Instrument mit enormer Bandbreite geworden und aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken.

2.2 Physikalische und technische Grundlagen

2.2.1 Das MR-System

Um ein räumlich kodiertes MR-Signal zu erzeugen, werden verschiedene Magnetfelder benötigt: Das Hauptmagnetfeld, das Gradientensystem und das Hochfrequenzsystem.

Das Hauptmagnetfeld B_0 , ein starkes und konstantes Magnetfeld, wird vom Hauptmagneten erzeugt. Die Mehrzahl der MR-Systeme verwendet heutzutage supraleitende Magnete (45). Mit ihnen können wesentlich stärkere (mehr als 7 T, dies entspricht ungefähr dem 140000-fachen Erdmagnetfeld (46)) und homogenere Magnetfelder erzeugt werden als mit Permanentmagneten oder „normalen“ Elektromagneten. Von entscheidender Bedeutung ist die Feldhomogenität, die über das gesamte untersuchte Volumen nur weniger als 0,0005% variieren darf. Um dies zu erreichen, wird das Magnetfeld durch zusätzliche Spulen oder eingebrachte Metallteile optimiert (47).

Das Gradientensystem besteht, entsprechend den drei Raumrichtungen, aus den drei Gradientenspulen x , y , z . Die erzeugten räumlichen Gradientenfelder können sehr schnell ein- und abgeschaltet werden. Sie sind im Vergleich zum B_0 -Feld klein und überlagern sich mit diesem. Resultat ist, dass die Gesamtmagnetfeldstärke räumlich entlang dem Gradientenfeld ansteigt oder abfällt.

Das Hochfrequenzsystem besteht zum einen aus der Hochfrequenzsenderspule, die ein oszillierendes Magnetfeld mit einer charakteristischen Frequenz im Megahertzbereich erzeugt und zum anderen aus einer hochempfindlichen Hochfrequenzempfängerspule. Diese registriert das, durch das Haupt- und Hochfrequenzmagnetfeld erzeugte und durch die Gradientenfelder örtlich kodierte MR-Signal.

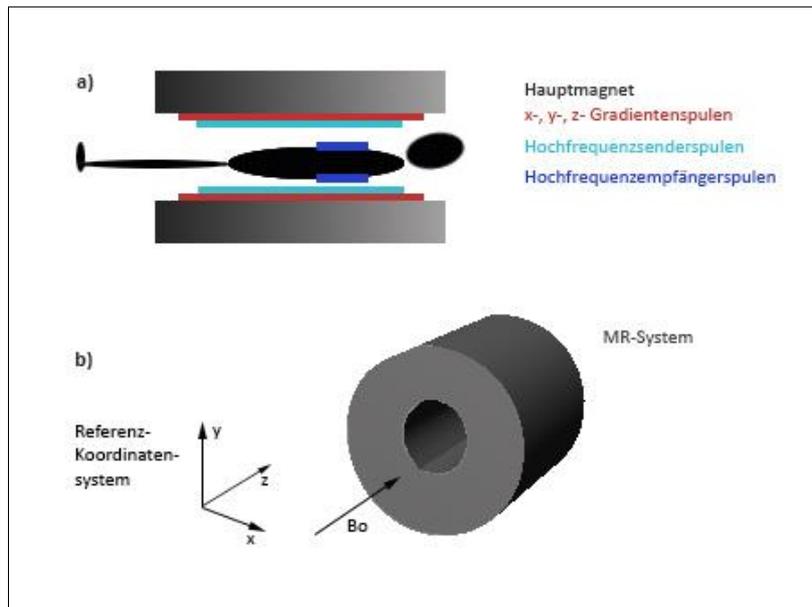


Abbildung 1: MR-System-Komponenten, modifiziert nach Ridgway (48). a) Die schematische Darstellung veranschaulicht die Anordnung von Hauptmagnetspule, Gradientenspulen, Hochfrequenzsender- und Hochfrequenzempfängerspulen bei einem MR-Tomographen. b) Gezeigt ist die Richtung des statischen B_0 -Feldes parallel zur z-Achse des Referenz-Koordinatensystems.

2.2.2 Das MR-Signal

Bei der MR-Bildgebung werden Atomkerne im zu untersuchenden Gewebe magnetisch angeregt und das Signal aufgezeichnet, das sie vor ihrer Rückkehr in den Grundzustand erzeugen. Beim klinischen MRT werden die Wasserstoffkerne im menschlichen Körper zur Bildgebung verwendet. Wasserstoff kommt in Gewebeflüssigkeiten und Fett vor und ist somit im ganzen Körper vorhanden. Der einfach positiv geladene Kern des Wasserstoffatoms besteht aus einem Proton.

Das Proton besitzt einen Eigendrehimpuls, den Spin. Dieser Spin ist vom Betrag her unveränderlich, aber in seiner Richtung beeinflussbar. Zusätzlich besitzt das Proton

eine elektrische Ladung. Das Proton stellt damit eine rotierende elektrische Ladung dar, die ein magnetisches Moment aufweist. Es kann deshalb durch Magnetfelder beeinflusst und bei Präzession durch Induktion registriert werden.

Als rotierende Masse ist das Proton bestrebt die ursprüngliche Lage seiner Rotationsachse beizubehalten und reagiert in einem Magnetfeld mit einer Präzessionsbewegung. Die Frequenz dieser Präzessionsbewegung wird als Lamorfrequenz ω_0 bezeichnet. Sie ist charakteristisch für jeden Kern und proportional zur Stärke des angelegten Magnetfeldes. Die Protonen richten sich parallel oder antiparallel zum Magnetfeld B_0 aus, wobei die parallele Orientierung die energetisch geringfügig günstigere Variante darstellt. Dieser Energieunterschied ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes. Bei höheren Magnetfeldstärken wird die parallele Ausrichtung der Protonen wahrscheinlicher. Die Magnetvektoren dieses kleinen Überschusses an Spins addieren sich zur sogenannten Longitudinalmagnetisierung M_z . Diese weist wie das Hauptmagnetfeld B_0 in Richtung der z-Achse des oben beschriebenen Referenzkoordinatensystems. Je stärker das Magnetfeld B_0 ist, desto stärker sind die erzielte Magnetisierung und damit das messbare MR-Signal.

Dieses ausgerichtete System wird mit der Hochfrequenzsenderspule angeregt, indem von außen Energie in Form von elektromagnetischen Wellen zugeführt wird. Dadurch kippen die Spins energieabhängig aus der z-Achse heraus. Voraussetzung ist, dass die Resonanzbedingung erfüllt ist. Dies bedeutet, dass die eingestrahlte elektromagnetische Welle die gleiche Frequenz wie die Lamorfrequenz der Protonen besitzt. Durch einen elektrischen Impuls mit Lamorfrequenz, geeigneter Energie und entsprechender Dauer ist es möglich die Spins um 90° in die xy-Ebene zu kippen. Die in der xy-Ebene kreisende Magnetisierung wird als Transversalmagnetisierung M_{xy} bezeichnet. Ihr Kreisen induziert in einer Empfangsspule eine Wechselspannung, die als MR-Signal gemessen wird.

Das nach einem Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) registrierte MR-Signal zerfällt bereits nach kurzer Zeit wieder. Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet. Er wird durch zwei voneinander unabhängige, exponentiell verlaufende Prozesse verursacht und führt dazu, dass der stabile Ausgangszustand vor der Anregung wieder eingenommen

wird. Zum einen nimmt die in der Empfangsspule gemessene, transversale Magnetisierung ab, indem sich die Magnetisierung wieder langsam, durch Abgabe von Energie, entlang dem äußeren Magnetfeld in z-Richtung ausrichtet. Zum anderen geraten die Spins außer Phase (dephasieren), wodurch die Quermagnetisierung zerfällt. Der erstgenannte Vorgang wird als longitudinale Relaxation bezeichnet. Ursache für den Energieverlust der angeregten Spins sind Wechselwirkungen mit der Umgebung, auch als Gitter bezeichnet. Die Zeitkonstante dieses Prozesses, T_1 , ist sowohl für die jeweiligen Gewebe charakteristisch, als auch vom äußeren Magnetfeld abhängig. Der zweitgenannte Vorgang wird als transversale Relaxation bezeichnet. Wie in Abbildung 3 veranschaulicht, befinden sich die Spins unmittelbar nach Anregung in Phase; M_{xy} und damit das MR-Signal sind maximal. Bereits nach kurzer Zeit geht diese Phasenkohärenz verloren. Der resultierende Gesamtvektor wird kleiner, bis M_{xy} und damit das registrierte Signal schließlich ganz verloren geht.

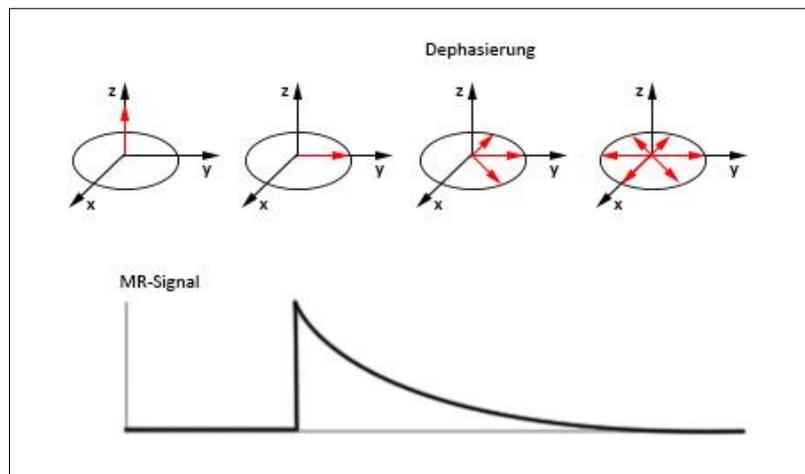


Abbildung 2: Transversale Relaxation, modifiziert nach Pooley (49).

Für diesen Zerfall der Transversalmagnetisierung sind zwei voneinander völlig unabhängige Ursachen verantwortlich. Die eine Komponente wird als transversale Relaxation auf Grund der Spin-Spin-Wechselwirkung bezeichnet und mit der Zeitkonstante T_2 beschrieben. Durch Interaktionen benachbarter Protonen kommt es zu inkonstanten, kleinen, lokalen Magnetfeldveränderungen und somit zu Veränderungen der Präzessionsfrequenzen. Die andere Komponente sind zeitlich konstante Inhomogenitäten des äußeren B_0 -Feldes. Dies führt zu einem zusätzlichen, rascheren Phasenzfall mit der

Zeitkonstante T_2^* . Die transversale Relaxation ist ebenso wie die longitudinale Relaxation gewebespezifisch. Insgesamt vollzieht sich die T_2 - und T_2^* -Relaxation schneller als die T_1 -Relaxation.

Das eigentliche MR-Signal wird gewöhnlich in Form eines Echos erzeugt und detektiert. Dafür kann entweder ein Spinecho oder ein Gradientenecho verwendet werden. Die Gradientenechotechnik benötigt in der Regel kürzere Aufnahmezeiten als die Spinechotechnik (50).

2.2.3 Das MR-Bild

Um aus dem bisher gemessenen Signal ein Bild zu erzeugen, ist es nötig, eine räumliche Zuordnung der einzelnen MR-Signale vorzunehmen. Hierfür werden die in den drei Raumrichtungen angeordneten Gradientenspulen eingesetzt. Mit ihnen kann das Magnetfeld und damit die Präzessionsfrequenz der Protonen räumlich variiert werden. Im ersten Schritt erfolgt die Schichtselektion. Durch den zeitgleich mit dem HF-Impuls eingeschalteten Schichtselektionsgradient in z-Richtung wird erreicht, dass nur die Spins einer Schicht angeregt werden. Anschließend erfolgt durch den Phasenkodiergradienten eine kontrollierte Phasenverschiebung dieser Spins in y-Richtung. Der Frequenzkodiergradient wird während der Messung des MR-Signals eingeschaltet und bewirkt eine Änderung der Präzessionsfrequenz der Spins in x-Richtung. Während die unterschiedlichen Frequenzen aus einem Signal bestimmt werden können, können die unterschiedlichen Phasen, abhängig von der gewünschten Bildauflösung, nur durch viele wiederholte Messungen ermittelt werden. Die gemessenen Rohdaten werden zunächst in einem mathematischen Datenraum, dem k-Raum, angeordnet. Aus diesen Rohdaten wird schlussendlich mittels einer mathematischen Operation, der Fourier-Transformation, das Bild rekonstruiert.

Zwischen den wiederholten Messungen vergeht eine gewisse Zeit, die als Repetitionszeit (TR) bezeichnet wird. Sie beeinflusst nicht nur die Akquisitionszeit, sondern auch maßgeblich den Bildkontrast. Der Bildkontrast wird von der Protonendichte, der T_1 -Relaxationszeit und der T_2 -Relaxationszeit bestimmt. Dies sind gewebespezifische Parameter, welche durch unterschiedliche Messequenzen, abhängig von TR und TE, ver-

schieden betont werden können. Dadurch ist es möglich, Bilder mit unterschiedlichem Gewebekontrast zu erstellen.

Ein wichtiges Kriterium für die Bildqualität in der MR-Bildgebung stellt das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) dar. Es beschreibt in welchem Verhältnis sich das gemessene MR-Signal aus Nutzsignal und Rauschsignal zusammensetzt. Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) gibt das Verhältnis der Signalintensitätsunterschiede zwischen zwei benachbarten Regionen zum Bildrauschen an. Anders ausgedrückt ist das CNR der SNR-Unterschied zwischen zwei benachbarten Orten. (51)

In der klinischen MR-Bildgebung ist ein hohes CNR für die sichere Erfassung von Signalintensitätsunterschieden zwischen zwei Gewebsregionen entscheidend und damit Voraussetzung für die präzise Differenzierung von pathologischem und gesundem Gewebe.

2.3 MRT des Herzens

Die Anatomie des Herzens ist komplex und je nach Schnittebene stellen sich die verschiedenen Strukturen unterschiedlich dar. Da die Herzachsen nicht mit den Körperachsen übereinstimmen und interindividuell variieren, liegt ein großer Vorteil der MR-Bildgebung darin, die Lage der gemessenen Schichten frei, das heißt auch nicht-axial, wählen zu können. Am gebräuchlichsten sind die kurze Herzachse, die vertikale lange Herzachse (Zwei-Kammer-Blick) und die horizontale lange Herzachse (Vier-Kammer-Blick) (52).

Ein großes Problem bei der kardialen MR-Bildgebung sind die Bewegungsartefakte. Sie werden vor allem durch die rasche Eigenbewegung des Herzmuskels beim Pumpvorgang und die Verschiebung des Herzens durch die Atemexkursion des Thorax verursacht. Mit neuen ultraschnellen MR-Bildgebungstechniken gelingt es die Messzeit ausreichend zu verkürzen, um weitgehend artefaktfreie Bilder zu erzeugen. Soll jedoch eine bessere Auflösung erreicht werden, müssen die Bildaufnahmen über mehrere Herzschläge verteilt werden. Die bevorzugte Technik, um eine Synchronisation der Bildakquisition mit dem Herzrhythmus zu erreichen, ist die EKG-Triggerung (53). Dabei wird die Bildsequenz nach der R-Zacke des im EKG detektierten QRS-Komplexes getrig-

gert, wodurch die Datenakquisition immer zum gleichen Zeitpunkt des Herzzyklus und somit in den gleichen Bewegungsphasen des Herzens erfolgt. Diese Methode führt jedoch dazu, dass die für eine Bildaufnahme beanspruchte Zeit zunimmt und sich somit Atmungsartefakte stärker auswirken. Der Herzbeutel ist an der Herzspitze direkt mit dem Zwerchfell verwachsen, sodass sich das Herz bei der Atmung entsprechend der Zwerchfellbewegung in alle drei Raumrichtungen verschiebt (54). Die einfachste Methode dies zu verhindern, ist die Messung mit Atemanhalte-technik. Dabei wird der Atem gewöhnlich in endexpiratorischer Stellung angehalten, da diese stabiler und besser reproduzierbar ist, als die endinspiratorische. Darüber hinaus entspricht der Blutfluss des Herzens unter Expiration eher dem Fluss bei Normalatmung, als bei tiefer Inspiration (55). Nachteilig ist jedoch, dass auf diese Weise die Luft weniger lange angehalten werden kann.

Um Bewegungsartefakte möglichst gering zu halten und um eine Aufnahme bei angehaltenem Atem zu ermöglichen, sind kurze Bildakquisitionszeiten nötig. Für die myokardiale Perfusionsmessung werden deshalb hauptsächlich schnelle Arten von Gradientenechosequenzen verwendet (56). Mittels paralleler Bildgebung, bei der die Signaldetektion mit mehreren Spulen erfolgt, kann die Bildaufnahmezeit weiter verkürzt werden, da die Anzahl der nötigen Phasenkodierschritte reduziert wird. Aus den auf diese Weise akquirierten Einzelbildern mit reduziertem „Field of View“ (FOV), erfolgt anschließend die mathematische Rekonstruktion eines Bildes mit vollständigem FOV (47). Der Faktor um den die Phasenkodierung reduziert wird, wird als Beschleunigungsfaktor R bezeichnet. Aus ihm ergibt sich direkt der Geschwindigkeitsgewinn.

2.4 Quantitative First-Pass-Perfusionsmessung

Es existieren verschiedene Tracer-Kinetik-Modelle, um aus den Daten einer First-Pass-MR-Perfusionsmessung den myokardialen Blutfluss quantitativ in ml/min/g zu bestimmen (29). Da die hämodynamischen Bedingungen und die Eigenschaften der KM-Injektion variieren, ist die Information, wie das Kontrastmittel im zu untersuchenden Myokard ankommt, für die quantitative Analyse der myokardialen Signalkurven unabdingbar. Die hierfür nötige Input-Funktion wird „Arterielle-Input-Funktion (AIF)“ ge-

nannt. Im Idealfall sollte diese direkt aus der Koronararterie bestimmt werden, die die zu untersuchende Myokardregion versorgt. Aus Gründen der Praktikabilität wird die AIF jedoch aus dem Blutpool des linken Ventrikels abgeschätzt. Eine weitere Dispersion des KM-Bolus zwischen dem linken Ventrikel und dem zu untersuchenden Myokard ist allerdings möglich, was gegebenenfalls zu einer Deformierung der eigentlichen KM-Konzentrations-Zeit-Kurve führt und somit auch die Ergebnisse der quantitativen Perfusionmessung beeinflussen kann (57).

Die Grundlage der quantitativen Analyse der MR-Daten ist die Annahme eines linearen, zeitlich unveränderlichen Systems, in dem die Signalintensitäts-Zeit-Kurve einer Geweberegion als lineare Antwort auf einen injizierten KM-Bolus interpretiert werden kann. Zeitlich unveränderliches System meint, dass das Myokard als Gefäß-Gewebe-System zu jedem Zeitpunkt der Datenaufnahme gleich reagiert. Ein Impuls zu einem späteren Zeitpunkt führt demnach zur gleichen Impulsantwort, nur entsprechend zeitlich verzögert. Lineares System meint, dass mehrere Impulse verschiedener Stärke und Inputzeit eine Residuum-Antwort bedingen, die die lineare Summe der einzelnen Impuls-Residuum-Antworten darstellt. (58)

Für die Analyse der MR-Signalintensitäts-Zeit-Kurven wird oft vorausgesetzt, dass sich die Signalintensität direktproportional zur regionalen Kontrastmittelkonzentration verhält. Es wurde gezeigt, dass diese Linearität jedoch nur beim Einsatz niedriger KM-Dosen gegeben ist (59). Die Unabhängigkeit von der Herzfrequenz kann durch den Einsatz arrhythmieunempfindlicher T_1 -gewichteter Saturation-Recovery-Sequenzen erreicht werden (60). Darüber hinaus ist eine zeitliche Auflösung von einem Bild pro Herzschlag bei kompakter KM-Bolus Injektion nötig (61).

Nach der linearen Systemtheorie kann die Signalintensitäts-Zeit-Kurve des Myokards als Faltungsintegral der AIF mit der Gewebeimpulsantwort dargestellt werden. Die Gewebeimpulsantwort zum Zeitpunkt t entspricht der Menge KM, die nach der Zeit t nach der KM-Bolus-Injektion noch in der Myokardregion vorhanden ist. Entscheidend ist, dass die Amplitude der Impulsantwort zum Zeitpunkt $t=0$ dem Blutfluss der Region entspricht. (54)

Um die Gewebeimpulsantwort im Rahmen der MR-Datenanalyse zu berechnen, muss die Gewebe-Signalintensitäts-Zeit-Kurve mit der AIF entfaltet werden. Die Entfaltung ist jedoch bei Rauschen in den Daten sehr störanfällig. Diese Fehleranfälligkeit kann vermindert werden, indem man ein parametrisiertes Modell für die Gewebe-Impulsantwort-Funktion verwendet. Jerosch-Herold et al. zeigten, dass mit einer Fermifunktion, als bekanntestem empirischem Modell für die Impulsantwort, eine robuste und nichtinvasive Abschätzung des absoluten myokardialen Blutflusses möglich ist (62). Die Exponentialfunktion stellt ein weiteres Impulsantwortmodell dar. Es ist jedoch zu beachten, dass quantitative Perfusionswerte, die mit unterschiedlichen Modellannahmen erzeugt wurden, nicht direkt miteinander verglichen werden dürfen (63).

Für die Bestimmung der AIF sind geringe KM-Konzentrationen nötig, um Verfälschungen durch Sättigungseffekte im Blutpool des linken Ventrikels zu vermeiden (59). Andererseits leiden die Messungen mit niedrig dosiertem KM unter einem reduzierten CNR (64). Dies macht sich vor allem im Bereich des Myokards bemerkbar. Das Präbolus-Bolus Verfahren stellt eine Möglichkeit dar dieses Problem zu umgehen (31). Bei diesem Vorgehen sind zwei Messungen mit unterschiedlichen Kontrastmitteldosen nötig. Der initiale Minibolus (=Präbolus), der die Blutpoollinearität erhält, dient dazu die korrekte „Arterial Input Function“ (AIF) zu bestimmen, ohne dass Sättigungseffekte das Ergebnis verfälschen. Zur Messung der Signaländerung im linksventrikulären Myokard wird ein zweiter, größerer KM-Bolus verwendet, der dem Präbolus im Abstand von typischerweise weniger als einer Minute folgt. Die höhere Kontrastmitteldosis birgt dabei den Vorteil eines höheren SNR und damit auch besserer Signalintensitätskurven (65). Die Verwendung eines größeren KM-Bolus ist möglich, da Sättigungseffekte im Myokard deutlich später auftreten als im Blut. Es wurde jedoch gezeigt, dass auch im Myokard ab KM-Dosen größer 0,05 mmol/kg (für das KM Gadopentetatsäure) die MR-Signalintensität nicht mehr linear mit der KM-Konzentration ansteigt (66). Unter Annahme eines linearen und zeitlich unveränderlichen Systems lässt sich aus den AIFs des vorangegangenen Präbolus eine ungesättigte AIF für die Bolus-Messung generieren (67). Diese wird dann zur Entfaltung mit den Gewebe-Signalintensitäts-Zeit-Kurven des Myokards verwendet.

Die gemessenen Signalintensitäts-Zeit-Kurven weisen unterschiedliche Basisliniensignalintensitäten auf. Dies ist auf ein inhomogenes HF-Feld zurückzuführen. Ursächlich hierfür ist die Tatsache, dass ventrale Myokardanteile in deutlich geringerer Distanz zur Spule liegen als dorsale.

Auch kann eine Kontamination des Myokardsignals durch Signal aus den Ventrikeln („spill over“) kaum vermieden werden, was zu einer Fehlbestimmung der Perfusion führen würde. Verschiedene Ursachen spielen dabei eine Rolle. Da jede gemessene Schicht eine gewisse Schichtdicke aufweist und nicht alle Myokardanteile orthogonal getroffen werden können, kommt es vor allem an der Herzbasis und Herzspitze zu sogenannten Partialvolumeneffekten. Auch die limitierte räumliche Auflösung ist von Bedeutung. So kann ein Voxel, wenn es an einer Gewebegrenze liegt, unterschiedliche Signalintensitäten enthalten, aus denen dann ein Mittelwert gebildet wird. Ferner sind Bewegungsartefakte nie vollständig eliminierbar.

Aus diesen Gründen sind für eine korrekte Abschätzung der myokardialen Perfusion sowohl eine Basislinienkorrektur als auch eine Partialvolumenkorrektur (68) der Signalintensitäts-Zeit-Kurven nötig, bevor diese mit der AIF entfaltet werden können.

Eine weitere Fehlerquelle stellen die in einigen MR-Perfusionsstudien beobachteten sogenannten „dark rim“-Artefakte dar, die sich wie ein schwarzer Rand an der subendokardialen Grenze des Myokards zum linken Ventrikel hin darstellen (69). Sie treten meist dann auf, wenn der Gadoliniumbolus das Cavum des linken Ventrikels erreicht. Sie sind transient und verschwinden meist vor dem myokardialen Signalintensitätspeak. Es wird eine ganze Anzahl von möglichen Ursachen diskutiert. Dazu gehören Suszeptibilitätseffekte des hochkonzentrierten Gadoliniumbolus während des First-Pass, eine niedrige räumliche Auflösung, die Herzbewegung und eine Intravoxel-Phasen-Auslöschung (70, 71). In der visuellen Analyse kann man sie, auf Grund ihres transienten Charakters, von Perfusionsdefekten der subendokardialen Schicht unterscheiden. Bei semiquantitativen und quantitativen Analysen jedoch können „dark rim“-Artefakte zu Verfälschungen der Flussparameter führen (71). Köstler et al. zeigten, dass bei der quantitativen MR-Perfusionsbildgebung die Perfusionswerte mit höherem Level der „dark rim“-Artefakte steigen (72). Grund hierfür ist die dadurch erschwerte

Bestimmung des Beginns des Signalanstiegs und die damit höhere Steigung in den betroffenen Arealen. Trotz einer Verfälschung der gemessenen Perfusionswerte besteht bei der quantitativen Perfusionsmessung folglich nicht die Gefahr „dark rim“-Artefakte als Perfusionsdefekte fehlzuinterpretieren.

2.5 MR-Kontrastmittel

Die diagnostischen Möglichkeiten der MR-Bildgebung können durch MR-Kontrastmittel weiter verbessert werden. Zum einen liefern sie einen deutlich besseren Bildkontrast, zum anderen kann ihre dynamische Information z.B. in Perfusionsstudien genutzt werden.

Die in der MR-Bildgebung mit Abstand am häufigsten verwendeten Kontrastmittel sind Gadolinium-Verbindungen. Sie führen hauptsächlich durch ihren T_1 -Zeit verkürzenden Effekt zu einer Signalverstärkung in T_1 -gewichteten Bildern. Den angeregten Spins wird rascher Energie entzogen, wodurch sich diese schneller erholen, als es ohne Kontrastmittel der Fall wäre. Dadurch nimmt das MR-Signal bei kurzen Repetitionszeiten zu. (56)

Diese Energieabgabe erfolgt vor allem durch die Spin-Spin-Wechselwirkungen zwischen Gadolinium und den Protonen. Gadolinium (Gd^{3+}) weist mit seinen sieben ungepaarten Elektronen und seiner langen Elektronen-Spin-Relaxationszeit die besten Voraussetzungen dafür auf (73). Zur Reduktion der starken Toxizität freien Gadoliniums und zur Verbesserung der kinetischen Eigenschaften, wird Gadolinium in Form von Chelatkomplexen mit sehr hoher Stabilität verabreicht. Diese Komplexe sind gut wasserlöslich und damit durch eine vaskulär-interstitielle Verteilung gekennzeichnet. Die Elimination erfolgt metabolisch unverändert über die Niere mit einer Plasmahalbwertszeit von ca. 90 min. Die einzelnen Kontrastmittelpräparate unterscheiden sich durch ihre Liganden, die auch deren Pharmakokinetik bestimmen. Nach der i.v. Bolusgabe tritt das Kontrastmittel, im Anschluss an die vaskuläre Frühphase, rasch in den Extrazellulärraum über. (47)

Die quantitative, myokardiale Perfusionsmessung nach dem Präbolus-Verfahren, wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wurde, lässt sich prinzipiell mit verschiedenen Gadoli-

niumpräparaten durchführen. Dies wurde in einer früheren Vergleichsstudie für Gadobenatsäure (MultiHance®), Gadopentetatsäure (Magnevist®) und Gadobutrol (Gadovist®) gezeigt, wobei mit dem in dieser Studie verwendeten Gadobutrol das höchste CNR erreicht wurde (74).

Die gadoliniumhaltigen KM können als stabil und sicher erachtet werden. Wenn Nebenwirkungen auftreten, dann fallen sie in der Regel mild aus (73). Was Gadobutrol angeht, hat die Metaanalyse von prospektiven klinischen Studien (>4500 Patienten) und eine umfassende Analyse der Postmarketing-Daten (>5,7 Mio. Testpersonen) gezeigt, dass es ein hervorragendes Sicherheitsprofil aufweist und sich die Zahl der Nebenwirkungen gering hält (75). So konnten auch für Risikopopulationen, wie Kinder, Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Leber und Herzerkrankungen ein zu anderen Kontrastmitteln vergleichbares, geringes Risikoprofil festgestellt werden. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Hitzegefühl und Geschmacksstörungen. Trotzdem muss auch mit bedeutsamen Komplikationen, wie allergischen und anaphylaktoiden Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades gerechnet werden (75). Die nephrogene systemische Fibrose (NSF) ist eine sehr seltene, aber schwere Erkrankung, die sich als Haut- und Organfibrose manifestiert. Sie tritt ausschließlich bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion auf und es gibt zahlreiche Hinweise, die eine Verbindung mit gadoliniumhaltigen MR-Kontrastmitteln nahelegen. Insgesamt sind 335 Fälle berichtet worden, wobei seit den Empfehlungen der FDA für den Gebrauch der entsprechenden KM keine weiteren Fälle dazugekommen sind (17). Diese Empfehlungen beinhalten, dass Gd-KM bei Patienten mit moderater und schwerer Nierenfunktionseinschränkung vermieden werden sollten. Falls bei dialysepflichtigen Patienten eine Kontrastmitteluntersuchung unausweichlich ist, sollte die Dosis reduziert werden und unmittelbar anschließend eine Hämodialyse durchgeführt werden. (73)

Beachtenswert sind auch die veränderten Effekte der MR-Kontrastmittel in Abhängigkeit von der magnetischen Feldstärke. So sind bei 3 T andere Relaxivitäten zu erwarten, als bei 1,5 T. Mit steigender Magnetfeldstärke konnte eine signifikante Abnahme der Relaxivitäten festgestellt werden, wobei die individuellen Abhängigkeiten der un-

terschiedlichen Gd-KM vom Magnetfeld deutlich variieren und sich keineswegs proportional verhalten (76). In der folgenden Abbildung sind die Relaxivitäten der einzelnen KM in Abhängigkeit von der Feldstärke graphisch veranschaulicht:

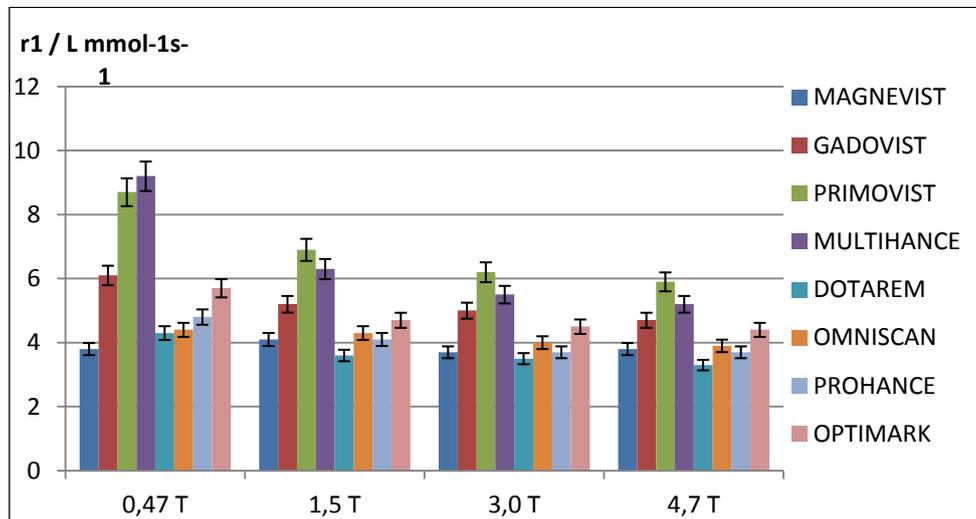


Diagramm 2 (76): Relaxivität r_1 der Gadoliniumchelate niedriger Molekularmasse in Rinderplasma (37°C) bei Feldstärken von 0,47 T, 1,5 T, 3,0 T und 4,7 T unter Angabe eines 5%-Fehlerindikators.

In der Praxis können diese Effekte für ein zusätzlich verbessertes Kontrastverhalten bei höheren Feldstärken genutzt werden. So konnte beispielsweise mittels kontrastverstärkter MR-Bildgebung bei 3 T eine bessere Kontrastierung zwischen normalem Hirngewebe und Tumor erreicht werden, als dies bei 1,5 T der Fall war. (77)

2.6 TrueFISP-Sequenz

Die TrueFISP-Sequenz oder „balanced Steady-State Free Precession“-(b-SSFP)-Sequenz ist eine Gradientenechosequenz, welche die transversale Magnetisierung nach einem HF-Impuls durch entsprechende Gradienten aufrechterhält und für mehrere Echos verwendet. TrueFISP steht dabei für „True Fast Imaging with Steady-state free Precession“. Bei der „gespoilten“ Gradientenecho-MR-Technik („Fast Low Angle Shot“ (FLASH)-Sequenz) wird im Gegensatz die auf Grund der kurzen Repetitionszeit noch bestehende transversale Magnetisierung durch einen Spoilergradienten zerstört. Wegen ihrer zahlreichen Vorteile stellt die TrueFISP-Sequenz heute weitgehend den Standard in der kardialen MR-Bildgebung dar (78). Sie zeichnet sich durch sehr kurze Ak-

quisitionszeiten aus und ist relativ unempfindlich gegenüber Bewegungsartefakten. Dies ist besonders bei Bildaufnahmen mit Atemanhalte-technik von großer Bedeutung. Der Bildkontrast wird von der T_2/T_1 -Ratio bestimmt. Da Blut eine deutlich höhere T_2/T_1 -Ratio als das Myokard besitzt, ergibt sich daraus ein hoher Blut-Myokard-Kontrast. Dadurch wird eine gute Abgrenzbarkeit des Endokards vom Blutpool ermöglicht (79). Trotz der kurzen Repetitionszeiten bietet die TrueFISP-Sequenz ein zu anderen Sequenzen vergleichsweise hohes SNR und CNR.

2.7 MR-Bildgebung bei 3 T

Bei höheren Feldstärken verändern sich, im Vergleich zu 1,5 T, mehrere physikalische Parameter. Einige dieser Effekte sind mit einem Benefit für die Bildgebung verbunden, andere wiederum wirken sich eher nachteilig aus.

Die stärkste Motivation die Bildgebung mit höheren Feldstärken durchzuführen ist das damit verbundene bessere SNR. Bei höherer Magnetfeldstärke richten sich mehr Spins parallel zum Hauptmagnetfeld aus, die Gesamtmagnetisierung nimmt zu und das SNR wird proportional größer. Das SNR hängt jedoch neben der Feldstärke zusätzlich von zahlreichen anderen Parametern ab, beispielsweise von der räumlichen Auflösung, der Art der Bildakquisition und der Wahl der Sende- und Empfangsspule. Anpassungen dieser Parameter an die höhere Magnetfeldstärke geschehen meist zu Ungunsten des SNR. Dadurch fällt auch die Verdopplung des SNR, die bei einer Erhöhung der Magnetfeldstärke von 1,5 auf 3 T theoretisch zu erwarten ist, in der Praxis deutlich geringer aus (80).

Der Signalgewinn kann auf unterschiedliche Art und Weise genutzt werden. Es können eine Reduktion der Akquisitionszeit bei gleicher räumlicher Auflösung oder eine höhere räumliche Auflösung bei gleicher Akquisitionszeit oder ein Kompromiss aus beidem erzielt werden. Vor allem bei Anwendungen, wie der kardialen MR-Bildgebung, die bei angehaltenem Atem durchgeführt werden, führt dies zu einer deutlichen Verbesserung, da die nötige Atemhaltezeit durch die beschleunigte Akquisition verkürzt werden kann (81).

Die Larmofrequenz der Protonenspins erhöht sich proportional zum Magnetfeld B_0 . Sie verdoppelt sich von 63,9 MHz bei 1,5 T auf 127,8 MHz bei 3 T. Da die HF-Impulsleistung quadratisch mit der Frequenz ansteigt, erhöht sich in diesem Fall die Energieabsorption auf den Patienten um den Faktor vier (34). Die höhere Energieabsorption des Gewebes führt zu einer stärkeren Erwärmung desselben. Die Grenzwerte der Energieabsorption werden deutlich schneller erreicht. Gerade schnelle Sequenzen mit rasch aufeinanderfolgenden Pulsfolgen werden dadurch limitiert.

Die höhere Frequenz und die damit kürzere Wellenlänge des HF-Impulses bei 3 T birgt ein weiteres Problem in sich: Die Wellenlänge wird auf Dimensionen verkürzt, die ungefähr dem Durchmesser des menschlichen Körpers entsprechen. Durch dielektrische Effekte kann es zu einer inhomogenen Feld- und somit auch inhomogenen Signalverteilung kommen.

Desweiteren tritt bei einer höheren Larmofrequenz eine größere Separation der Frequenzen der verschiedenen Wasserstoffverbindungen auf. Dieser als „chemical shift“ bezeichnete Effekt ist besonders in der Spektroskopie von Vorteil. Auch für die Fettsuppression mittels frequenzselektiver Fettsuppressionstechniken kann er von Nutzen sein. Allerdings ist auch das verstärkte Auftreten von „chemical shift“-Artefakten an Wasser-Fett-Grenzflächen möglich.

Linear zur Magnetfeldstärke verstärken sich ebenso unerwünschte Suszeptibilitäts-effekte. Unter Suszeptibilität versteht man die Magnetisierbarkeit eines Materials (Gewebes), das in ein Magnetfeld eingebracht wird und somit selbst ein lokales Magnetfeld entwickelt. Dieses überlagert das äußere Magnetfeld und führt zu Feldinhomogenitäten, welche Bildverzerrungen zur Folge haben. In der Herzbildgebung treten diese Artefakte besonders häufig an der inferolateralen Myokardwand und an der Grenzfläche zwischen Lunge und Zwerchfell auf (36).

Ebenfalls von großer Bedeutung ist das veränderte Kontrastverhalten bei höheren Feldstärken. Während die T_2 -Relaxationszeit, im Vergleich zu 1,5 T, nur leicht verkürzt oder nahezu unverändert ist, verlängert sich die T_1 -Relaxationszeit bei 3 T um ca. 30%. Dieser Wert variiert sehr stark und ist deutlich vom jeweiligen Gewebe abhängig (82, 83). Resultat ist ein deutlich verminderter T_1 -Kontrast. Die T_1 -verkürzende Wirkung

gadoliniumhaltiger KM ist dagegen bei höheren Magnetfeldstärken ausgeprägter als bei niedrigen (76, 84). Bei 3 T bestehen folglich größere T_1 -Relaxationsunterschiede zwischen Geweben, in denen sich Kontrastmittel befindet und kontrastmittelfreien Geweben, als dies bei 1,5 T der Fall ist. Eventuell ist dadurch eine bessere Qualität kontrastmittelunterstützter Anwendungen zu erwarten.

Was die Patientensicherheit betrifft, konnten bisher keine Hinweise auf unvermeidbare Risiken für den Patienten gefunden werden. Es wurde lediglich über gelegentlichen Schwindel bei Feldstärken oberhalb von 2 T berichtet (85). Beachtet werden muss, dass beim Einbringen ferromagnetischer, medizinischer Implantate in ein 3 T Magnetfeld, die auf das Implantat wirkende Kraft beziehungsweise das Drehmoment deutlich größer ist als bei 1,5 T (81). Hinzu kommt, dass bei 3 T für eine Vielzahl von Implantaten präzise Sicherheitsuntersuchungen noch ausstehen. Die durch HF-Impulse induzierte Erwärmung nichtmagnetischer Implantate hängt von vielen Faktoren wie der Implantatform, der Nähe des Implantats zur Körperoberfläche des Patienten und der Lage des Implantats in Bezug zum B_0 -Feld und zur HF-Senderspule ab (86). Bei zunehmender HF-Impuls-Energie muss jedoch mit einer stärkeren Erwärmung nichtmagnetischer Implantate gerechnet werden (86).

Mit einer steigenden Anzahl von Patienten mit implantierten Medizinprodukten wie z.B. Herzschrittmacher, implantierbaren Defibrillatoren und Stents gilt es besonders bei der kardiovaskulären MR-Bildgebung ein Augenmerk auf diese Sicherheitsaspekte zu richten. Für eine sichere MR-Bildgebung sind ein sorgfältiges Patientenscreening, die genaue Bestimmung medizinischer kardiovaskulärer Implantate und deren Eigenschaften sowie eine Abwägung des Nutzen und des Risikos der geplanten Untersuchung unverzichtbar (87).

3 Material und Methoden

3.1 Bildakquisition

3.1.1 Untersuchungsprotokoll

Alle Untersuchungen dieser Studie wurden an einem klinischen 3-T-Ganzkörper-Tomographen (MAGNETOM TRIO, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer 32-Kanal-Körperoberflächenspule (Rapid Biomedical, Rimpar, Deutschland) durchgeführt. Als Sequenz wurde eine hochauflösende, arrhythmieunempfindliche Mehrschicht-Saturation-Recovery-SSFP-Sequenz (TrueFISP) mit folgenden Parametern gewählt: Repetitionszeit TR = 2,8 ms; Echozeit TE = 1,6 ms; Flip-Winkel $\alpha = 50^\circ$; Anzahl der Phasenkodierschritte = 208; Beschleunigungsfaktor R = 3. Die räumliche Auflösung betrug $1,7 \times 1,7 \times 10,0 \text{ mm}^3$. Es wurden EKG-getriggert und mit Atemanhaltetechnik drei Kurzachsen-Schichten des Herzens (basal, mittventrikulär und apikal) gemessen. Für jede Schicht wurden dabei 60 Bilder über 60 Herzschläge aufgenommen.

Als Kontrastmittel wurde Gadobutrol (Gadovist[®], Bayer HealthCare, Berlin, Deutschland) über die rechte Antekubitalvene appliziert, gefolgt von einem 20 ml Bolus physiologischer Kochsalzlösung. Dies erfolgte automatisch durch einen Injektomat (Medrad, Volkach) mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 4 ml/s.

3.1.2 Studienteilnehmer

Die vorliegende myokardiale Perfusionsstudie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt. Nach ausführlicher Aufklärung über den Untersuchungsablauf und den damit potentiell verbundenen Risiken erfolgte die schriftliche Einverständniserklärung aller Probanden. Vor Untersuchungsbeginn wurden die üblichen Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittelapplikation ausgeschlossen. Unter anderem wurde bei jedem Probanden am

Tag vor der Untersuchung über eine venöse Punktion Blut entnommen und der Kreatininwert bestimmt, um etwaige Nierenfunktionsstörungen zu erkennen. Der Kreatininwert lag bei allen Studienteilnehmern im Normbereich.

Untersucht wurden 20 herzgesunde Probanden (12 Frauen und 8 Männer), die zum Untersuchungszeitraum im Mittel 26 ± 8 Jahre alt waren (21 - 60 Jahre). Bei allen Studienteilnehmern konnte erfolgreich die myokardiale First-Pass-Perfusionsmessung in Präbolus-Technik durchgeführt werden.

3.1.3 Untersuchungsablauf der First-Pass-Perfusionsmessung

Die Untersuchung der Probanden erfolgte in Rückenlage unter kontinuierlichem EKG-Monitoring. Hierfür wurde dem Patienten im Vorfeld eine Drei-Punkt-EKG-Brustwandableitung aufgeklebt. Für die Kontrastmittelapplikation wurde eine Venenverweilkanüle in die rechte Antekubitalvene eingebracht. Für notfallmäßige Zwischenfälle stand ein Arzt mit entsprechender Notfallausrüstung zur Verfügung.

Die korrekte Messung der myokardialen Perfusion setzt eine der individuellen Anatomie und Lage des Herzens optimal angepasste Schichtführung voraus. Für Perfusionsmessungen werden Kurzachsenschnitte verwendet. Dafür wurden nacheinander und in standardisierter, reproduzierbarer Weise drei Übersichtsscouts gemessen. Die einzelnen Planungsschichten werden jeweils senkrecht aufeinander ausgerichtet, wobei die vorhergehende Schicht die Planungsgrundlage für die Nächste darstellt. Auf dem dritten Übersichtsscout, dem doppelt angulierten 4-Kammer-Localizer, wurden schließlich die benötigten doppelt angulierten Kurzachsenschnitte geplant. Diese liegen orthogonal zum Ventrikelmyokard. (56)

Über 60 Herzschläge und unter Speicherung der jeweiligen Aufnahmezeitpunkte wurden EKG-getriggert pro Herzaktion drei Myokardebenen aufgenommen. Diese liegen parallel zur kurzen Herzachse und repräsentieren eine proximale herzbasisnahe, eine mittventrikuläre und eine apexnahe Schicht des Herzens.

Die Perfusionsmessung wurde unter Anwendung der oben beschriebenen TrueFISP-Sequenz nach dem Präbolus-Verfahren durchgeführt (67). Vor jeder Messung bekamen die Probanden die Anweisung den Atem in normaler endexpiratorischer Lage anzuhalt-

ten. Für die Bestimmung der AIF wurde zunächst ein Kontrastmittelbolus von 1 ml Gadobutrol appliziert. Dies entspricht dem Mindestvolumen des verwendeten Injektors. Der zweite KM-Bolus von 4 ml, zur Messung der Signaländerung im linksventrikulären Myokard, folgte im zeitlichen Abstand von weniger als einer Minute.

Bei jedem Proband wurden auf diese Weise zwei Messungen (Präbolus und Bolus) mit jeweils drei Schichtebenen à 60 Bildern aufgenommen.

3.2 Datenanalyse

Für die Absolutquantifizierung der myokardialen Perfusion werden die Signalintensitätsverläufe im Myokard während des Kontrastmittel-First-Pass erfasst. Nach Basislinien- und Partialvolumenkorrektur werden die korrigierten Signalintensitäts-Zeitkurven mit Hilfe der AIF entfaltet. Dadurch erhält man quantitative Perfusionswerte.

Da trotz einer Bildaufnahme in Atemanhaltetechnik und EKG-getriggert gewisse Lageveränderungen des Herzens unvermeidbar sind (z.B. Zwerchfellbewegungen), ist es zunächst notwendig die akquirierten Bilder einer Bewegungskorrektur zu unterziehen.

Für die automatische Bildregistrierung wurde manuell eine rechteckige ROI ausgewählt, die auf allen Bildern der Serie das Herz enthält. Mittels „Interactive Data Language“ (IDL) wurde in dieser ROI ein Registrierungsalgorithmus ausgeführt, der auf einer von Adluru et al. entwickelten Methode basiert (88). Anders als bei der von Adluru präsentierten Methode wurde bei dem in dieser Arbeit verwendeten und von der eigenen Arbeitsgruppe entwickelten Registrierungsalgorithmus (89) ein zusätzlicher, konstanter Zeitverlauf der Modellbilder zugelassen. Der Algorithmus wurde gestoppt, wenn die Summe aller Verschiebungen innerhalb einer Serie weniger als drei Pixel betrug oder wenn der fünfte Rekursionsschritt abgeschlossen war.

Im nächsten Schritt wurden die bewegungskorrigierten Perfusionsbilder mit dem IDL-gestützten Programm „CardioPerfusion“ (cper), das ebenfalls aus der eigenen Arbeitsgruppe stammt, manuell segmentiert. Dabei wurde pro Schicht einer Messung zunächst ein Referenzbild ausgewählt, bei dem der KM-Bolus gerade das Cavum des linken Ventrikels, noch nicht aber das Myokard erreicht hat. Dadurch war das Myokard gut von dem signalintensiven Blutpool der Ventrikel abgrenzbar. Auf diesem Referenz-

bild wurden nun manuell möglichst genau die endo- und epikardialen Konturen des linksventrikulären Myokards eingezeichnet und automatisch auf die restlichen 59 Bilder dieser Schicht übertragen. Dennoch mussten die Bilder einzeln manuell nachkorrigiert werden, da gerade gegen Ende der Bilderserie, trotz vorangegangener Bewegungskorrektur, Lageabweichungen nicht verhindert werden konnten. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass viele Probanden den Atem nicht über den gesamten Akquisitionszeitraum von 60 Bildern anhalten konnten. Um eine genauere räumliche Beurteilung des Myokards zu ermöglichen und Perfusionsanomalien begrenzteren Myokardarealen zuordnen zu können, wurde der Myokardring automatisch in 8 Sektoren unterteilt, für die jeweils eine eigene Signalintensitätskurve bestimmt wurde. Um diese einheitlich und räumlich reproduzierbar anzulegen, wurde die Verbindungslinie zwischen dem Zentrum des linken Ventrikels und der ventralen Insertionsstelle des rechten an den linken Ventrikel als Referenzlinie definiert. Von dieser aus erfolgte die Nummerierung der 8 Sektoren gegen den Uhrzeigersinn (siehe Abb. 3).

Abschließend mussten noch jeweils eine „Region of Interest“ (ROI) in das rechte und linke Ventrikelcavum gelegt werden, wobei darauf geachtet wurde keine Papillarmuskeln oder Myokardanteile mit einzubeziehen. Diese ROIs dienen der Aufzeichnung der Signalintensitätsverläufe in den Ventrikellumina zur Bestimmung der AIF, und als Grundlage für die Kontaminationskorrektur der myokardialen Signalintensitäts-Zeit-Kurven.

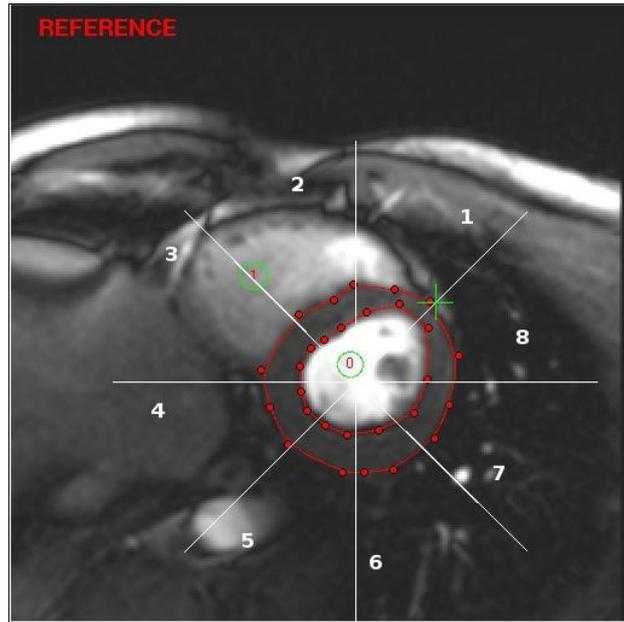


Abbildung 3: Referenzbild der manuellen Segmentation mit dem Programm „cardio perfusion“. Endokardiale und epikardiale Myokardbegrenzung (rot); Referenzpunkt für die automatische Sektoreinteilung (grünes Kreuz); ROIs (grüne Kreise 0 und 1 in den Ventrikellumina).

Mit dem Programmbestandteil „Perfusion Calculation“ wurden nun jeweils die Signalintensitätsmittelwerte für die einzelnen Myokardsektoren und die ROIs ermittelt und daraus Signalintensitäts-Zeit-Kurven erstellt.

Sowohl die Basislinien- als auch die Partialvolumenkorrektur dieser Signalintensitäts-Zeit-Kurven erfolgte mit dem hausintern entwickelten IDL-Programm „CardioPerfusion to Deconvolution“ (cper2deco). Zur Korrektur des inhomogenen HF-Feldes (Basislinienkorrektur) wurden die Signalintensitäts-Zeit-Kurven zu Kurven mit relativer Signaländerung konvertiert. Dafür wurde von den Signal-Zeit-Kurven zunächst das Basisliniensignal subtrahiert und das Resultat anschließend durch dasselbe dividiert. Für die Kontaminationskorrektur wurden Kurven, proportional zu den Signalintensitäts-Zeit-Kurven der Ventrikel, von denen des Myokards subtrahiert und jeweils die Kurve mit der geringsten Basislinien-Varianz gewählt. (68)

Die AIFs wurden aus den Signalintensitätsverläufen der ROIs des linken Ventrikels ermittelt. Für die Bolus-Messungen (4 ml KM-Bolus) wurden, gemäß dem beschriebenen Präbolus-Verfahren, die korrekten AIFs aus den AIFs der vorangegangenen Präboli (1 ml KM-Bolus) generiert. Durch Addition von vier AIFs des 1 ml-Präbolus, jeweils um die

Injektionsdauer von 1 ml verschoben, lässt sich die AIF einer 4 ml Serie konstruieren. (67)

Für die AIF wurde als HF-Feld-Korrekturfaktor der Mittelwert der Basislinien aller acht Sektoren einer Schicht gewählt.

Um aus den errechneten Daten nun die Perfusionswerte zu erhalten, wurden die Kurven der relativen Signaländerung mit dieser AIF entfaltet. Als Bedingung dafür wurde eine Exponentialfunktion als Residuum verwendet (63). Der erste Wert der Residuumfunktion, die die Systemantwort auf die Eingabe (δ -Input) repräsentiert, entspricht dem quantitativen Wert der myokardialen Perfusion. Diese Entfaltung verringert das χ^2 (Chi-Square) der Kurven der relativen Signaländerung und des Fit. Der Fit stellt die Faltung des Residuums mit der AIF dar (62). Auf diese Weise wurden die Perfusionswerte für alle acht Sektoren der drei betrachteten myokardialen Schichten berechnet.

Die Bestimmung des Bildrauschens (noise) ist eine anspruchsvolle Aufgabe in der Mehrspulen-in vivo-MR-Bildgebung und gerade bei der Etablierung einer Bildgebung mit höheren Feldstärken von Interesse. Für die Abschätzung des CNR wurde in dieser Arbeit die Differenz der maximalen Signalintensitäten vor und nach dem Anfluten des KM-Bolus, als Maß für den Kontrast, durch die Standardabweichung der Differenz der gemessenen Werte und der Fitwerte, als Maß für das Rauschen, dividiert (74, 90).

Es wurden bei 20 Probanden jeweils 3 myokardiale Schichten zu je 8 Sektoren gemessen. Aus den Daten der 24 Sektoren eines Probanden wurden für jeden Probanden der mittlere myokardiale Fluss mit Standardabweichung und das CNR mit Standardabweichung bestimmt.

Um den myokardialen Blutfluss und das CNR aller Probanden im Mittel anzugeben, wurden die Mittelwerte der Perfusionswerte und des CNR der einzelnen Probanden gemittelt und jeweils die Standardabweichung bestimmt.

Zusätzlich wurden die Standardabweichungen der Perfusionswerte der einzelnen Probanden sowie der einzelnen Schichten gemittelt.

Mit Microsoft Excel wurden die erhaltenen Daten sowie deren Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) tabellarisch zusammengefasst und graphisch in Form von Punktdiagrammen dargestellt.

4 Ergebnisse

Die 3 T-First-Pass-Perfusionsmessung des menschlichen Herzens konnte bei allen 20 Probanden erfolgreich durchgeführt werden und wurde von diesen sehr gut toleriert. Kein Proband berichtete über Schwindel und es wurden auch keinerlei unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf das Kontrastmittel beobachtet.

Abbildung 4 zeigt exemplarisch die Bilderfolge von 60 Bildern der First-Pass-Perfusionsmessung einer mittventrikulären Schicht eines gesunden Probanden. Aufgenommen wurde sie bei einer Magnetfeldstärke von 3 T mit einer Standard-TrueFISP-Sequenz. In Abbildung 5 ist ein repräsentatives Bild dieser Bilderfolge zum Zeitpunkt der myokardialen Kontrastmittelanflutung vergrößert dargestellt.



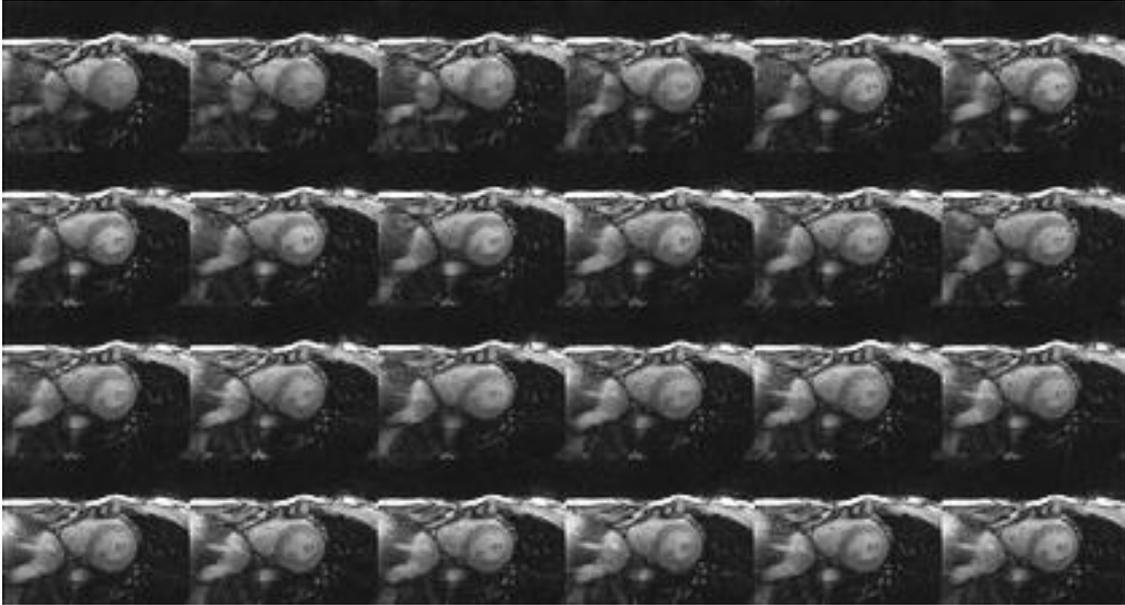


Abbildung 4: Bilderfolge von 60 Bildern der First-Pass-Perfusionsuntersuchung einer mittventrikulären Schicht eines gesunden Probanden.

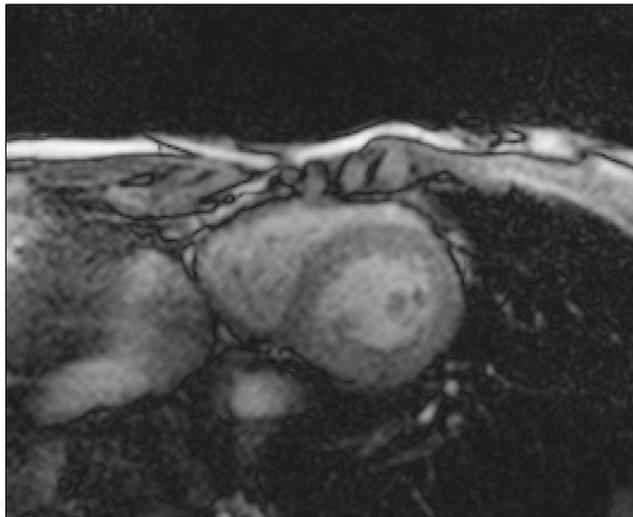


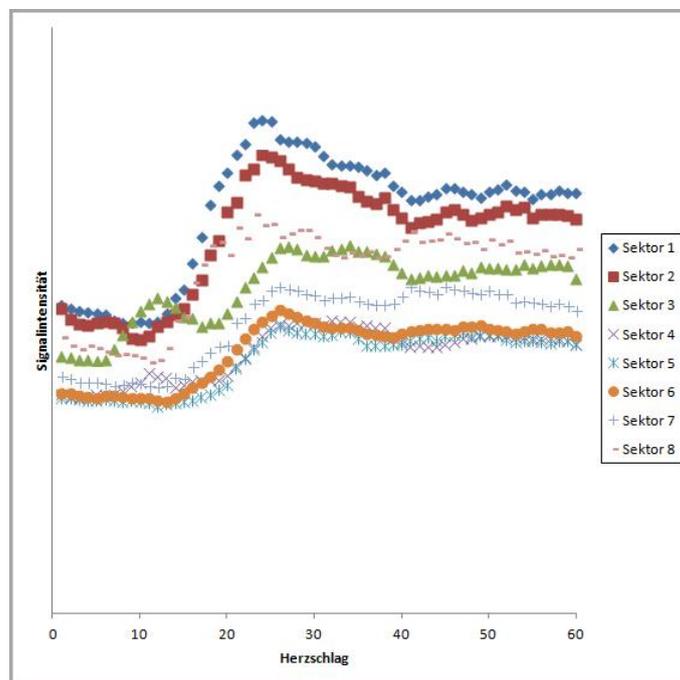
Abbildung 5: Repräsentatives Bild der obigen Bilderfolge zum Zeitpunkt der myokardialen Kontrastmitelanflutung.

Die akquirierten Bilder zeigen eine sehr gute Bildqualität, bei hoher räumlicher Auflösung in der Schichtebene (in plane) ($1,7 \times 1,7 \text{ mm}^2$) und damit auch eine deutliche Abgrenzbarkeit selbst kleiner anatomischer Strukturen, wie beispielsweise der Papillarmuskeln des Herzens. Durch die höhere Feldstärke bedingte Artefakte wie

Suszeptibilitäts-, „chemical shift“- oder durch dielektrische Effekte verursachte Artefakte fielen nicht in höherem Maße auf.

In der oben gezeigten Bilderfolge ist sehr gut die Kontrastmittelpassage des antekubital applizierten Gadobutrols zu verfolgen: Ab Bildreihe 2 ist eine deutliche Signalintensitätssteigerung des rechten Ventrikels zu erkennen. Nachdem das KM den Lungenkreislauf passiert hat, gelangt es in den linken Ventrikel und führt dort ab Bildreihe 3 ebenfalls zu einer starken Signalanhebung. Bis zu diesem Zeitpunkt zeigt das Myokard noch ein gleichmäßig geringes MR-Signal. Erst in den darauffolgenden Bildern, nachdem das KM über die Koronargefäße das Myokard erreicht hat, ist auch ein homogener myokardialer Signalanstieg zu verzeichnen.

Aus den aufgenommenen Bildern konnten erfolgreich die myokardialen Signalintensitätsverläufe bestimmt werden. In Abbildung 6 sind exemplarisch die myokardialen Signalintensitäts-Zeit-Kurven der acht Sektoren der mittventrikulären Schicht aus obiger Bilderfolge dargestellt. Das obere Bild zeigt die Kurven vor B1-Feld- und Kontaminationskorrektur, das untere danach.



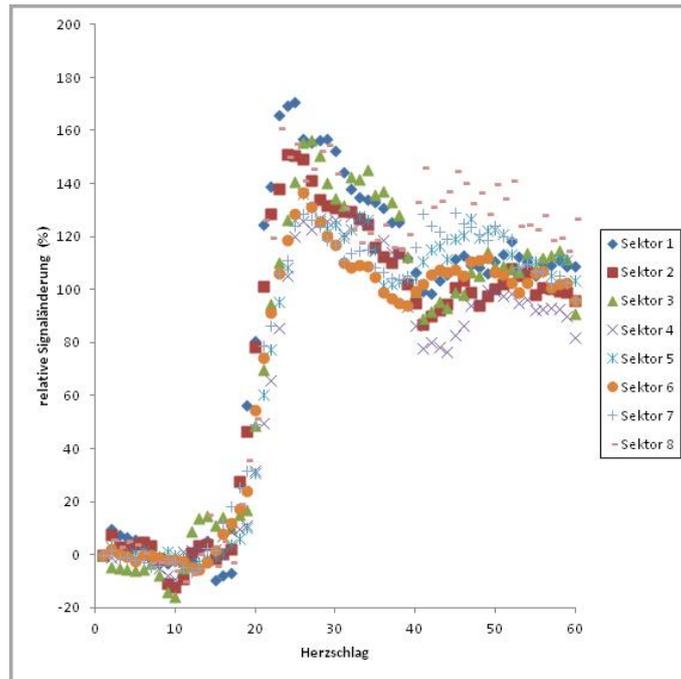


Abbildung 6: Myokardiale Signalintensitäts-Zeit-Kurven der acht Sektoren der mittventrikulären Schicht der obigen Bilderfolge vor (oben) und nach (unten) B1-Feld- und Kontaminationskorrektur.

Durch Entfaltung mit der AIF war es möglich aus den korrigierten Signalintensitäts-Zeit-Kurven die entsprechenden absoluten Perfusionswerte zu bestimmen. In der folgenden Tabelle sind exemplarisch die Perfusionswerte dargestellt, die aus den oben abgebildeten Signalintensitäts-Zeit-Kurven ermittelt wurden.

Sektor	1	2	3	4	5	6	7	8
Perfusion (in ml/g/min)	1,024	0,917	0,743	0,749	0,724	0,76	0,752	0,772

Tabelle 2: Exemplarische Perfusionswerte (in ml/g/min) der acht Myokardsektoren einer mittventrikulären Schicht, ermittelt aus den oben abgebildeten Signalintensitäts-Zeit-Kurven.

Pro Proband wurden drei myokardiale Schichten ausgewertet: eine in Nähe der Herzbasis, eine mittventrikuläre und eine herzspitzennahe. Aus den Daten dieser drei Schichten wurde für jeden Probanden sowohl der Mittelwert der quantitativen Perfusion in ml/g/min als auch das mittlere CNR bestimmt. Zusammen mit dem Alter, dem Geschlecht und der mittleren Herzrate, sind diese in Tabelle 3 dargestellt.

Proband	Alter	Geschlecht	Herzrate	Perfusion im Mittel	CNR im Mittel
1	26	F	74,1	1,156	28,025
2	24	M	73,9	1,168	12,852
3	25	F	74,3	1,063	18,078
4	24	F	77,9	0,570	12,544
5	24	F	80,5	0,795	16,020
6	25	F	60,2	1,226	13,841
7	23	F	46,5	0,692	18,015
8	30	M	65,0	0,429	9,028
9	25	M	65,5	0,537	8,291
10	26	M	78,6	0,429	7,255
11	27	F	73,4	0,807	7,659
12	27	F	66,4	1,024	22,438
13	25	F	56,2	0,824	11,384
14	23	M	56,1	0,567	13,697
15	21	F	73,7	0,488	11,699
16	60	F	68,8	1,404	9,391
17	23	M	56,8	1,157	12,116
18	24	F	57,3	1,044	8,653
19	23	M	67,4	1,069	11,839
20	23	M	61,1	0,737	12,970

Tabelle 3: Auflistung von Alter (in Jahren), Geschlecht, mittlerer Herzrate (in Schlägen/min), Perfusion im Mittel (in ml/g/min) und CNR im Mittel für jeden einzelnen der 20 gesunden Probanden.

Der absolute myokardiale Blutfluss, gemittelt über die Mittelwerte der einzelnen Probanden, liegt bei $0,859 \pm 0,298$ ml/g/min (Mittelwert \pm SD), das CNR bei $13,290 \pm 5,193$.

Die Standardabweichung der Perfusionswerte der einzelnen Probanden beträgt gemittelt $0,245$ ml/g/min und die Perfusionswerte der einzelnen Schichten weisen im Mittel eine Standardabweichung von $0,188$ ml/g/min auf.

In Diagramm 3 und 4 wurden die mittleren Perfusionswerte und das mittlere CNR der einzelnen Probanden mit der jeweiligen Standardabweichung graphisch veranschaulicht.

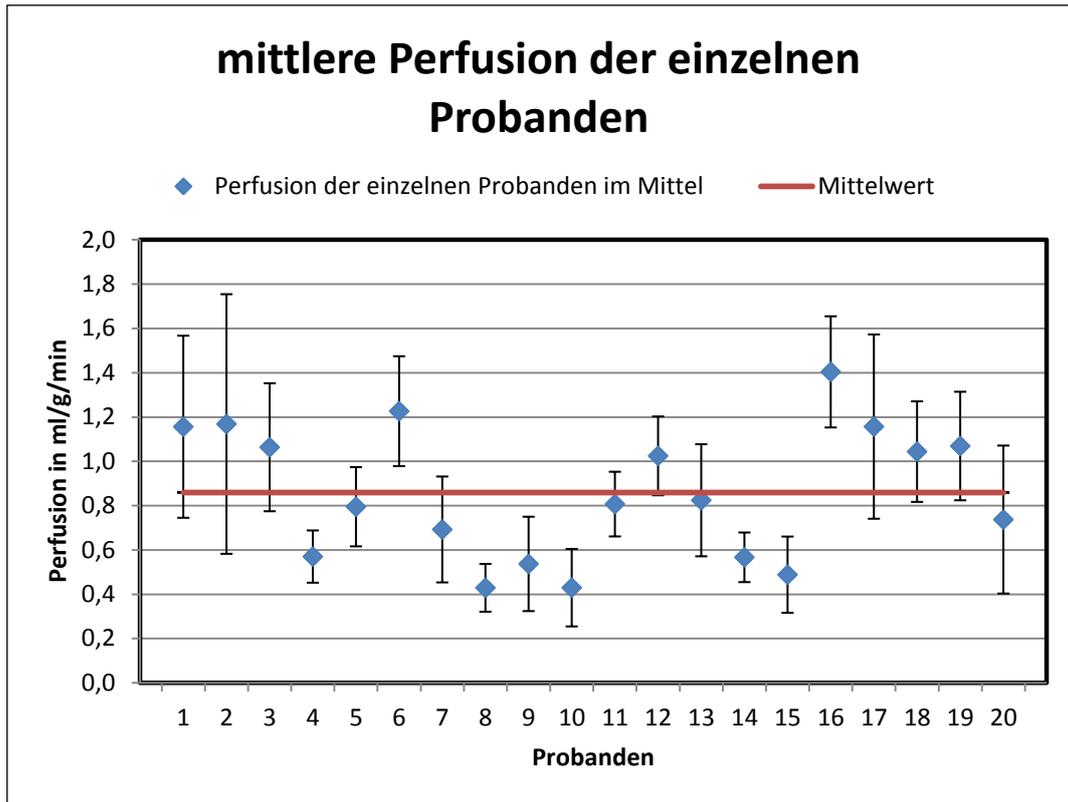


Diagramm 3: mittlere Perfusion der einzelnen Probanden mit Standardabweichung und Gesamtmittelwert.

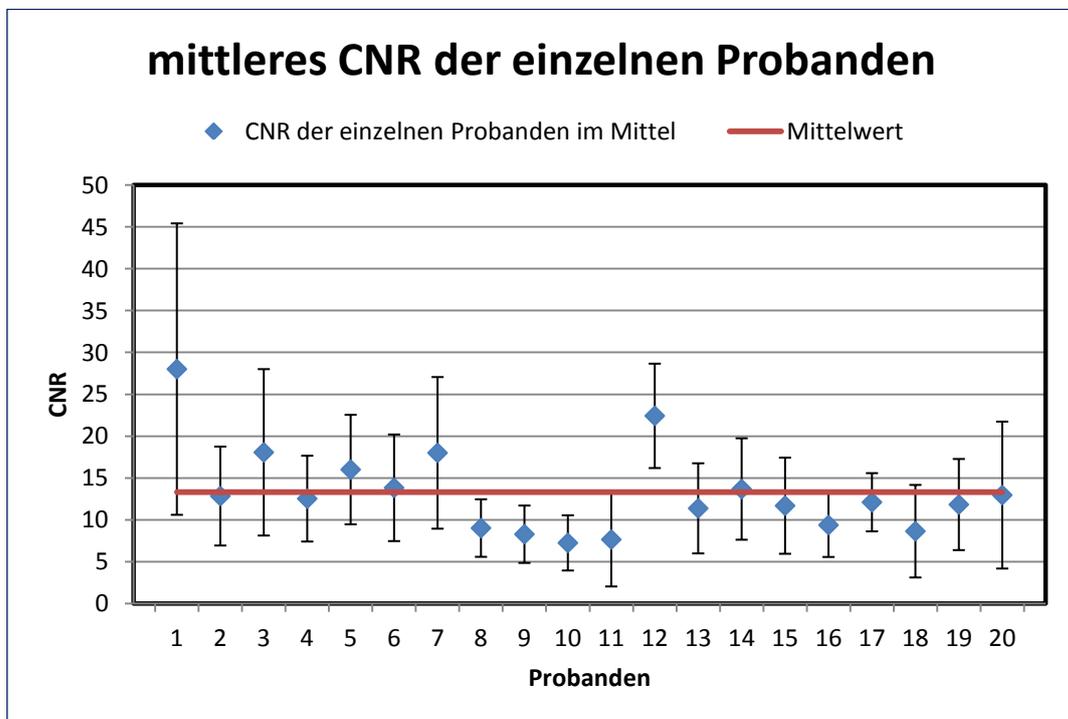


Diagramm 4: mittleres CNR der einzelnen Probanden mit Standardabweichung und Gesamtmittelwert.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die myokardiale Perfusion von 20 gesunden Probanden mittels First-Pass-MR-Bildgebung unter Ruhebedingungen bei einer Magnetfeldstärke von 3 T absolutquantifiziert.

5.1 Erörterung der angewendeten Methoden

Die myokardiale Perfusionsmessung nach dem Präbolus-Verfahren kann generell mit verschiedenen Gadoliniumpräparaten durchgeführt werden. In dieser Arbeit wurde Gadobutrol (Gadovist®) verwendet, da damit, im Vergleich zu den anderen Verbindungen, das höchste CNR erreicht werden konnte (74). Voraussetzung für eine Quantifizierung der myokardialen Perfusion ist die korrekte Ermittlung der AIF. Durch Anwendung des Präbolus-Bolus-Verfahrens wurden sowohl Sättigungseffekte im Blutpool bei der Bestimmung der AIF vermieden, als auch ein hohes SNR bei der Messung der myokardialen Signalintensitäts-Zeit-Kurven erzielt (31, 67).

Ruan et al. berichteten, dass bei einer First-Pass-Perfusionsbildgebung bei 3 T die SR-True-FISP-Sequenz ein signifikant höheres SNR und CNR und damit eine bessere Bildqualität liefert als die SR-Turbo-FLASH-Sequenz (91). In einer vergleichenden First-Pass-Perfusionsstudie wiesen Fenchel et al. mit einer SR-True-FISP-Sequenz Perfusionsdefekte mit höherer Sensitivität nach als mit einer Turbo-FLASH-Sequenz (92).

Bei der MR-Bildgebung des Herzens spielen Bewegungsartefakte eine große Rolle. Durch die EKG-Triggerung wird die Bildaufnahme den zyklischen Herzbewegungen angepasst. Die jeweiligen Herzschnitte werden dadurch immer in der gleichen Phase des Herzzyklus aufgenommen. Die durch die Atmung bedingte Mitbewegung des Herzens stellt ein Hauptproblem bei der Quantifizierung der myokardialen Perfusion dar. Durch diese nehmen zum einen Partialvolumeneffekte zu, zum anderen wird unklar, welche HF-Impuls-Anregungen im Zielgewebe vorausgegangen sind und welcher Bereich zur Signalerzeugung genutzt worden ist (93). Die einfachste und auch am weitesten verbreitete Methode die Atembewegung zu kompensieren ist die Atemanhalte-

technik, wie sie auch bei den Messungen dieser Arbeit angewandt wurde. Problematisch ist, dass es vielen Probanden und Patienten schwerfällt den Atem über den für die Bildakquisition von 60 Bildern benötigten Zeitraum anzuhalten. So traten auch bei dem gesunden Probandenkollektiv der vorliegenden Messungen am Ende einer Bilderserie regelhaft Bewegungsartefakte durch vorzeitige Atemmanöver auf. Besonders bei Patienten, die auf Grund von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems respiratorisch eingeschränkt sind, oder bei Messungen unter pharmakologischem Stress stellen diese ein großes Problem dar. In diesen Fällen wird eine zusätzliche Wiederausrichtung der Bilder erforderlich. Die früher notwendige und sehr zeitintensive manuelle Korrektur jedes einzelnen Bildes in Bezug auf ein Referenzbild konnte in der vorliegenden Arbeit weitgehend durch eine automatisierte Bewegungskorrektur ersetzt werden. Der hierfür eingesetzte Registrierungsalgorithmus basiert auf einer von Adluru et al. entwickelten, iterativen, modellbasierten Registrierungs-methode (88). Dabei wird für jedes Einzelbild einer Serie ein Referenzbild erstellt und jedes Originalbild in Bezug auf sein zugehöriges Modell registriert. Dies ist von Vorteil gegenüber der Verwendung eines einzigen Referenzbildes für die gesamte Serie, die zu Fehlregistrierungen der Einzelbilder führen kann, da der Kontrast zwischen den Bildern erheblich variiert (88). Die Grundidee der modellbasierten Registrierungs-methode ist, dass die Signalintensitäts-Zeit-Kurven optimal registrierter Perfusionsbilder für jedes Pixel im Zeitverlauf relativ glatt sind. Bewegung ist durch Ausreißer in den Signalintensitäts-Zeit-Kurven charakterisiert. Durch ein parametrisches Modell kann ein glatter Fit zu den Daten erzeugt werden, der die Ausreißer identifiziert und ein Maß für die Bewegung darstellt. Aus den parametrisierten Kurven werden zu den Originalbildern korrespondierende Modellbilder erstellt. Die Registrierung erfolgt durch Minimierung der mittleren quadratischen Differenz. (88)

Abweichend von der von Adluru präsentierten Methode wurde ein zusätzlicher, konstanter Zeitverlauf für die Modellbilder dieser Studie zugelassen. Da das konstante Modell in Regionen ohne Kontrastmittelaufnahme realistischer ist, kann damit die Qualität des Fit (Chi-Quadrat Test) verbessert werden (89). Außerdem unterscheidet sich die in dieser Arbeit verwendete Methode durch Einführung von zwei Stoppkriteri-

en von Adlurus Algorithmus, welcher iterativ solange fortfährt, bis keine weitere Verschiebung mehr erfolgt.

Auch von anderen Arbeitsgruppen wurden verschiedene automatisierte Verfahren zur Bewegungskorrektur der akquirierten Bilder entwickelt (94-99). Wie Adluru et al. schlagen beispielsweise auch Bidaut und Vallée eine Registrierungsmethode vor, bei der nicht segmentierte Landmarken genutzt werden, sondern die gesamte Signalintensitätsinformation, die in den Bildern zur Verfügung steht (94). Dadurch eröffnet sich die Möglichkeit nicht nur eine zweidimensionale Verschiebung in der Schichtebene zu berücksichtigen, sondern auch Drehbewegungen und sogar nicht-starre Formveränderungen einzubeziehen (94). Die Schichtdicke und Partialvolumeneffekte, die durch eine Bewegung aus der Schichtebene heraus verursacht werden, können Drehbewegungen kaschieren. Bei Bildern höherer Auflösung wird es allerdings nötig sein sich auch mit den Effekten von Drehbewegungen zu befassen. Da in Perfusionsstudien die Bilder in derselben Phase des Herzzyklus aufgenommen werden, stimmt das Erscheinungsbild des linken Ventrikels auf diesen meist gut überein. Nicht-starre Formveränderungen müssen deshalb in der Regel nicht berücksichtigt werden (95). Sie können aber von Interesse sein, wenn Bilder von verschiedenen Patienten registriert werden sollen.

Nach Kontrastmittelinjektion verändern sich die Signalintensitäten im Myokard und im Blutpool des linken und rechten Ventrikels signifikant. Konventionelle Registrierungsalgorithmen, die auf der Detektion der Myokardkonturen basieren (100) sind deshalb schwierig einzusetzen und dürften beim Vorliegen von Perfusionsdefekten nicht funktionieren. Dieses Problem wird durch Methoden umgangen, die die Signalintensität der Bilder und nicht segmentierte Merkmale nutzen. Auch Kawakami et al. präsentieren eine solche Registrierungsmethode zur Bewegungskorrektur im Rahmen von MR-Perfusionsanalysen (97). Ihr Ansatz beruht auf einem von Nestares und Heeger entwickelten Algorithmus für die automatische Ausrichtung von MR-Aufnahmen, die mit unterschiedlichen Protokollen oder Spulen akquiriert wurden und somit auch nicht die Annahme erfüllen, dass korrespondierende Voxel zweier Aufnahmen die gleiche Signalintensität besitzen (101). Dieser Algorithmus gründet auf einer verlaufs-basierten Bildregistrierungsmethode mit stabiler Abschätzung der Verlagerungsparameter. Bei

der „stabilen Abschätzung“ werden automatisch diejenigen Voxel ignoriert, in denen die Signalintensität signifikant zwischen den Aufnahmen abweicht (97).

Als ein Hauptproblem all dieser retrospektiven Bewegungskorrekturen bleibt, dass Verschiebungen aus der Schichtebene heraus (senkrecht zur Schichtebene, „through-plane“) nicht gemessen und korrigiert werden können. Pedersen et al. zeigten jedoch, dass atembedingte „through-plane“-Bewegungen durchaus die myokardialen Perfusionmessungen verfälschen können (102). Durch eine auf der Navigatortechnik basierende, prospektive Schichtverfolgung, konnte die Arbeitsgruppe durch Korrektur der „through-plane“ Bewegung auch eine deutliche Reduktion der „in-plane“-Verschiebung erzielen und damit eine Verbesserung der myokardialen Perfusionmessungen bei 3 T erreichen (102). In der koronaren MR-Angiographie ist die Anwendung von Navigatorverfahren zur Korrektur der Atembewegung weit verbreitet (103). Im Gegensatz zum herkömmlichen externen Monitoring der Atemexkursion, beispielsweise mittels Atemgurt (104), bieten Navigatorsequenztechniken nicht relative Informationen über die respiratorische Phase, sondern absolute Informationen über die tatsächlichen Organverschiebungen. Im Gegensatz zur MR-Koronarangiographie sind bei der MR-Perfusionsbildgebung allerdings weder eine retrospektive noch eine prospektive Atemtriggerung der Bildaufnahme möglich, da hierdurch bei weitem nicht die nötige zeitliche Auflösung erreicht würde, um die Signalintensitätsverläufe suffizient zu erfassen. Auch Cleppien et al. sehen in der prospektiven Schichtverfolgung den einzig möglichen Ansatz für die navigatorbasierte MR-First-Pass-Perfusionmessung (93). Bei diesem prospektiven Verfahren wird durch eine geeignete Pulssequenz die Herzbewegung vorkalkuliert und die Schichtposition durch Anpassung der Gradienten-, Anregungs- und Akquisitionsparameter entsprechend korrigiert (105).

Um nicht auf die Kooperation der Patienten angewiesen zu sein und weniger fehlerbehaftete Perfusionswerte zu erzielen, wird es das Ziel sein MR-First-Pass-Perfusionmessungen zukünftig unter freien Atembedingungen durchführen zu können. Es existieren verschiedene automatisierte Verfahren zur retrospektiven Bewegungskorrektur der akquirierten Bilddaten. Eine Reduktion der „through-plane“-Bewegung wird jedoch erst durch den Einsatz einer auf der Navigatortechnik basieren-

den prospektiven Schichtverfolgung möglich. Es wird nötig sein diese fortgeschrittenen Methoden für den routinemäßigen Einsatz zugänglich zu machen, ohne den MR-Untersuchungsprotokollen übermäßige Komplexität zu verleihen. Dazu muss die Genauigkeit und Robustheit der Verfahren noch weiter optimiert werden (102).

Im Rahmen der Auswertung der aufgenommenen Perfusionsbilder wurden die Myokardkonturen auf dem Referenzbild manuell eingezeichnet. Diese wurden anschließend, zusammen mit der myokardialen Segmenteinteilung, automatisch auf die restlichen 59 Bilder der Serie übertragen. Trotz Bewegungskorrektur und Bildaufnahme mit Atemanhaltetechnik musste ein Großteil der Bilder auf Grund von Lageveränderungen des Herzens manuell nachkorrigiert werden. Dies ist sehr aufwändig und nimmt entsprechend viel Zeit in Anspruch, wodurch die klinische Einsetzbarkeit zum jetzigen Zeitpunkt noch deutlich reduziert ist. In der von Weng et al. präsentierten Arbeit „Automatic postprocessing for the assessment of quantitative human myocardial perfusion using MRI“ wird ein automatisiertes Auswertungsverfahren vorgestellt, bestehend aus automatischer Bildregistrierung, automatischer Bildsegmentierung und automatischer Bestimmung der quantitativen Perfusionswerte aus den Signalintensitäts-Zeitkurven (89). Die Variabilität der auf diese Weise erzielten Ergebnisse entspricht dabei der manuellen Auswertung. Gleichzeitig konnte allerdings eine Zeitreduktion der notwendigen Benutzerinteraktion um den Faktor 25 erreicht werden (89). Eine wesentliche Reduktion der Gesamtauswertungszeit war auf Grund der langen Rechenzeiten zwar noch nicht möglich, könnte aber durch Quellcode-Optimierung und schnellere Hardware erreichbar werden. Automatisierte Auswertungsverfahren werden bei der Etablierung der quantitativen myokardialen MR-Perfusionsbildgebung in der klinischen Routine eine wichtige Rolle spielen.

Neben dem erheblichen Zeitaufwand liegt ein weiteres Problem der manuellen Auswertung darin, dass sie dem Einfluss der auswertenden Person unterliegt (30). Betrachtet man die Intra- und Interobservervariabilität für die MR-First-Pass-Perfusionsbildgebung, zeigt die rein visuelle Analyse von Perfusionsserien bei wenig erfahrenen Begutachtern eine lediglich moderate Interobserver-Kongruenz (106). Durch standardisierte Auswertungskriterien oder größere Erfahrung der Untersucher

konnte jedoch eine gute Übereinstimmung erreicht werden (106). Bei der quantitativen First-Pass-Perfusionsanalyse ist die Intraobservervariabilität gering. Im Gegensatz zur visuellen Analyse muss der Untersucher keine Erfahrung in der Erkennung von Perfusionsdefekten besitzen. Die Interobservervariabilität hängt hier vor allem von der korrekten Einzeichnung der Myokardkonturen ab. Die manuelle Segmentation unterliegt einem Lernprozess. Deshalb wurden zunächst aus Vorgängerarbeiten vorliegende Perfusionsbilder probesegmentiert und die erhaltenen Perfusionswerte verglichen, bevor die Auswertung der Perfusionsbilder dieser Arbeit vorgenommen wurde. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem in myokardialen Regionen mit niedrigem SNR und hoher Anfälligkeit für Bildartefakte die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern vermindert war (107). Die Hochfeld-MR-Bildgebung dürfte, mit einem gesteigerten SNR und CNR sowie einer höheren räumlichen Auflösung, ein deutliches Verbesserungspotential bezüglich der Intra- und Interobservervariabilität für quantitative First-Pass-Perfusionsmessungen bieten. Da es hierzu bisher jedoch kaum Daten gibt, wird dies in entsprechenden Studien noch bestätigt werden müssen.

In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl von Methoden zur Quantifizierung der myokardialen Perfusion mittels First-Pass-MR-Bildgebung veröffentlicht (23, 28, 31, 62, 65, 108-114). Zur Validierung dieser Methoden wurden verschiedene Referenzmethoden eingesetzt. Den Goldstandard zur Bestimmung des myokardialen Blutflusses (MBF) beim Menschen stellt die PET dar. So konnte für verschiedene MR-Methoden zur Bestimmung des MBF und der myokardialen Perfusionsreserve (MPR) eine signifikante Korrelation mit den korrespondierenden PET-Werten gezeigt werden (108, 112, 115-118). Die MBF-Messung mit fluoreszierenden Mikrosphären ist eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung von Referenzwerten im Tierversuch (31, 117). Als Goldstandard zur Messung der koronaren Flussreserve kann auch die intravaskuläre Doppler-Ultraschalluntersuchung zur Validierung der MR-MPR eingesetzt werden (62, 111). In den einzelnen Studien zeigt sich eine gute Korrelation zwischen den Daten der MR-Bildgebung und denen der Referenzmethoden. Trotzdem variieren die Perfusionswerte der einzelnen Studien stark. Unterschiede zwischen den gemessenen Probanden- oder Patientenpopulationen, unterschiedliche, spezifische Bildakquisitionsparameter, von-

einander abweichende Kontrastmitteldosen und -arten und verschiedene Bildanalysemethoden, sind für diese Bandbreite an Perfusionsergebnissen verantwortlich. Ziel muss es sein, studienübergreifend komparable Perfusionswerte zu erhalten. Dafür sind Arbeiten nötig, die den Einfluss der einzelnen Faktoren auf die Ergebnisse ermitteln (74, 119) und diese damit vergleichbarer machen. Dies gilt umso mehr, als eine standardisierte Durchführung von Perfusionsmessungen noch weit entfernt scheint, angesichts der ständigen Innovationen und Optimierungsarbeiten durch die aktuelle Forschung (120). Neben der Frage der Durchführbarkeit der MR-Perfusionsbildgebung des Herzens bei einer Feldstärke von 3 T stellt sich folglich auch die Frage, wie sich die gemessenen Perfusionswerte, verglichen mit denen niedrigerer Feldstärken, verhalten.

5.2 Ergebnisse und deren Einordnung in die bestehende Datenlage

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass eine Quantifizierung der myokardialen Perfusion mittels MR-First-Pass-Perfusionsbildgebung auch bei 3 T durchführbar ist. Sie wurde von allen 20 Probanden sehr gut toleriert, ohne Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen. Die Aufnahmen zeichnen sich durch eine hohe Bildqualität aus. Eine potentielle Einschränkung der MR-Bildgebung bei 3 T sind hochfeldtypische Bildartefakte. Mit den verwendeten Sequenzparametern, der in dieser Studie eingesetzten TrueFISP-Sequenz, wurden jedoch nicht vermehrt Artefakte wie „dark rim“- , Suszeptibilitäts-, „chemical shift“- oder durch dielektrische Effekte bedingte Artefakte beobachtet.

Die Standardabweichung des mittleren MBF von 0,298 ml/g/min gibt an, dass sich die einzelnen Probanden hinsichtlich ihrer kardialen Perfusion interindividuell leicht unterscheiden, nicht jedoch wie konsistent sich die Werte innerhalb eines Probanden verhalten. Dies drückt die Standardabweichung der Perfusionswerte der einzelnen Probanden mit 0,245 ml/g/min im Mittel aus. Am besten stimmen die Flüsse innerhalb der einzelnen Schichten überein (gemittelte Standardabweichung von 0,188 ml/g/min). Die Standardabweichung des mittleren MBF dieser Arbeit (0,298 ml/g/min) lässt sich

gut mit den Standardabweichungen einer Vorgängerarbeit (0,37 ml/g/min und 0,21 ml/g/min) in Einklang bringen, die bei 1,5 T und ebenfalls mit Gadobutrol als KM durchgeführt wurde (74). Auch andere Arbeitsgruppen liegen mit ihren Werten in diesem Bereich. Pack und DiBella erhalten beispielsweise, je nach Analysemethode, mit den Kontrastmitteln Gadopentetatsäure und Gadobenatsäure Standardabweichungen zwischen 0,22 und 0,28 ml/g/min (119). Ebenfalls vergleichbar ist die Ergebnisvariation der in PET-Studien ermittelten Perfusionswerte (0,16 – 0,26 ml/g/min Standardabweichung) (108, 112, 115, 121).

Der mittlere MBF von 0,859 ml/g/min entspricht den bei 1,5 T gemessenen Ruhe-Perfusionswerten, welche von dieser Arbeitsgruppe in vorangegangenen Studien publiziert wurden (67, 74, 90). Tabelle 4 gibt einen Überblick über diese Vergleichswerte. Alle Daten entstammen Messungen, die unter Anwendung der Präbolus-Technik (67) durchgeführt wurden. Aufgeführt sind jeweils nur die Ergebnisse aus den ersten Messungen einer Messreihe, da gezeigt wurde, dass zweite Untersuchungen generell erniedrigte Perfusionswerte liefern (74). Sie sind daher für einen Vergleich nicht geeignet.

Studie	Perfusion (in ml/g/min)	KM	KM-Dosis (in ml)
“Prebolus Quantitative MR Heart Perfusion Imaging” (67)	0,72 ± 0,13	Gadopentetatsäure (Magnevist®)	8
	0,67 ± 0,10		12
“Comparison of Different Contrast Agents and Doses for Quantitative MR Myokardial Perfusion Imaging” (74)	0,71 ± 0,15	Gadopentetatsäure (Magnevist®)	8
	0,64 ± 0,14		12
	0,64 ± 0,21	Gadobenatsäure (MuliHance®)	4
	0,51 ± 0,09		6
	0,31 ± 0,15		9
	0,93 ± 0,37	Gadobutrol (Gadovist®)	4
	0,74 ± 0,21		6

<p>“Comparison of Intravascular and Extracellular Contrast Media for Absolute Quantification of Myocardial Rest-Perfusion Using High-Resolution MRI” (90)</p>	<p>0,62 ± 0,25</p>	<p>Gadobenatsäure (MuliHance®)</p>	<p>4</p>
---	--------------------	--	----------

Tabelle 4: Vergleichs-Perfusionswerte vorangegangener Studien der Arbeitsgruppe bei 1,5 T; unter Ruhebedingungen und unter Anwendung der Präbolus-Technik (67, 74, 90).

Betrachtet man diese Daten, fällt auf, dass die Perfusionswerte, die mit dem gleichen KM und derselben KM-Dosis bestimmt wurden, studienübergreifend sehr gut übereinstimmen. Außerdem wird deutlich, dass für alle drei KM die Perfusionswerte mit steigendem KM-Volumen abnehmen. Dies weist auf Sättigungseffekte im Myokard bei entsprechend hohen KM-Dosen hin. Das KM-Volumen, ab dem es zu Sättigungseffekten im Myokard kommt, hängt dabei vom jeweiligen KM ab. Bei dem KM Gadopentetatsäure ist bei einem 70 kg schweren Probanden ab einem Injektionsvolumen von 7 ml die myokardiale Signalintensitätsantwort nicht mehr linear zur KM-Dosis (66). Bei dem KM Gadobenatsäure treten bereits bei einem Injektionsvolumen von 6 ml signifikante Sättigungseffekten auf (74). Die KM-Wahl und Dosierung muss bei der Beurteilung der Ergebnisse folglich berücksichtigt werden. Messungen mit dem KM Gadobutrol, welches auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, liefern relativ hohe Perfusionswerte, verglichen mit den Daten anderer Kontrastmittel. Köstler et al. gaben an, dass dies möglicherweise durch eine falsch niedrige AIF erklärt werden könnte (74). Da Gadobutrol eine höhere Gadoliniumkonzentration aufweist, könnten Sättigungseffekte im Blutpool bereits bei den geringen KM-Dosen des Präbolus auftreten (74). Dadurch kann auch erklärt werden, warum der mittlere MBF dieser Studie (0,86 ml/g/min) leicht erhöht ist, verglichen mit den Werten der Vorgängerstudien, die mit anderen Kontrastmitteln ermittelt wurden. Das Ergebnis stimmt jedoch gut mit dem ebenfalls mit Gadobutrol bestimmten Perfusionswert der Vorgängerarbeit „Comparison of Different Contrast Agents and Doses for Quantitative MR Myocardial Perfusion Imaging“ (74) (0,93 ± 0,37 ml/g/min) überein.

Von Pack und DiBella wurde eine Übersicht über die bisherigen quantitativen myokardialen Perfusionsmessungen und die MPR-Werte vieler MR-Perfusionsstudien zusammengestellt (119). Diese bisher veröffentlichten Ruhe-Perfusionswerte schwanken zwischen 0,52 ml/g/min und 1,20 ml/g/min. Der mittlere, absolute MBF der vorliegenden Arbeit liegt mit 0,86 ml/g/min ziemlich genau in der Mitte dieses Bereiches. Er stimmt sehr gut mit den von Pack und DiBella in der selben Studie ermittelten, eigenen Perfusionswerten überein, die je nach Analysemethode zwischen 0,82 bis 0,93 ml/g/min, bei Standardabweichungen zwischen 0,22 und 0,28 ml/g/min, betragen (119). Als traditioneller Goldstandard für die nichtinvasive quantitative Messung des absoluten MBF gilt das PET. Die in dieser Arbeit ermittelte myokardiale Perfusion lässt sich gut mit dem in PET-Studien ermittelten MBF in Einklang bringen: $0,71 \pm 0,16$ ml/g/min (108), $0,79 \pm 0,24$ und $0,80 \pm 0,22$ ml/g/min (121), $0,80 \pm 0,24$ ml/g/min (112), $0,92 \pm 0,26$ ml/g/min (115). Beim Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit quantitativen Perfusionswerten anderer Studien müssen allerdings Abweichungen verschiedenster Variablen bedacht werden. Dies betrifft vor allem unterschiedliche Probandenkollektive und die Verwendung anderer Sequenzen und Sequenzparameter, KM-Protokolle und Analyse-Methoden.

Bei der Einordnung der eigenen Ergebnisse in die Datenlage zur myokardialen Perfusionsmessung bei 3 T fällt auf, dass zwar etliche Arbeiten für die visuelle und semiquantitative Erfassung von Perfusionsdefiziten bei 3 T existieren, sich bisher jedoch kaum quantitative Vergleichswerte der myokardialen Perfusion bei 3 T finden.

Im Bereich der semiquantitativen Perfusionsanalyse wurde von Su et al. gezeigt, dass die Differenzierung zwischen ischämischen und gesunden Myokardanteilen mittels „upslope ratio“ bei 3 T gut möglich ist (122). Die Arbeitsgruppen um Thomas und Gebker bestätigten eine gute diagnostische Performance der visuellen 3 T-Perfusionsanalyse bei der Detektion einer KHK (123, 124). Im direkten Vergleich gaben sowohl Cheng et al. als auch Theisen et al. eine Überlegenheit der MR-Perfusionsbildgebung bei 3 T gegenüber der bei 1,5 T für semiquantitative (Theisen et al.) und visuelle (Cheng et al.) Perfusionsanalysen an (125, 126).

Deutlich weniger Daten liegen zur Absolutquantifizierung der myokardialen Perfusion bei 3 T vor. Pack stellte in seiner Arbeit keine Unterschiede zwischen den absoluten Perfusionswerten von 12 Probanden fest, gemessen bei 1,5 T und denen von 8 Probanden, gemessen am 3 T-Tomographen (119). Christian et al. zeigten eine sehr gute Korrelation zwischen dem absoluten MBF aus 3 T-First-Pass-Perfusionsmessungen und dem MBF aus Mikrosphärenmessungen (127). Dennoch finden sich bisher kaum konkrete Absolutwerte der myokardialen Perfusion des Menschen, die sich als Vergleichswerte eignen würden. In seiner Arbeit „Estimating myocardial perfusion from dynamic contrast-enhanced CMR with a model-independent deconvolution method“ präsentiert Pack einen MBF von $1,03 \pm 0,76$ ml/g/min unter Ruhebedingungen, gemessen mit 3 T-MRT und einen korrespondierenden Ruhe-MBF von $0,80 \pm 0,24$ ml/g/min, gemessen mittels PET (112). Kim et al. veröffentlichen absolute Perfusionswerte von $0,66 \pm 0,24$ für die „dual bolus“-Methode und $0,75 \pm 0,23$ ml/min/g für eine Messung mit „radial k-space Sequenz“ und „multi-SRT“ (multiple saturation recovery times) (128). Sie geben auch mögliche Fehlerquellen als Teilursache für die leicht erniedrigten Werte ihrer Studie an. Der absolute MBF dieser Arbeit gliedert sich mit $0,86$ ml/g/min gut in die bisher veröffentlichten Ergebnisse aus Perfusionsmessungen bei 3 T ein. Allerdings werden bei der bisher noch ungenügenden Datenlage noch weitere Studien nötig sein, um ausreichende Vergleichswerten für den absoluten MBF bei 3 T zu erhalten.

5.3 Potential der höheren Feldstärke

Die vorliegende Arbeit konnte deutlich die Vorteile der Hochfeld-MRT bestätigen, welche bereits in früheren Studien detaillierter betrachtet wurden (129-133). Gerade die kardiale Perfusionsbildgebung stellt hohe Anforderungen. Auf Grund der ständigen Bewegung des Herzens durch die Kontraktionen des Herzmuskels und die Atmung ist das Zeitfenster für die Datenakquisition sehr klein. Bei der MR-Bildgebung bei 1,5 T musste daher, im Rahmen der kurzen Akquisitionszeit, oft ein niedriges SNR und CNR in Kauf genommen werden. Abstriche sowohl die zeitliche als auch die räumliche Auflösung betreffend waren deshalb unumgänglich. Die MR-Bildgebung bei höherer Feldstärke und der damit einhergehende SNR-Gewinn ermöglicht dies zu verhindern. So

gelang es in der vorliegenden Arbeit die „in plane“-Auflösung von bisherigen $2,7 \times 3,2 \text{ mm}^2$ bei 1,5 T auf $1,7 \times 1,7 \text{ mm}^2$ zu verringern. Das entspricht einer Verbesserung der „in plane“-Auflösung um ca. 67% und damit einer deutlich gesteigerten Bildqualität. Um dies zu verdeutlichen sind in Abbildung 7, neben einem repräsentativen Bild der mittventrikulären Schicht der aktuellen Arbeit (c), auch Vergleichsbilder einer vorangegangenen Studie von Ritter et al. (134) bei 1,5 T (a) (b) abgebildet. Die Bilder entsprechen alle dem Zeitpunkt der Kontrastmittelanflutung im Myokard bei einer Ruhemessung. Bild a) wurde mit einer Standard-TrueFISP-Sequenz und einer „in plane“-Auflösung von $2,7 \times 3,3 \text{ mm}^2$ akquiriert, Bild b) mit einer multislice-TrueFISP-GRAPPA-Sequenz bei einer „in plane“-Auflösung von $1,8 \times 1,8 \text{ mm}^2$. Für die hohe Auflösung musste bei Bild b) ein hohes Bildrauschen in Kauf genommen werden. Das Bild der aktuellen Arbeit zeichnet sich ersichtlich durch eine hohe Bildqualität mit hoher „in plane“-Auflösung ($1,7 \times 1,7 \text{ mm}^2$) bei gleichzeitig geringem Bildrauschen aus.

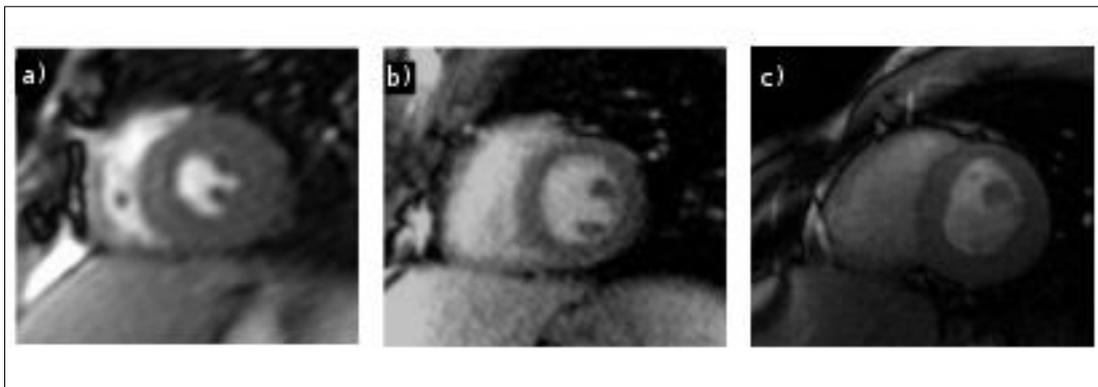


Abbildung 7: Repräsentative Bilder mittventrikulärer Schichten zum Zeitpunkt der myokardialen Kontrastmittelanflutung. Aufgenommen mittels a) Standard-TrueFISP-Sequenz bei 1,5 T und einer „in plane“-Auflösung von $2,7 \times 3,3 \text{ mm}^2$ (134), b) multislice-TrueFISP-GRAPPA-Sequenz bei 1,5 T und einer „in plane“-Auflösung von $1,8 \times 1,8 \text{ mm}^2$ (134), c) TrueFISP-Sequenz bei 3 T und einer „in plane“-Auflösung von $1,7 \times 1,7 \text{ mm}^2$.

Die hohe räumliche Auflösung birgt deutliche Vorteile: Das Ausmaß von „dark rim“-Artefakten hängt nicht nur von kardialen Bewegungs- und Suszeptibilitätseffekten sondern auch wesentlich von der räumlichen Auflösung ab (71, 135). Tatsächlich wurde in den oben genannten Studien neben signifikant verbesserter Bildqualität auch von signifikant verminderten „dark rim“-Artefakten berichtet. Wie bereits in der Einleitung

erwähnt, können subendokardiale Perfusionsdefizite eine Ischämie in sehr frühen Stadien detektieren (20). Bache et al. beschrieben eine Verminderung des subendo- zu subepikardialen Perfusionsverhältnisses als sensitivsten Parameter zum Nachweis eines Perfusionsdefizites (136). Für eine Darstellung entsprechend kleiner Perfusionsdefekte und transmuraler Perfusionsgradienten ist jedoch eine ausreichend hohe räumliche Auflösung notwendig, da andernfalls transmurale Flussunterschiede in Folge von Partialvolumeneffekten unterschätzt werden (134). Besonders deutlich wird dies im Vergleich mit nuklearmedizinischen Methoden, wie der PET, deren Limitation vor allem in einer niedrigen räumlichen Auflösung liegt. So zeigte sich in einer PET-Studie zur Quantifizierung des subendokardialen und subepikardialen Blutflusses, bei einer Auflösung von ungefähr 7 mm, eine deutliche Unterschätzung der transmuralen Flussunterschiede (137). Diese wurden auf nicht korrigierbare Partialvolumeneffekte (das „Spillover“ aus dem umgebenden Gewebe) zurückgeführt. Durch ihre hohe räumliche Auflösung bietet die myokardiale Perfusionsbildgebung bei 3 T demnach das Potential für eine Reduktion von Partialvolumeneffekten und damit die Möglichkeit sowohl kleinere subendokardiale Perfusionsdefekte als auch transmurale Perfusionsgradienten ohne systematische Fehler zu bestimmen.

Bei dem Bildanalyseverfahren der vorliegenden Arbeit wurden die absoluten Perfusionswerte nach Segmenten berechnet. Dabei wurden die Myokardringe jeweils in 8 gleich große Abschnitte unterteilt und für jedes dieser Segmente ein gemittelter Perfusionswert berechnet. Auch hier bietet die hohe räumliche Auflösung die klaren Vorteile reduzierter Artefakte und verminderter Partialvolumeneffekte. Die Erkennung kleiner, eventuell subendokardial gelegener Perfusionsdefekte oder die Erstellung transmuraler Perfusionsgradienten ist mit einem über das komplette Myokardsegment gemittelten Perfusionswert natürlich nicht möglich. In der Arbeit „Vergleich verschiedener Auswerteverfahren für die Bestimmung der Myokardperfusion in der MRT“ wurde eine „optimierte Segmentation“ vorgestellt, mit der es möglich ist separate Perfusionswerte für die subendo- und subepikardialen Myokardregionen zu bestimmen und deren Verhältnis zu ermitteln (138). Hierfür wurde zusätzlich zur Basissegmentation, wie sie in dieser Studie durchgeführt wurde, eine Segmentation des subendokardialen und su-

bepikardialen Myokardbereiches vorgenommen. Diese Modifikation der Datenanalyse ist eine Möglichkeit, um die Vorzüge der quantitativen MR-Perfusionsbildgebung bei 3 T entsprechend nutzbar zu machen.

Ein Ziel künftiger Arbeiten wird es sein die Berechnung der myokardialen Perfusion nach Segmenten durch das Erstellen von Perfusionskarten zu ersetzen. Bei dieser Methode wird für jedes einzelne Voxel ein absoluter Perfusionswert berechnet und farblich kodiert abgebildet. Die voxelweise Analyse der myokardialen Perfusion liefert die genauesten Informationen über die Ausdehnung, die Lage und die Transmuralität einer Ischämie. Da die einzelnen Voxel hierfür exakt deckungsgleich übereinander zum Liegen kommen müssen, ist eine sehr zuverlässige Bewegungskorrektur der Bilder nötig und stellt beim derzeitigen Stand der Entwicklung eine der größten Herausforderungen dar. Eine weitere Voraussetzung für die voxelweise Perfusionsanalyse ist ein ausreichend hohes SNR und CNR, da die Bestimmung von Signalintensitätskurven einzelner Voxel diese deutlich reduziert. In der aktuellen Arbeit „Voxelwise analysis of myocardial blood flow from DCE-MRI data“ konnten Weng und Mitarbeiter zeigen, dass der SNR-Gewinn bei 3 T, in Verbindung mit einer automatischen Bildregistrierung, eine voxelweise Quantifizierung der myokardialen Perfusion ermöglicht (139). Die Ergebnisse stimmen sowohl mit der bisherigen ROI-basierten Analyse als auch mit den bei 1,5 T erhaltenen Perfusionswerten gut überein. Auch Zarinabad et al. gelang es durch voxelweise Perfusionsanalyse bei 3 T hoch auflösende Perfusionskarten zu erstellen, die sich für die Detektion von Perfusionsanomalien eignen (140). Die zusätzlichen Informationen, die dieser Ansatz über die Heterogenität der myokardialen Perfusion liefert, könnten die voxelweise Perfusionsanalyse für den klinischen Einsatz sehr interessant machen.

5.4 CNR-Gewinn bei 3 T

Zahlreiche Vergleichsstudien zur myokardialen Perfusionsbildgebung bei 3 und 1,5 T belegen für die höhere Feldstärke ein signifikant größeres SNR sowie eine deutlich verbesserte Kontrastverstärkung bei gleichzeitig vermindertem Bildrauschen (126, 127, 130, 132). Je nach Arbeit liegt das CNR oder das Kontrastverstärkungsverhältnis (CER)

bei 3 T zwischen 57 und 119% höher als bei 1,5 T. Zu beachten ist, dass bei all diesen Vergleichen jeweils dieselbe Sequenz und die gleiche räumliche Auflösung sowohl für die Messungen bei 3 T als auch bei 1,5 T verwendet wurden. Das CER ist ein Maß für den maximalen Kontrast, der mit einer Perfusionssequenz erreicht wird, ohne dabei die Änderungsrate zu berücksichtigen (31). Theisen et al. konnten beispielsweise in ihrer Arbeit „Myocardial Perfusion Imaging With Gadobutrol: A Comparison Between 3 and 1.5 Tesla With an Identical Sequence Design“ einen Anstieg des CER von $1,4 \pm 0,5$ bei 1,5 T auf $2,2 \pm 0,9$ bei 3 T nachweisen (126). Dies entspricht einer Steigerung von beinahe 100%. Die räumliche Auflösung betrug dabei jeweils $3,3 \times 2,7 \times 10,0 \text{ mm}^3$. Das CNR der vorliegenden Arbeit liegt im Mittel bei $13,3 \pm 5,2$ bei einer räumlichen Auflösung von $1,7 \times 1,7 \times 10,0 \text{ mm}^3$. In der folgenden Tabelle sind die CNR-Werte einer früheren Studie der Arbeitsgruppe bei 1,5 T und einer räumlichen Auflösung von $2,7 \times 3,2 \times 8,0 \text{ mm}^3$ dargestellt (74).

KM	KM-Dosis (in ml)	CNR
Gadopentetatsäure (Magnevist®)	8	$15,5 \pm 8,3$
	12	$23,8 \pm 9,3$
Gadobenatsäure (MuliHance®)	4	$16,1 \pm 6,6$
	6	$16,1 \pm 5,0$
	9	$13,7 \pm 3,9$
Gadobutrol (Gadovist®)	4	$23,9 \pm 11,1$
	6	$26,0 \pm 10,9$

Tabelle 5: CNR-Werte einer früheren Studie der Arbeitsgruppe bei 1,5 T (74).

Wie erwartet zeigen diese Werte, dass das CNR mit steigender KM-Dosis zunimmt. Eine Ausnahme stellen die Ergebnisse aus den Untersuchungen mit Gadobenatsäure dar. Köstler et al. erklären diesen CNR-Abfall mit T_2 - oder T_2^* -Effekten, die im Myokard bei Gadobenatsäuredosen von 6 und 9 ml auftreten (74). Es wird deutlich, dass mit Gadobutrol, das auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, das höchste CNR erreicht wird.

Ein direkter Vergleich obiger Werte mit dem aktuellen CNR bei 3 T ist unzulässig, da unterschiedliche Sequenzparameter verwendet wurden, die das CNR beeinflussen. In der gegenwärtigen Arbeit wurde eine sehr viel höhere räumliche Auflösung ($1,7 \times 1,7 \times 10,0 \text{ mm}^3$) gewählt, als dies in den oben genannten Messungen (Auflösung $3,2 \times 2,7 \times 8,0 \text{ mm}^3$) der Fall war. Der Zugewinn an räumlicher Auflösung von ca. 58% ist auch der Hauptgrund dafür, dass das CNR der aktuellen Studie bei 3 T mit $13,3 \pm 5,2$ niedriger ausfällt als das entsprechende CNR der Vorgängerarbeit bei 1,5 T ($23,9 \pm 11,1$ ebenfalls für einen 4 ml KM-Bolus Gadobutrol). Um trotz unterschiedlicher Sequenzparameter eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, kann eine Volumenkorrektur des CNR vorgenommen werden. In dieser Arbeit beträgt die räumliche Auflösung 42% der Auflösung der Vorgängerarbeit. Geht man davon aus, dass auch das CNR der aktuellen Arbeit 42% dessen beträgt, was es bei der räumlichen Auflösung von $3,2 \times 2,7 \times 8,0 \text{ mm}^3$ betragen würde, erhält man ein volumenkorrigiertes CNR von 31,7. Dies entspricht einem CNR-Zugewinn von 32,6% bei doppelter Magnetfeldstärke und gleicher räumlicher Auflösung, wobei immer noch die Effekte abweichender anderer Sequenzparameter enthalten sind.

Mit der vorliegenden Arbeit kann bestätigt werden, dass bei der Frist-Pass-Perfusionsbildgebung durch eine Erhöhung der Magnetfeldstärke auf 3 T ein signifikanter CNR-Gewinn verglichen mit 1,5 T erzielt wird.

5.5 Klinische Relevanz der quantitativen MR-Perfusionsbildgebung bei 3 T

In den Industrienationen gehört die koronare Herzkrankheit nicht nur zu den häufigsten Todesursachen im Erwachsenenalter (1), sondern stellt mit allein 6,2 Milliarden Euro direkten Krankheitskosten pro Jahr (2) auch ein enormes volkswirtschaftliches Problem in Deutschland dar. In der KHK-Diagnostik hat die MR-Bildgebung, als nichtinvasives Verfahren zur Darstellung von funktionellen Veränderungen des Myokards, zunehmend an Bedeutung gewonnen (12). Dazu haben einige offenkundige Vorteile der kardialen MRT geführt. Sie stellt eine sehr sichere, nichtinvasive Option dar, die im

Gegensatz zu nuklearmedizinischen Verfahren wie der SPECT oder PET ohne ionisierende Strahlung auskommt (14). Im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie und Anwendungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln zeichnet sie sich durch ein sehr günstiges Nebenwirkungs-Risikoprofil aus (29). Ein entscheidender Vorteil gegenüber herkömmlichen bildgebenden Verfahren ist die hohe räumliche Auflösung, die eine detaillierte, sowohl morphologische als auch funktionelle Darstellung des gesamten Herzens ermöglicht. Im Gegensatz zur Echokardiographie ist sie dabei vollkommen unabhängig von limitierenden Schallfenstern. Darüber hinaus ermöglicht es die kardiale MR-Bildgebung unterschiedliche Untersuchungsmodalitäten zu verbinden und damit, unter Vermeidung multipler Bildgebung, verschiedene Informationen zu gewinnen. Beispielsweise ist eine kombinierte Erfassung der myokardialen Perfusion, des koronaren Flusses und der ventrikulären Funktion möglich (21).

So stellt auch die, in der vorliegenden Arbeit durchgeführte, quantitative myokardiale Perfusionsmessung mittels First-Pass-MR-Bildgebung, ein nicht invasives Verfahren ohne Strahlenbelastung für den Patienten dar und ist in ihrer räumlichen Auflösung der PET deutlich überlegen (108). Ein Vorteil absoluter Perfusionswerte liegt neben der größeren Untersucherunabhängigkeit auch in der besseren Vergleichbarkeit der Daten, die das Erkennen einer Krankheitsprogression oder –besserung im Sinne von Perfusionsänderungen ermöglicht (29). Zudem besteht nicht nur die Möglichkeit regionale Minderperfusionsen sondern auch eine global verminderte MPR zu erkennen. Bei Patienten mit signifikanter Koronarstenose konnte eine Überlegenheit der quantitativen MPR-Bestimmung gegenüber semiquantitativen und qualitativen Techniken nachgewiesen werden (32). Auch mit den aus Mikrosphären-Messungen stammenden Flüssen stimmen die absoluten Werte besser überein, als die semiquantitativ ermittelten Flussindices (31).

Die myokardiale MR-First-Pass-Perfusionsbildgebung stellt ein valides Verfahren zur Ermittlung quantitativer Perfusionswerte dar (29). Sie wurde bisher in der Regel bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 T durchgeführt. Ziel dieser Arbeit war es die Absolutquantifizierung der myokardialen Perfusion mittels hochauflösender MRT bei 3 T zu etablieren. Der Hauptvorteil der höheren Feldstärke liegt in dem deutlichen SNR-

Gewinn bei 3 T. Dieser SNR-Gewinn kann entweder für eine Reduktion der Akquisitionszeiten oder eine höhere räumliche Auflösung verwendet werden.

Die höhere räumliche Auflösung, wie sie in unserer Arbeit erzielt wurde, ist Voraussetzung für die Erkennung kleiner, subendokardial gelegener Perfusionsdefekte sowie die Erstellung von transmuralen Perfusionsgradienten. In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die transmuralen Unterschiede der myokardialen Perfusion ein Maß für die hämodynamische Relevanz einer Stenose darstellen (141). Die Tatsache, dass eine Reduktion des subendo- zu subepikardialen Perfusionsverhältnisses sensitiv ein Perfusionsdefizit nachweist, wurde bereits klinisch bei Patienten mit Syndrom X (142) und nach Herztransplantation zum Ausschluss einer Posttransplantationsvaskulopathie (143) angewendet. Der systematische Fehler, der bei der Bestimmung von transmuralen Flussunterschieden bei limitierter räumlicher Auflösung auf Grund von Partialvolumeneffekten auftritt (137), kann durch eine höhere räumliche Auflösung vermindert werden (134). Auch Verfälschungen quantitativer Perfusionswerte, die durch „dark-rim“-Artefakte bedingt werden und vor allem bei separater Analyse subendokardialer Regionen ins Gewicht fallen (71), könnten durch die höhere räumliche Auflösung reduziert werden. Eine weitere klinische Anwendungsmöglichkeit, bei der die hohe räumliche Auflösung einen entscheidenden Vorteil darstellen könnte, sehen Ritter et al. in der Beurteilung der myokardialen Perfusion bei Patienten mit regionalen Wandausdünnungen, z.B. im Rahmen einer dilatativen oder ischämischen Kardiomyopathie (134). Auch bei diesen Krankheitsbildern wird der Nachweis einer globalen beziehungsweise regionalen Perfusionsminderung des Myokards durch Partialvolumeneffekte erschwert.

Die höhere zeitliche Auflösung ermöglicht es den Anforderungen der kardialen-MRT mit ihren kurzen Akquisitionsfenstern erfolgreich zu begegnen.

Die hohen technischen Ansprüche, vor allem die Notwendigkeit einer verlässlichen EKG-Triggerung, einer exakten Bewegungskorrektur und einer Pulssequenz, die robust ist gegenüber Bildartefakten, stellen weiterhin eine große Herausforderung dar. Besonders die Weiterentwicklung von Verfahren zur Bewegungskorrektur wird eine wichtige Aufgabe zukünftiger Arbeiten sein. Eine zuverlässige Bewegungskorrektur bildet

die Grundlage für stabile Perfusionsergebnisse. Außerdem ist sie Voraussetzung für neue Entwicklungen im Bereich der Datenanalyse, wie beispielsweise automatisierte Segmentationsverfahren oder voxelweise Perfusionsanalysen. Zusätzlichen Anforderungen, wie der gesteigerten Energiedeposition, vermehrten Suszeptibilitätsartefakten und einem hohen Lärmlevel während der Bildgebung, muss für eine klinische Anwendbarkeit der Perfusionsbildgebung bei höherer Feldstärke Rechnung getragen werden. Trotz der aufgeführten Vorteile der kardialen MR-Bildgebung gilt es auch die Kosten neuer bildgebender Techniken in Relation zu deren Nutzen zu setzen. Dies beinhaltet sowohl deren mögliches Einsparpotential gegenüber bisherigen Verfahren als auch die etwaigen Mehrkosten. So fordert die „American Heart Association“ (AHA) in ihren Leitlinien zur kardialen Bildgebung, dass bei der Entwicklung dieser Verfahren eine Balance gefunden werden muss zwischen dem Vorantreiben des wissenschaftlichen Potentials und des frühzeitigen klinischen Nutzens (144).

6 Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat die myokardiale MR-Perfusionsbildgebung als nichtinvasives Verfahren zur Darstellung von funktionellen Veränderungen des Myokards für die Diagnostik der KHK zunehmend an Bedeutung gewonnen. Während in den letzten 20 Jahren die kardiale MRT überwiegend bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 T durchgeführt wurde und dies auch immer noch wird, findet aktuell eine rasante Verbreitung von MR-Systemen höherer Feldstärken statt. Von der neuen Hochfeldtechnik erhofft man sich vor allem, je nach Anwendung, eine deutliche Verbesserung der Bildqualität mit höherer räumlicher und zeitlicher Auflösung, wodurch der diagnostische Nutzen noch weiter gesteigert werden könnte.

In der vorliegenden Arbeit wurden mittels First-Pass-MR-Bildgebung bei einer Magnetfeldstärke von 3 T quantitative Werte für die myokardiale Perfusion von 20 gesunden Probanden unter Ruhebedingungen bestimmt.

Sowohl die erhobenen absoluten Perfusionswerte (0,859 ml/g/min im Mittel) als auch die Standardabweichung des mittleren MBF (0,298 ml/g/min) entsprechen den Messungen aus den früheren Publikationen dieser Arbeitsgruppe. In der Gesamtzusammenschau bisher veröffentlichter Perfusionsstudien zeigt sich eine relativ große Variabilität der publizierten Ruheflüsse. Dabei liegt der absolute MBF dieser Arbeit im mittleren Wertebereich dieser Streubreite. Er lässt sich auch mit den in PET-Studien ermittelten Ergebnissen in Einklang bringen, welche als Goldstandard zur Bestimmung der absoluten myokardialen Perfusion beim Menschen gelten.

Die vorliegende Arbeit bestätigt die bereits in anderen 3 T-Studien untersuchten Vorteile der Hochfeld-MRT. Die höhere Magnetfeldstärke ermöglicht durch das größere SNR eine signifikant bessere räumliche Auflösung und besticht vor allem durch die hohe Bildqualität. Dies könnte bei der Erkennung kleiner, subendokardial gelegener Perfusionsdefekte sowie der Erstellung von transmuralen Perfusionsgradienten von Be-

deutung sein und verspricht neben einer Reduktion von Partialvolumeneffekten auch eine Verminderung von „dark rim“-Artefakten.

Um diese Vorteile entsprechend nutzen zu können, wird die Entwicklung von Methoden zur pixelweisen Bestimmung der absoluten Flüsse und farblich kodierten Darstellung derselben in Form von Perfusionskarten ein weiterer Schritt in Richtung klinisch einsetzbare Diagnostik sein. Eine Voraussetzung hierfür ist die Entwicklung einer exakten und sehr stabilen Bewegungskorrektur in weiterführenden Studien.

Durch den Wechsel zu einer höheren Magnetfeldstärke von 3 T und den sich daraus ergebenden Vorteilen kann das Potential der MR-Perfusionsbildgebung, insbesondere der Bestimmung quantitativer Perfusionswerte, im Bereich der nichtinvasiven KHK-Diagnostik zukünftig weiter gesteigert werden.

Abkürzungen und Begriffserläuterungen

AHA	(engl.) „American Heart Association“;
AIF	(engl.) „Arterial Input Function“;
AMBF	„Absoluter Myokardialer Blutfluss“;
AP	„Angina pectoris“; Brustenge;
AUC	(engl.) „Area Under the Curve“;
B ₀ -Magnetfeld	Äußeres, konstantes Hauptmagnetfeld entlang der z-Achse;
b-SSFP	(engl.) „balanced Steady-State Free Precession“;
CER	(engl.) „Contrast Enhancement Ratio“; Das CER wird in einigen anderen Arbeiten verwendet und durch folgende Formel berechnet:

$$CER = \frac{SI_{peak} - SI_{baseline}}{SI_{baseline}}$$

SI_{peak} : Peak-Signalintensität

$SI_{baseline}$: Signalintensität vor Anfluten des Kontrastmittels

CMR	(engl.) „Cardiac Magnetic Resonance“; kardiale Magnetresonanztomographie; MRT des Herzens;
CNR	(engl.) „Contast to Noise Ratio“; Das CNR gibt das Verhältnis der Signalintensitätsunterschiede zwischen zwei benachbarten Regionen zum Bildrauschen an.

In der vorliegenden Arbeit wird es nach folgender Formel berechnet:

$$CNR = \frac{S_{\max I} - S_{baseline}}{Std (Messung - Fit)}$$

$S_{\max I}$: maximale Signalintensität

$S_{baseline}$: Signalintensität vor Anfluten des Kontrastmittels

Std : Standardabweichung

Fit: aus der Faltung der Residualkurve mit der AIF

CT	„Computertomographie“;
EKG	„Elektrokardiogramm“;
FDA	(<i>engl.</i>) „US Food and Drug Administration“;
First-Pass	(<i>engl.</i>) Erste Passage eines injizierten Kontrastmittelbolus durch das Herz;
FLASH-Sequenz	(<i>engl.</i>) „Fast Low Angle Shot“-Sequenz;
Fourier-Transformation	Mathematisches Verfahren, um aus den akquirierten Rohdaten das MR-Bild zu rekonstruieren;
FOV	(<i>engl.</i>) „Field Of View“;
Gd	„Gadolinium“;
Gd-BOPTA	Gadobenat-Dimeglumin; Produktname: MultiHance®;
Gd-DTPA	Gadopentetat-Dimeglumin; Produktname: Magnevist®;
Gd-BT-DO3A	Gadobutrol; Produktname: Gadovist®;
HF-Impuls	„Hochfrequenz“-Impuls;
IDL	(<i>engl.</i>) „Interactive Data Language“;
i.v.	„intravenös“;
k-Raum	Mathematischer Datenraum, in dem die gemessenen Rohdaten angeordnet werden, bevor die Fourier-Transformation durchgeführt wird.
KHK	„Koronare Herzkrankheit“;
KM	„Kontrastmittel“;
Lamorfrequenz ω_0	Frequenz der Präzessionsbewegung der Protonen. Sie ist proportional zur Stärke des angelegten äußeren Magnetfeldes und für jedes Element charakteristisch:

$$\omega_0 = \gamma \times B$$

γ : gyromagnetische Konstante (Teilchen-charakteristisch)

B: äußeres Magnetfeld

MBF	„Myokardialer Blutfluss“;
MPR	„Myokardiale Perfusionsreserve“;
MRT	„Magnetresonanztomographie“;
M_{xy}	Quermagnetisierung oder auch Transversalmagnetisierung, in der xy-Ebene gelegen;
M_z	Längsmagnetisierung oder auch Longitudinalmagnetisierung, entlang der z-Achse;
NMR	(<i>engl.</i>) „Nuclear Magnetic Resonance“; Kernspinresonanz;
NSF	„Nephrogene Systemische Fibrose“;
PET	„Positronen Emissions Tomographie“;
QRS-Komplex	Kammerkomplex im EKG, verursacht durch die Depolarisation der beiden Herzkammern;
R	Beschleunigungsfaktor bei der parallelen Bildgebung;
ROI	(<i>engl.</i>) „Region of Interest“;
R-Zacke	Der erste positive Ausschlag des Kammerkomplexes im EKG;
SAR	„Spezifische Absorptions-Rate“;
SD	(<i>engl.</i>) „Standard Deviation“;
SNR	(<i>engl.</i>) „Signal to Noise Ratio“; gibt bei einem MR-Bild das Verhältnis von Nutzsignal zum Rauschsignal an;
SPECT	(<i>engl.</i>) „Single Photon Emission Computed Tomography“;
Spin	Eigendrehimpuls als quantenmechanische Eigenschaft von Teilchen (z.B. Protonen);

Spin-Echo	Durch einen 180°-Puls werden die zuvor dephasierten Spins wieder rephasiert. Laufen die Spins erneut in Phase, kann das Signal als sogenanntes Spin-Echo gemessen werden.
Spin-Gitter-Relaxation	Longitudinale Relaxation mit der Relaxationszeit T_1 ; Die Magnetisierung kehrt nach Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses wieder in die Gleichgewichtslage zurück und richtet sich, unter Energieabgabe an die Umgebung, erneut in z-Richtung aus.
Spin-Spin-Relaxation	Transversale Relaxation mit der Relaxationszeit T_2 ; Nach der Anregung rotieren alle Spins zunächst in Phase. Durch Wechselwirkungen untereinander zerfällt diese Phasenkohärenz jedoch rasch und mit ihr die Quermagnetisierung.
T	„Tesla“; Einheit für die magnetische Flussdichte;
T_2^*	Modifikation der Zeitkonstante T_2 : Durch zeitlich konstante Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes, kommt es zu einem noch rascheren Zerfall der Quermagnetisierung, als durch T_2 alleine beschrieben.
TE	<i>(engl.)</i> „Echo Time“;
TR	<i>(engl.)</i> „Repetition Time“;
TrueFISP-Sequenz	<i>(engl.)</i> „True Fast Imaging with Steady-state free Precession“-Sequenz;
Upslope	<i>(engl.)</i> Steigung des initialen Signalanstiegs im Myokard;
Upslope ratio	<i>(engl.)</i> Upslope des Myokards / Upslope des Blutpools;
Voxel	Volumenelement;

Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: Todesursachen in Deutschland 2009. Wiesbaden; 2011 [cited 2014/01/10]. Available from:
http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13479&p_sprache=d.
2. Statistisches Bundesamt. Krankheitskostenrechnung Deutschland 2008. Wiesbaden; 2014 [cited 2014/01/10]. Available from:
https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=70E278C77F1F8B009FFE95DE047A994C.tomcat_GO_1_1?operation=abrufabelleAbrufen&seleccionname=23631-0003&levelindex=0&levelid=1389360661951&index=3
(Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6MWTVL9Ic>).
3. Dietz R, Rauch B. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. Issued by the executive committee of the German Society of Cardiology-Heart Circulation Research in cooperation with the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiac Diseases and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Z Kardiol. 2003;92(6):501-21.
4. Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U, Trappe H-J, Werdan K, Zerkowski H-R, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. 2. ed., vers. 1. 2013/07 [cited 2014/01/14]. Available from:
<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-2auflage-version1.pdf>.
5. Kurz K, Katus HA, Giannitsis E. Diagnosis of ischemia. Herz. 2004;29(6):575-81.
6. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, 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(11):1341-81.
7. Garber AM, Solomon NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. Ann Intern Med. 1999;130(9):719-28.

8. Lee TH, Boucher CA. Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2001;344(24):1840-5.
9. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(14):1343-53.
10. Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, Dilsizian V. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(6):623-40.
11. Dissmann W, de Ridder M. The soft science of German cardiology. *Lancet.* 2002;359(9322):2027-9.
12. Silber S, Richartz BM. Evidence-based application of cardiac magnetic resonance and cardiac computed tomography for primary diagnosis of stable coronary artery disease with special attention to disease management programs and the German National Medical Care Guidelines. *Herz.* 2007;32(2):139-58.
13. Sandstede J, Beer M, Pabst T, Köstler H, Hahn D. Primary diagnosis of coronary artery disease by MRI and CT. *Rofo.* 2003;175(4):477-83.
14. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J.* 2004;25(21):1940-65.
15. Shellock FG, Crues JV. MR procedures: biologic effects, safety, and patient care. *Radiology.* 2004;232(3):635-52.
16. Kanal E, Borgstede JP, Barkovich AJ, Bell C, Bradley WG, Etheridge S, et al. American College of Radiology White Paper on MR Safety: 2004 update and revisions. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182(5):1111-4.
17. Jalandhara N, Arora R, Batuman V. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-containing radiological contrast agents: an update. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):920-3.

18. Manka R, Jahnke C, Fleck E, Paetsch I. Usefulness of cardiovascular magnetic resonance imaging for the detection of coronary artery disease. *Wien Med Wochenschr.* 2008;158(5-6):140-7.
19. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet.* 2003;361(9355):374-9.
20. Ball RM, Bache RJ. Distribution of myocardial blood flow in the exercising dog with restricted coronary artery inflow. *Circ Res.* 1976;38(2):60-6.
21. Jerosch-Herold M, Kwong RY. Optimal imaging strategies to assess coronary blood flow and risk for patients with coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23(6):599-606.
22. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation.* 2007;115(13):1769-76.
23. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2000;101(12):1379-83.
24. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG, Gordon S, Timmis GC. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(2 Pt 1):193-7.
25. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 1987;59(7):23C-30C.
26. Nagel E, al-Saadi N, Fleck E. Cardiovascular magnetic resonance: myocardial perfusion. *Herz.* 2000;25(4):409-16.
27. Falcao SN, Rochitte CE, Junior WM, Quaglia L, Lemos PA, Sbrana JC, et al. Incremental value of perfusion over wall-motion abnormalities with the use of dobutamine-atropine stress myocardial contrast echocardiography and

- magnetic resonance imaging for detecting coronary artery disease. *Echocardiography*. 2013;30(1):45-54.
28. Ritter CO, Brackertz A, Sandstede J, Beer M, Hahn D, Köstler H. Absolute quantification of myocardial perfusion under adenosine stress. *Magn Reson Med*. 2006;56(4):844-9.
29. Lee DC, Johnson NP. Quantification of absolute myocardial blood flow by magnetic resonance perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):761-70.
30. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108(4):432-7.
31. Christian TF, Rettmann DW, Aletras AH, Liao SL, Taylor JL, Balaban RS, et al. Absolute myocardial perfusion in canines measured by using dual-bolus first-pass MR imaging. *Radiology*. 2004;232(3):677-84.
32. Futamatsu H, Wilke N, Klassen C, Shoemaker S, Angiolillo DJ, Siuciak A, et al. Evaluation of cardiac magnetic resonance imaging parameters to detect anatomically and hemodynamically significant coronary artery disease. *Am Heart J*. 2007;154(2):298-305.
33. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Staff: Criteria for Significant Risk Investigations of Magnetic Resonance Diagnostic Devices. 2003/07/14 [cited 2011/05/17]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072688.pdf>.
34. Schmitt F, Grosu D, Mohr C, Purdy D, Salem K, Scott KT, et al. 3 Tesla MRI: successful results with higher field strengths. *Radiologe*. 2004;44(1):31-47.
35. Alvarez-Linera J. 3T MRI: advances in brain imaging. *Eur J Radiol*. 2008;67(3):415-26.
36. Oshinski JN, Delfino JG, Sharma P, Gharib AM, Pettigrew RI. Cardiovascular magnetic resonance at 3.0 T: current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:55.

37. The Nobel Prize in Physics 1944. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2011. [cited 2011/05/23]. Available from:
http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1944/
(Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ytcE5gDp>).
38. The Nobel Prize in Physics 1952. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2011. [cited 2011/05/23]. Available from:
http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1952/
(Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ytjK7IUe>).
39. Mattson J, Simon M. The Pionieers of NMR and Magnetic Resonance in Medicine: The story of MRI. Jericho, New York: Bar-Ilan University Press; 1996.
40. Damadian RV, inventor. Apparatus and method for detecting cancer in tissue. United States patent US 3789832. 1974/02/05.
41. Magnetic Resonance - Technology Information Portal. MRI History. [updated 2011/05/23; cited 2011/05/23]. Available from:
<http://www.mr-tip.com/serv1.php?type=db1&dbs=history>
(Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5yttDGCgz>).
42. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2003. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2011. [cited 2011/05/23]. Available from:
http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2003/
(Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5yu1Lya6x>).
43. Richard R. Ernst - Nobel Lecture. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2011. [cited 2011/05/23]. Available from:
http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1991/ernst-lecture.html
(Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ytlI9XqX>).
44. Fonar Corporation. Our Innovations. [cited 2011/05/23]. Available from:
<http://www.fonar.com/innovations.htm>
(Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5yu3rCeK5>).

45. Hendrix A, Krempe J. Magnete, Spins und Resonanzen: Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie. Erlangen: Siemens AG Medical Solutions; 2003 [cited 2014/01/15]. Available from:
http://www.medical.siemens.com/siemens/en_INT/gg_mr_FBAs/files/MAGNET_OM_World/MR_Basics/Magnete_Spins_und_Resonanzen.pdf.
46. Medizinische Universität Wien. Was ist 7 Tesla? [cited 2011/04/26]. Available from:
<http://www.meduniwien.ac.at/7tesla/was-ist-7-tesla/>
(Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5yEF7Jfnl>).
47. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 6. ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2009.
48. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. J Cardiovasc Magn Reson. 2010;12:71.
49. Pooley RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. Radiographics. 2005;25(4):1087-99.
50. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, et al. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. Radiographics. 2006;26(2):513-37.
51. Magnetic Resonance - Technology Information Portal. Contrast to Noise Ratio. [updated 2014/01/11; cited 2014/01/15]. Available from:
<http://www.mr-tip.com/serv1.php?type=db1&dbs=Contrast+to+Noise+Ratio>
(Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/6Me6PRTso>).
52. Magnetic Resonance - Technology Information Portal. Cardiac Axes. [updated 2011/05/02; cited 2011/05/04]. Available from:
<http://www.mr-tip.com/serv1.php?type=db1&dbs=Cardiac%20Axes>
(Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5yPlvPU7h>).
53. Scott AD, Keegan J, Firmin DN. Motion in cardiovascular MR imaging. Radiology. 2009;250(2):331-51.

54. Nagel E, van Rossum AC, Fleck E. Cardiovascular magnetic resonance. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2004.
55. Sakuma H, Kawada N, Kubo H, Nishide Y, Takano K, Kato N, et al. Effect of breath holding on blood flow measurement using fast velocity encoded cine MRI. *Magn Reson Med.* 2001;45(2):346-8.
56. Schulte B, Boldt A, Beyer D. MRT des Herzens und der Gefäße: Indikationen - Strategien - Abläufe - Ergebnisse; ein kardiologisch-röntgenologisches Konzept. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2005.
57. Schmidt R, Graafen D, Weber S, Schreiber LM. Computational fluid dynamics simulations of contrast agent bolus dispersion in a coronary bifurcation: impact on MRI-based quantification of myocardial perfusion. *Comput Math Methods Med.* 2013;2013:513187.
58. Koh TS, Bisdas S, Koh DM, Thng CH. Fundamentals of tracer kinetics for dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34(6):1262-76.
59. Canet E, Douek P, Janier M, Bendid K, Amaya J, Millet P, et al. Influence of bolus volume and dose of gadolinium chelate for first-pass myocardial perfusion MR imaging studies. *J Magn Reson Imaging.* 1995;5(4):411-5.
60. Tsekos NV, Zhang Y, Merkle H, Wilke N, Jerosch-Herold M, Stillman A, et al. Fast anatomical imaging of the heart and assessment of myocardial perfusion with arrhythmia insensitive magnetization preparation. *Magn Reson Med.* 1995;34(4):530-6.
61. Kroll K, Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, Zhang Y, Bache RJ, et al. Modeling regional myocardial flows from residue functions of an intravascular indicator. *Am J Physiol.* 1996;271(4 Pt 2):H1643-55.
62. Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Med Phys.* 1998;25(1):73-84.
63. Köstler H, Ritter CO, Trumpp M, Hahn D, Sandstede J. Comparison of the Fermi function and the exponential function as model functions for deconvolution in quantitative heart perfusion imaging. *Abstract: MAGMA.* 2004;16(Suppl 1):104.

64. Epstein FH, London JF, Peters DC, Goncalves LM, Agyeman K, Taylor J, et al. Multislice first-pass cardiac perfusion MRI: validation in a model of myocardial infarction. *Magn Reson Med.* 2002;47(3):482-91.
65. Christian TF, Aletras AH, Arai AE. Estimation of absolute myocardial blood flow during first-pass MR perfusion imaging using a dual-bolus injection technique: comparison to single-bolus injection method. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27(6):1271-7.
66. Utz W, Niendorf T, Wassmuth R, Messroghli D, Dietz R, Schulz-Menger J. Contrast-dose relation in first-pass myocardial MR perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25(6):1131-5.
67. Köstler H, Ritter CO, Lipp M, Beer M, Hahn D, Sandstede J. Prebolus quantitative MR heart perfusion imaging. *Magn Reson Med.* 2004;52(2):296-9.
68. Köstler H, Ritter CO, Reiss-Zimmermann M, Beer M, Hahn D, Sandstede J. Correction for partial volume errors in MR heart perfusion imaging. *Magn Reson Med.* 2004;51(4):848-52.
69. Arai AE. Magnetic resonance first-pass myocardial perfusion imaging. *Top Magn Reson Imaging.* 2000;11(6):383-98.
70. Barkhausen J, Hunold P, Jochims M, Debatin JF. Imaging of myocardial perfusion with magnetic resonance. *J Magn Reson Imaging.* 2004;19(6):750-7.
71. 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(5):1295-9.
72. Köstler H, Ritter CO, Baunach D, Hahn D, Sandstede J. Impact of SSFP-banding artefacts on quantitative perfusion imaging. *Abstract: MAGMA.* 2004;17(Suppl 1):313.
73. Lin SP, Brown JJ. MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25(5):884-99.
74. Köstler H, Ritter CO, Lipp M, Beer M, Hahn D, Sandstede J. Comparison of different contrast agents and doses for quantitative MR myocardial perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2008;28(2):382-9.

75. Voth M, Rosenberg M, Breuer J. Safety of Gadobutrol, a new generation of contrast agents: Experience from clinical trials and postmarketing surveillance. *Invest Radiol.* 2011.
76. Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol.* 2005;40(11):715-24.
77. Trattnig S, Ba-Ssalamah A, Nobauer-Huhmann IM, Barth M, Pinker K, Mlynarik V. Use of contrast agent in high-field MRI (3 T). *Radiologe.* 2004;44(1):56-64.
78. Fuchs F, Laub G, Othomo K. TrueFISP-technical considerations and cardiovascular applications. *Eur J Radiol.* 2003;46(1):28-32.
79. Scheffler K, Lehnhardt S. Principles and applications of balanced SSFP techniques. *Eur Radiol.* 2003;13(11):2409-18.
80. Kuhl CK, Traber F, Schild HH. Whole-body high-field-strength (3.0-T) MR Imaging in Clinical Practice. Part I. Technical considerations and clinical applications. *Radiology.* 2008;246(3):675-96.
81. Baudendistel KT, Heverhagen JT, Knopp MV. Clinical MR at 3 Tesla: current status. *Radiologe.* 2004;44(1):11-8.
82. Gold GE, Han E, Stainsby J, Wright G, Brittain J, Beaulieu C. Musculoskeletal MRI at 3.0 T: relaxation times and image contrast. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(2):343-51.
83. Stanisiz GJ, Odrobina EE, Pun J, Escaravage M, Graham SJ, Bronskill MJ, et al. T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. *Magn Reson Med.* 2005;54(3):507-12.
84. Rinck PA, Muller RN. Field strength and dose dependence of contrast enhancement by gadolinium-based MR contrast agents. *Eur Radiol.* 1999;9(5):998-1004.
85. Kangarlu A, Baudendistel KT, Heverhagen JT, Knopp MV. Clinical high- and ultrahigh-field MR and its interaction with biological systems. *Radiologe.* 2004;44(1):19-30.

86. Muranaka H, Horiguchi T, Ueda Y, Tanki N. Evaluation of RF heating due to various implants during MR procedures. *Magn Reson Med Sci*. 2011;10(1):11-9.
87. Levine GN, Gomes AS, Arai AE, Bluemke DA, Flamm SD, Kanal E, et al. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiovascular devices: an American Heart Association scientific statement from the Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: endorsed by the American College of Cardiology Foundation, the North American Society for Cardiac Imaging, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 2007;116(24):2878-91.
88. Adluru G, DiBella EV, Schabel MC. Model-based registration for dynamic cardiac perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24(5):1062-70.
89. Weng AM, Ritter CO, Lotz J, Beer MJ, Hahn D, Köstler H. Automatic postprocessing for the assessment of quantitative human myocardial perfusion using MRI. *Eur Radiol*. 2010;20(6):1356-65.
90. Ritter CO, Wilke A, Wichmann T, Beer M, Hahn D, Köstler H. Comparison of intravascular and extracellular contrast media for absolute quantification of myocardial rest-perfusion using high-resolution MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(5):1047-51.
91. Ruan C, Yang SH, Cusi K, Gao F, Clarke GD. Contrast-enhanced first-pass myocardial perfusion magnetic resonance imaging with parallel acquisition at 3.0 Tesla. *Invest Radiol*. 2007;42(6):352-60.
92. Fenchel M, Helber U, Simonetti OP, Stauder NI, Kramer U, Nguyen CN, et al. Multislice first-pass myocardial perfusion imaging: Comparison of saturation recovery (SR)-TrueFISP-two-dimensional (2D) and SR-TurboFLASH-2D pulse sequences. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19(5):555-63.
93. Cleppien DE, Horstick G, Abegunewardene N, Weber S, Muller CE, Heimann A, et al. Comparison of the quantitative first pass myocardial perfusion MRI with and without prospective slice tracking: comparison between breath-hold and free-breathing condition. *Magn Reson Med*. 2010;64(5):1461-70.

94. Bidaut LM, Vallee JP. Automated registration of dynamic MR images for the quantification of myocardial perfusion. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(4):648-55.
95. Dornier C, Ivancevic MK, Thevenaz P, Vallee JP. Improvement in the quantification of myocardial perfusion using an automatic spline-based registration algorithm. *J Magn Reson Imaging*. 2003;18(2):160-8.
96. Gupta SN, Solaiyappan M, Beache GM, Arai AE, Foo TK. Fast method for correcting image misregistration due to organ motion in time-series MRI data. *Magn Reson Med*. 2003;49(3):506-14.
97. Kawakami K, Murase K, Kumashiro M, Kawakami A, Tanki N, Yamazaki Y, et al. Automatic motion correction for quantification of myocardial perfusion with dynamic magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med Sci*. 2004;3(3):105-17.
98. Gupta V, van de Giessen M, Kirisli H, Kirschbaum SW, Niessen WJ, Lelieveldt BP. Robust motion correction in the frequency domain of cardiac MR stress perfusion sequences. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2012;15(Pt 1):667-74.
99. Comte A, Lalonde A, Aho S, Walker PM, Brunotte F. Realignment of myocardial first-pass MR perfusion images using an automatic detection of the heart-lung interface. *Magn Reson Imaging*. 2004;22(7):1001-9.
100. Gerig G, Kikinis R, Kuoni W, von Schulthess GK, Kubler O. Semiautomated ROI analysis in dynamic MR studies. Part I: Image analysis tools for automatic correction of organ displacements. *J Comput Assist Tomogr*. 1991;15(5):725-32.
101. Nestares O, Heeger DJ. Robust multiresolution alignment of MRI brain volumes. *Magn Reson Med*. 2000;43(5):705-15.
102. Pedersen H, Kelle S, Ringgaard S, Schnackenburg B, Nagel E, Nehrke K, et al. Quantification of myocardial perfusion using free-breathing MRI and prospective slice tracking. *Magn Reson Med*. 2009;61(3):734-8.
103. Jin H, Zeng MS, Ge MY, Yang S, Chen CZ, Shen JZ, et al. A study of in vitro and in vivo MR of free-breathing whole-heart 3D coronary angiography using parallel imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25 Suppl 1:121-9.

104. Ehman RL, McNamara MT, Pallack M, Hricak H, Higgins CB. Magnetic resonance imaging with respiratory gating: techniques and advantages. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;143(6):1175-82.
105. Henningsson M, Botnar RM. Advanced respiratory motion compensation for coronary MR angiography. *Sensors (Basel).* 2013;13(6):6882-99.
106. Lubbers DD, Kuijpers D, Bodewes R, Kappert P, Kerkhof M, van Ooijen PM, et al. Inter-observer variability of visual analysis of "stress"-only adenosine first-pass myocardial perfusion imaging in relation to clinical experience and reading criteria. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27(4):557-62.
107. Muehling OM, Dickson ME, Zenovich A, Huang Y, Wilson BV, Wilson RF, et al. Quantitative magnetic resonance first-pass perfusion analysis: inter- and intraobserver agreement. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2001;3(3):247-56.
108. Fritz-Hansen T, Hove JD, Kofoed KF, Kelbaek H, Larsson HB. Quantification of MRI measured myocardial perfusion reserve in healthy humans: a comparison with positron emission tomography. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27(4):818-24.
109. Vallee JP, Lazeyras F, Kasuboski L, Chatelain P, Howarth N, Righetti A, et al. Quantification of myocardial perfusion with FAST sequence and Gd bolus in patients with normal cardiac function. *J Magn Reson Imaging.* 1999;9(2):197-203.
110. Ichihara T, Ishida M, Kitagawa K, Ichikawa Y, Natsume T, Yamaki N, et al. Quantitative analysis of first-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MRI using a Patlak plot method and blood saturation correction. *Magn Reson Med.* 2009;62(2):373-83.
111. Kurita T, Sakuma H, Onishi K, Ishida M, Kitagawa K, Yamanaka T, et al. Regional myocardial perfusion reserve determined using myocardial perfusion magnetic resonance imaging showed a direct correlation with coronary flow velocity reserve by Doppler flow wire. *Eur Heart J.* 2009;30(4):444-52.
112. Pack NA, DiBella EV, Rust TC, Kadrmas DJ, McGann CJ, Butterfield R, et al. Estimating myocardial perfusion from dynamic contrast-enhanced CMR with a

- model-independent deconvolution method. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:52.
113. Cullen JH, Horsfield MA, Reek CR, Cherryman GR, Barnett DB, Samani NJ. A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(5):1386-94.
114. Larsson HB, Stubgaard M, Sondergaard L, Henriksen O. In vivo quantification of the unidirectional influx constant for Gd-DTPA diffusion across the myocardial capillaries with MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 1994;4(3):433-40.
115. Parkka JP, Niemi P, Saraste A, Koskenvuo JW, Komu M, Oikonen V, et al. Comparison of MRI and positron emission tomography for measuring myocardial perfusion reserve in healthy humans. *Magn Reson Med.* 2006;55(4):772-9.
116. Koskenvuo JW, Sakuma H, Niemi P, Toikka JO, Knuuti J, Laine H, et al. Global myocardial blood flow and global flow reserve measurements by MRI and PET are comparable. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13(3):361-6.
117. Vallee JP, Sostman HD, MacFall JR, DeGrado TR, Zhang J, Sebbag L, et al. Quantification of myocardial perfusion by MRI after coronary occlusion. *Magn Reson Med.* 1998;40(2):287-97.
118. Ibrahim T, Nekolla SG, Schreiber K, Odaka K, Volz S, Mehilli J, et al. Assessment of coronary flow reserve: comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(5):864-70.
119. Pack NA, DiBella EV. Comparison of myocardial perfusion estimates from dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with four quantitative analysis methods. *Magn Reson Med.* 2010;64(1):125-37.
120. Jerosch-Herold M. Quantification of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:57.
121. Goudarzi B, Fukushima K, Bravo P, Merrill J, Bengel FM. Comparison of the myocardial blood flow response to regadenoson and dipyridamole: a

- quantitative analysis in patients referred for clinical ^{82}Rb myocardial perfusion PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(10):1908-16.
122. Su MY, Yang KC, Wu CC, Wu YW, Yu HY, Tseng RY, et al. First-pass myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance at 3 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(4):633-44.
123. Thomas D, Strach K, Meyer C, Naehle CP, Schaare S, Wasmann S, et al. Combined myocardial stress perfusion imaging and myocardial stress tagging for detection of coronary artery disease at 3 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:59.
124. Gebker R, Jahnke C, Paetsch I, Kelle S, Schnackenburg B, Fleck E, et al. Diagnostic performance of myocardial perfusion MR at 3 T in patients with coronary artery disease. *Radiology*. 2008;247(1):57-63.
125. Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, Searle N, Jerosch-Herold M, Choudhury RP, et al. Cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging at 3-tesla for the detection of coronary artery disease: a comparison with 1.5-tesla. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(25):2440-9.
126. Theisen D, Wintersperger BJ, Huber A, Dietrich O, Reiser MF, Schonberg SO. Myocardial perfusion imaging with Gadobutrol: a comparison between 3 and 1.5 Tesla with an identical sequence design. *Invest Radiol*. 2007;42(7):499-506.
127. Christian TF, Bell SP, Whitesell L, Jerosch-Herold M. Accuracy of cardiac magnetic resonance of absolute myocardial blood flow with a high-field system: comparison with conventional field strength. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(9):1103-10.
128. Kim TH, Pack NA, Chen L, DiBella EV. Quantification of myocardial perfusion using CMR with a radial data acquisition: comparison with a dual-bolus method. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:45.
129. Strach K, Meyer C, Thomas D, Naehle CP, Schmitz C, Litt H, et al. High-resolution myocardial perfusion imaging at 3 T: comparison to 1.5 T in healthy volunteers. *Eur Radiol*. 2007;17(7):1829-35.

130. Araoz PA, Glockner JF, McGee KP, Potter DD, Jr., Valeti VU, Stanley DW, 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(3):559-64.
131. Plein S, Schwitter J, Suerder D, Greenwood JP, Boesiger P, Kozerke S. k-Space and time sensitivity encoding-accelerated myocardial perfusion MR imaging at 3.0 T: comparison with 1.5 T. *Radiology.* 2008;249(2):493-500.
132. Gutberlet M, Noeske R, Schwinge K, Freyhardt P, Felix R, Niendorf T. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla: feasibility and implications for clinical applications. *Invest Radiol.* 2006;41(2):154-67.
133. Fenchel M, Kramer U, Nael K, Miller S. Cardiac magnetic resonance imaging at 3.0 T. *Top Magn Reson Imaging.* 2007;18(2):95-104.
134. Ritter CO, del Savio K, Brackertz A, Beer M, Hahn D, Köstler H. High-resolution MRI for the quantitative evaluation of subendocardial and subepicardial perfusion under pharmacological stress and at rest. *Rofo.* 2007;179(9):945-52.
135. Sharif B, Dharmakumar R, Thomson L, Merz NB, Berman DS, Li D. Motion-induced dark-rim artifact in first-pass myocardial perfusion MR: A controlled canine study. *Proc Intl Soc Mag Reson Med.* 2012;20:1149.
136. Bache RJ, Schwartz JS. Effect of perfusion pressure distal to a coronary stenosis on transmural myocardial blood flow. *Circulation.* 1982;65(5):928-35.
137. Rimoldi O, Schafers KP, Boellaard R, Turkheimer F, Stegger L, Law MP, et al. Quantification of subendocardial and subepicardial blood flow using ¹⁵O-labeled water and PET: experimental validation. *J Nucl Med.* 2006;47(1):163-72.
138. Trumpp ML. Vergleich verschiedener Auswerteverfahren für die Bestimmung der Myokardperfusion in der MRT [Dissertation]. Würzburg: Fachbereich Medizin der Julius-Maximilians-Universität Würzburg; 2008.
139. Weng AM, Ritter CO, Zuehlsdorff S, Xue H, Guehring J, Glielmi C, et al. Voxelwise analysis of myocardial blood flow from DCE-MRI data. *Proc Intl Soc Mag Reson Med.* 2012;20:1148.

140. Zarinabad N, Chiribiri A, Hautvast GL, Ishida M, Schuster A, Cvetkovic Z, et al. Voxel-wise quantification of myocardial perfusion by cardiac magnetic resonance. Feasibility and methods comparison. *Magn Reson Med.* 2012;68(6):1994-2004.
141. Bache RJ, McHale PA, Greenfield JC, Jr. Transmural myocardial perfusion during restricted coronary inflow in the awake dog. *Am J Physiol.* 1977;232(6):H645-51.
142. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med.* 2002;346(25):1948-53.
143. Muehling OM, Wilke NM, Panse P, Jerosch-Herold M, Wilson BV, Wilson RF, et al. Reduced myocardial perfusion reserve and transmural perfusion gradient in heart transplant arteriopathy assessed by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(6):1054-60.
144. Gibbons RJ, Eckel RH, Jacobs AK. The utilization of cardiac imaging. *Circulation.* 2006;113(13):1715-6.

Danksagung

Am Ende meiner Dissertationsarbeit möchte ich mich bei allen bedanken, deren Hilfe und Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. med. D. Hahn und Prof. Dr. med. Th. Bley danke ich dafür, dass Sie es mir ermöglicht haben, diese Dissertation am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie durchzuführen.

Besonders dankbar bin ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. rer. nat. H. Köstler für die engagierte Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Er war jederzeit zu einem Gespräch bereit und konnte mir in den entscheidenden Phasen dieser Arbeit weiterhelfen. Insbesondere die wiederholte Durchsicht meiner Dissertation und seine konstruktive Kritik waren mir bei schwierigen Passagen eine unverzichtbare Hilfe.

Mein allergrößter Dank gilt meinem Betreuer Dr. rer. biol. hum. A. Weng für sein außergewöhnliches Engagement über die letzten Jahre. Er hat mich ausführlich in die Software zur Datenauswertung eingeführt und war mir bei allen Problemen mit Rat und Tat behilflich. Jederzeit konnte ich mich mit Fragestellungen an ihn wenden. Seine aufmunternden Worte und Erläuterungen haben einen entscheidenden Teil zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. med. C. Ritter, der mir besonders im Hinblick auf medizinische Fragestellungen bei der Durchsicht meiner Arbeit behilflich war.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. M. Laßmann danke ich für die spontane und freundliche Übernahme des Korreferats dieser Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei meinem Mitdoktoranden M. Marggraf und allen Mitarbeitern der Experimentellen Radiologie für die gute Zusammenarbeit und freundliche Arbeitsatmosphäre. Der Abteilungsassistentin Frau Küffner danke ich für ihre rasche Hilfe bei der Erledigung aller Formalitäten.

Abschließend danke ich meiner Familie für die bedingungslose Unterstützung, die ich von Ihnen erfahren durfte.