Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

Ischämiediagnostik am menschlichen Herzen: Kontrastmittelgestützte MRT-Perfusionsmessungen im Vergleich zu den etablierten Methoden Koronarangiographie und SPECT

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Cathrin Schwerdtfeger

aus Goslar

Würzburg, Juli 2006

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. C. Wacker

Koreferent: Prof. Dr. med. G. Ertl

Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 14. November 2006

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine Eltern.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG....1

2 MATERIAL UND METHODEN....3

2.1 Herzkranzgefäße....3

2.2 Etablierte Methoden zur Ischämiediagnostik am Herzen....4

2.3 Kontrastmittelgestützte Perfusionsmessung mittels MRT....7

2.4 Studienprotokoll....13

2.5 Auswertung....17

3 ERGEBNISSE....21

3.1 Validität der MR-Untersuchung....22

3.2 Fallbetrachtung....26

4 DISKUSSION....34

5 ZUSAMMENFASSUNG....39

6 ABKÜRZUNGEN....41

7 LITERATUR....43

1 EINLEITUNG

Im Jahr 2004 wurde nach der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes der Tod bei nahezu jedem zweitem Verstorbenen durch eine Erkrankung des Kreislaufsystems ausgelöst. Die chronisch ischämische Herzerkrankung ist mit 10,3% die häufigste Todesursache bei Männern und Frauen in Deutschland, an zweiter Stelle steht der akute Myokardinfarkt mit 7,5% **[destatis]**.

Eine koronare Herzkrankheit (KHK) früh zu diagnostizieren, ist sehr wichtig, um den Patienten so gut wie möglich vor einem eventuellen Herzinfarkt und vor allem den Folgen der Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz zu schützen. Verfahren zur Erkennung, Heilung und Prävention dieser Volkskrankheit sind einer der wichtigsten und meistgenutzten Pfeiler im Gesundheitswesen. Die Untersuchungsmöglichkeiten reichen hier vom EKG über die Echokardiographie und die Myokardszintigraphie bis zur Koronarangiographie. Durch das Koronarangiogramm werden Stenosen oder Verschlüsse der Koronararterien aufgedeckt, zudem lässt sich der jeweilige Versorgungstyp des Herzens bestimmen. Erkannte Stenosen können durch Ballondilatation aufgedehnt und anschließend mit einem Stent versorgt werden. Diese Möglichkeit zur direkten therapeutischen Intervention in der gleichen Sitzung, in der die Diagnose einer KHK erfolgte, macht den Linksherzkatheter zum Goldstandard in der Diagnostik dieser Krankheit. Zur Zeit führt jedoch nur jeder zweite durchgeführte Herzkatheter zu einer Intervention, welche die Strahlenbelastung für Patient und Untersucher sowie die Invasivität der Methode mit nicht unerheblichen Risiken (Restinzidenz von 1,7% ernsthafter Komplikationen) für die Gesundheit des Patienten rechtfertigen kann.

Mit Hilfe der koronarangiographischen Darstellung von Koronarstenosen lässt sich keine Aussage über die hämodynamische Relevanz derselben, also die tatsächliche Blutversorgung des Myokards, und damit über die Interventionsbedürftigkeit der Stenose treffen. Derzeit ist dies nur mit der Myokardszintigraphie (SPECT) möglich, die allerdings eine schlechte räumliche Auflösung aufweist. Anhand der Verteilung eines radioaktiven Tracers im Myokard wird hierbei auf die funktionelle Relevanz einer Stenose geschlossen **[Ficaro 2004]**.

Eine bereits in anderen Bereichen der radiologischen Diagnostik etablierte Methode ist die Magnetresonanztomographie (MRT, MR). Die Entwicklung schneller Untersuchungssequenzen und spezieller Kontrastmittel für die MRT hat deren Anwendung auch am schlagenden Herzen ermöglicht. Für die myokardiale Perfusionsanalyse ist die kontrastmittelgestützte MRT eine vielversprechende Methode, da sie durch die fehlende Strahlenbelastung und ihre Nicht-Invasivität beliebig oft wiederholt werden kann.

Die Passage eines Kontrastmittelbolus durch das Herz sowie dessen Perfusion ins Myokard wird anhand der Signaländerung des Blutes und des Myokards beim ersten Durchlauf des Kontrastmittels („First-Pass“) gemessen. Dieses verteilt sich analog dem Blutfluss, so dass anhand von Signalintensitäts-Zeit-Kurven auf die Perfusion im Myokard geschlossen werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wird die nicht-invasive First-Pass-Methode mit den Ergebnissen von Koronarangiographie und Myokardszintigraphie verglichen. An einem nicht selektionierten Patientengut von 55 Patienten werden alle drei Untersuchungen durchgeführt, von erfahrenen Untersuchern ausgewertet und die Ergebnisse verglichen.

Das Ziel ist es herauszufinden, ob die Ischämiediagnostik mittels der MRT der SPECT ebenbürtig oder möglicherweise überlegen ist.

2 MATERIAL UND METHODEN

In diesem Kapitel wird zunächst die Anatomie der Herzkranzarterien mit ihren jeweiligen Versorgungsgebieten als Grundlage für die Auswertungen in dieser Arbeit erklärt. Es erfolgt eine Vorstellung der klinisch etablierten Methoden Herzkatheter und SPECT, mit denen die MR-First-Pass-Auswertungen verglichen wurden. Die Grundlagen der kontrastmittelgestützten Magnetresonanztomographie werden beschrieben, anschließend erfolgt eine Vorstellung des Studienprotokolls und die Darstellung der Auswertungsmethodik einschließlich der statistischen Verarbeitung der Ergebnisse.

2.1 Herzkranzgefäße

In Ruhe fließen etwa 5% des Herzminutenvolumens durch die Koronargefäße. Der Blutfluss kann bei Hochleistung um bis das Vierfache gesteigert werden. Das Herz mit seiner extrem schwankenden Arbeitslast ist aus diesem Grund auf eine äußerst anpassungsfähige und belastbare Gefäßversorgung angewiesen.

Die linke Koronararterie versorgt mit dem Ramus interventricularis anterior (RIVA) und dem Ramus circumflexus (RCX) Vorder- und Seitenwand des linken Ventrikels einschließlich des vorderen Septumanteils, den linken Vorhof und die vorderen Anteile des rechten Ventrikels. Die rechte Koronararterie (RCA) versorgt den rechten Vorhof, Teile der Hinterwand beider Ventrikel und den hinteren Septumanteil. Diese Versorgungsbereiche können erheblich variieren.

Um eine einfache regionale Zuordnung von Ischämien und Wandbewegungsstörungen zu ermöglichen, entwickelte die American Heart Association (AHA) **[AHA 2002]** eine für alle bildgebenden Untersuchungsverfahren am Herzen einheitliche Einteilung des Myokards in sechs Segmente, siehe **Bild 2.1**. Sie erfolgt in Herzaufsicht von der Spitze (Kurzachsen-Ansicht). Weiterhin wird unterschieden zwischen Herzbasis, mittlerem Drittel, spitzennahem Drittel und Spitze. Die Nummerierung der Segmente im Bild orientiert sich an diesen Richtlinien und ist Grundlage der Auswertung der Untersuchungen dieser Arbeit.

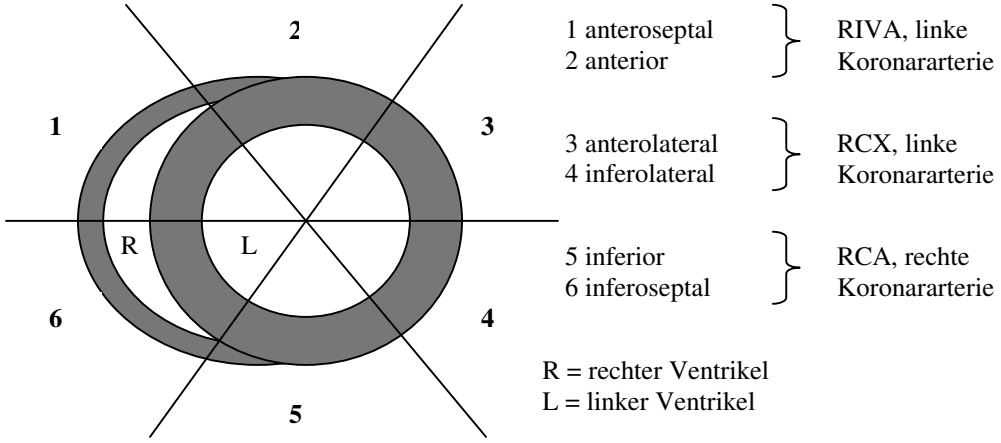


Bild 2.1: Versorgungsgebiete der Herzkranzgefäße für den linken Ventrikel in der Kurzachsensicht, mittleres Drittel. Modifiziert nach **[AHA 2002]**.

2.2 Etablierte Methoden zur Ischämiediagnostik am Herzen

Koronarangiographie

Die Koronarangiographie ist bislang der Goldstandard zur Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. Nur mit Hilfe des Herzkatheters lässt sich der Grad einer Stenose quantifizieren und eine Therapieentscheidung bezüglich Dilatation, Stenting, Bypass-Operation oder medikamentöser Therapie treffen. Ein besonderer Vorteil ist zudem die sofort mögliche Intervention mit Dilatation und Stenteinlage.

Für die Koronarangiographie wird dem Patienten perkutan in der Regel von der Leiste über die Arteria femoralis (Judkins-Technik), ein Katheter bis in die linke Herzkammer und dann bis an die Abgänge der Koronararterien vorgeschoben. Nach Injektion eines Kontrastmittels in das Ostium des jeweiligen Gefäßes stellen sich die Herzkranzgefäße und eventuelle Stenosen dar, siehe **Bild 2.2**. Die genaue Bestimmung des Ausmaßes der Koronararterienstenose ist entscheidend für die Einschätzung ihrer funktionellen Bedeutung, wofür die prozentuale Verengung im Vergleich zu einem angrenzenden, nicht stenosierten Segment des betroffenen Gefäßes wiedergegeben wird.

Vergleichsstudien haben ergeben, dass erst Stenosen von >75% zu einer signifikanten Minderung der Myokarddurchblutung führen. **[Gould 1974] [Wilson 1987]**

Verschiedene Faktoren können zu einer Fehlinterpretation des Koronarangiogramms führen. Zu diesen gehört an erster Stelle die inkomplette Untersuchung, des weiteren Anomalien, die nicht als solche erkannt werden, übersehene Hauptstammstenosen und Ostiumstenosen, nicht erkanntes Doppelostium der LCA (left coronary artery), die superselektive Darstellung eines Gefäßes und aus diesem Grund die Annahme eines Verschlusses des anderen Gefäßes, übersehene Stenosen aufgrund der Überlagerung anderer Gefäße, fälschliche Identifizierung von Spasmen oder Muskelbrücken als Stenose, Übersehen von exzentrischen oder membranartigen Stenosen sowie von Koronararterien-Seitenastverschlüssen insbesondere bei Verschluss direkt im Abgangsbereich. Auch kommt es bei einer sich über längere Zeit entwickelnden Stenose zur Ausbildung von Kollateralkreisläufen über das kapilläre Netzwerk, wobei die Perfusion des Myokards dann weiterhin normal sein kann, obwohl eine hochgradige Stenose vorliegt.

Der Stenosegrad wird in der täglichen Praxis vom Untersucher nur geschätzt, so dass der dokumentierte Wert nur einen groben Anhalt gibt. Außerdem existieren neben hochgradigen Stenosen, bei denen die funktionelle Bedeutung der Läsion unstrittig ist, eine breite Palette von mittel- und höhergradigen Veränderungen, bei denen sich die funktionelle Relevanz aus dem erhaltenen zweidimensionalen Angiogramm nicht ableiten lässt. Aus einer in der Koronarangiographie dargestellten leicht- bis mittelgradigen Stenose kann also nicht zwangsläufig auf eine Minderperfusion geschlossen, bzw. diese ausgeschlossen werden.

Bei der Koronarangiographie handelt es sich um ein invasives Untersuchungsverfahren, dass mit einer nicht unerheblichen Belastung für Patient und Untersucher verbunden ist. Besonders der Untersucher ist durch die häufige Exposition gegenüber erheblicher Streustrahlung belastet **[Kuon 2004].**

Risiken der Methode sind durch die Verwendung eines jodhaltigen Kontrastmittels bedingt. Diese sind die Ausbildung anaphylaktoider Reaktionen, hyperthyreoter Krisen und die Verschlechterung einer vorbestehenden Niereninsuffizienz. Desweiteren kann es zur iatrogenen Gefäßverletzung, Dissektion von Gefäßen und der Auslösung kardialer Herzrhythmusstörungen durch den Katheter kommen.

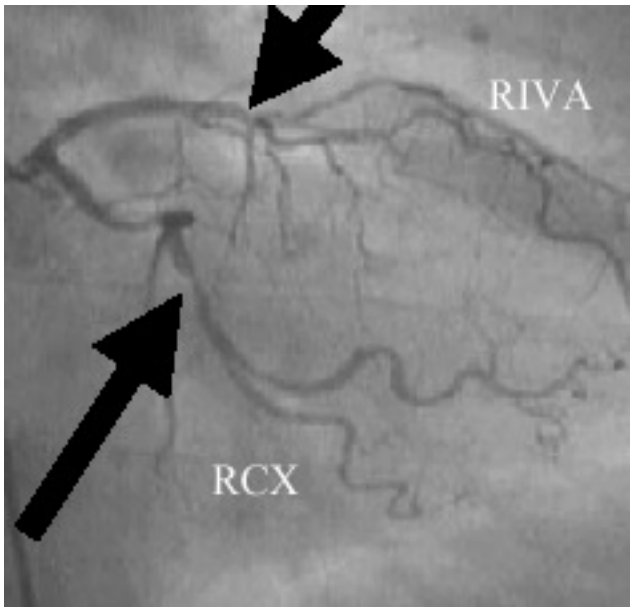
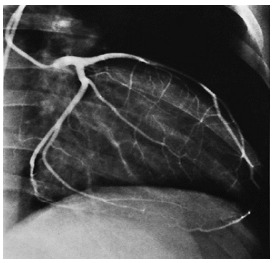


Bild 2.2: Linksherzkatheteruntersuchung, Koronarangiographie links: KM Darstellung der linken Herzkranzarterie mit Kalibersprung in RIVA und RCX



Myokardszintigraphie

Bei der Myokardszintigraphie werden dem Patienten Technetium-99m markierte Isonitrile (99mTc-MIBI) intravenös injiziert, die Verteilung ist zu dem regionalen Blutfluss proportional. Technetium ist als Generatorprodukt jederzeit verfügbar und hat eine für die Bildgebung optimale Strahlenenergie von 140keV und eine HWZ von 6h.

Für eine pharmakologische Stressuntersuchung wird dem Patienten Adenosin (140µg/kg KG/min über 6 min) verabreicht, das Radionuklid wird genau 3min nach Infusionsbeginn injiziert und die Aktivität gemessen, 3-4 Stunden danach wird ein Ruheszintigramm durchgeführt (Aktivität/Substanz 230/500 MBq Tc-99m-MIBI Belastung/Ruhe). Diese Szintigramme werden in SPECT (single photon emission computed tomography)-Technik angefertigt. Hierbei rotieren eine oder mehrere Gamma-Kameras um den Körper und nehmen ähnlich der Computertomographie Messwerte aus unterschiedlichen Projektionen auf. Dann werden überlagerungsfreie Schnittbilder errechnet. Ein unter Belastung und in Ruhe auftretender Speicherdefekt deutet auf eine Narbe hin; ein unter Belastung auftretender Defekt, der in Ruhe verschwindet, spricht für eine belastungsinduzierte Ischämie.

Die SPECT ist eine sehr zeitaufwendige, durch den Gebrauch eines radioaktiven Tracers invasive Methode, um eine Perfusionsminderung zu diagnostizieren. Zudem wirken sich eine schlechte räumliche Auflösung sowie die verminderte Beurteilbarkeit

mancher Herzareale durch Absorptionseffekte nachteilig auf die diagnostische Aussagekraft aus. **[Erdmann 2000] [Ficaro 2004]**

2.3 Kontrastmittelgestützte Perfusionsmessung mittels MRT

Die myokardiale Perfusionsmessung erfolgt in dieser Studie mit Hilfe eines Kontrastmittels, dessen Passage durch das Herz mittels „First-Pass" verfolgt wird. Die Kontrastmittelverteilung wird in Ruhe und unter pharmakologischem Stress durch Adenosin gemessen. Anschließend erfolgt zur Infarktdiagnostik die Analyse des „late enhancements". Im folgenden Abschnitt werden zunächst kurz die physikalischen Grundlagen der MRT erörtert, es wird das verwendete Kontrastmittel beschrieben, und die „First-Pass"-Methode wird vorgestellt.

Physikalische Grundlagen

Atomkerne mit magnetischem Moment sind geeignet zur Magnetresonanztomographie. Medizinische Relevanz haben, bedingt durch ihr zahlreiches Vorkommen im menschlichen Körper, vor allem die Wasserstoffprotonen.

In einem äußeren Magnetfeld B0 richten sich diese Dipolmomente an den magnetischen Feldlinien aus. Die Ausrichtung der Protonen und die identische Präzessionsfrequenz ermöglichen die Resonanz. Die Summe der einzelnen kernmagnetischen Momente in einem Messvolumen ergibt eine makroskopische Magnetisierung, die in der Kernspinresonanz zur Detektion verwendet wird. Durch Absorption von Hochfrequenz-(HF-)Energie tritt zusätzlich zur beschriebenen Längsmagnetisierung eine Querkomponente auf. Die Dipolmomente werden gekippt. Nach Beendigung des HF-Impulses kehren die Kerne wieder in ihre Ausgangslage parallel zum äußeren Magnetfeld zurück. Dieser Prozess wird als Relaxation bezeichnet und kann durch zwei Zeitkonstanten beschrieben werden:

T1 bezeichnet die longitudinale oder Spingitter-Relaxation. T1 gibt die Zeit an, die bis zur Rückkehr eines Gewebes zu 63% der ursprünglichen longitudinalen Magnetisierung benötigt wird. T1 erreicht je nach Gewebe Zeiten zwischen 200-2000ms.

T2 bezeichnet die Querrelaxation oder Spin-Spin-Relaxation. T2 gibt die Zeit an, die nach dem HF-Puls von der Quermagnetisierung benötigt wird, um auf 63% ihres

Ausgangswerts zurückzufallen. Die T2-Zeit liegt zwischen 50-500 ms. Sie ist also kleiner oder gleich der jeweiligen T1-Relaxationszeit.
T2* beinhaltet zum einem die beschriebene T2 Relaxation und darüber hinaus die Dephasierungseffekte durch zeitlich konstante Magnetfeldvariation. Dieser zusätzliche Dephasierungsmechanismus kann prinzipiell wieder aufgehoben werden.

Der ausgezeichnete Weichteilkontrast in der MR-Tomographie beruht im wesentlichen auf den unterschiedlichen T1- und T2-Relaxationszeiten der Gewebe, die die Wechselwirkungen der Wasserstoffatomkerne mit ihrer Umgebung widerspiegeln.
Die Faktoren, die T1 und T2 von Protonen im Gewebe beeinflussen sind komplex. Unter anderem sind dies die Temperatur, die Konzentration, die Kompartimentierung des Gewebewassers, der Austausch zwischen Gewebekompartimenten, die Anwesenheit von Makromolekülen und paramagnetischen Metallionen sowie Lipidkonzentration und –verteilung. Die Signalintensität der MRT wird durch diese Relaxationszeiten erheblich beeinflußt.

Eine magnetresonanztomographische Bilderentstehung besteht aus drei Teilphasen:
- der Anregungsphase, in der die Magnetisierung durch einen HF-Puls aus dem Gleichgewichtszustand ausgelenkt wird,
- der Evolutionsphase, in der das Spinsystem relaxiert
- und der Detektionsphase, in der die transversale Magnetisierung in Amplitude, Frequenz und Phase ausgelesen wird.
Für die Darstellung eines MRT-Bildes ist es notwendig, den Entstehungsort der einzelnen Signale zu kennen. Dazu verwendet man Gradientenfelder, um das Antwortsignal so zu kodieren, dass es mit der räumlichen Position der Kernspins in Beziehung gebracht werden kann. Diese sollen hier nicht genauer erläutert werden, sondern finden sich gut beschrieben z.B. in „Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik“ von Morneburg **[Morneburg 1995]**.

Kontrastmittel

Das dem Kontrastmittel zugrunde liegende Prinzip besteht in einer chemischen Beeinflussung der Relaxationszeit von Protonen. Treten die Dipolmomente des

Kontrastmittels in Wechselwirkung mit den Dipolmomenten des Gewebes, so kommt es zur Veränderung der Signalintensität des Gewebes, und zwar zur Verkürzung der T1 - Relaxationszeit.

Gadolinium- Diethyltriaminpentaessigsäure (Gd-DTPA) hat als Kernspinkontrastmittel weite Verbreitung gefunden. Es zählt zu den extrazellulären Kontrastmitteln. Im gesunden Myokard ist das Wasser gleichmäßig verteilt und passiert frei die Kapillarwand und die zellulären Membranen. Gadolinium-DTPA wird glomerulär filtriert über die Niere ausgeschieden, seine Halbwertszeit im Körper beträgt 10 min.

Saturation Recovery FLASH

Für Perfusionsmessungen am Herzen soll die T1-verkürzende Wirkung von Gadolinium-DTPA ausgenutzt werden. Von der Pulssequenz ist daher gefordert möglichst T1-gewichtete Bilder zu liefern. Hierzu dient die Saturation Recovery FLASH-Sequenz. Es handelt sich um die 1986 von Haase et al. erfundene FLASH-Methode (Fast Low Angle Shot) **[Haase 1986]** in Verbindung mit einem vorgeschalteten 90°-Sättigungsimpuls und einem Spoilergradienten. Die genauen Parameter dieser Sequenz sollen hier nicht erörtert werden.

Dosis-Signal-Zusammenhang

Die stark T1-gewichtete Saturation Recovery FLASH-Sequenz ergibt einen linearen Zusammenhang zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration. Die gemessenen Signalintensitäten sind also ein Maß der regionalen Konzentration des Kontrastmittels, wodurch die Relaxationszeit des Myokards verändert wird. Regelrecht perfundiertes Myokard zeigt eine Reduktion der T1-Relaxationszeit nach Kontrastmittel-Applikation, was zu einer Zunahme der Signalintensität führt. Dieser lineare Zusammenhang besteht bei einer Kontrastmittelkonzentration zwischen 0 und 2 mmol/L. Laut Jerosch **[Jerosch-Herold 1998]** resultiert im schlechtesten Fall eine Unterschätzung der Signalintensität um 11%. Gegenüber gesundem Myokard besteht in hypoperfundierten Myokardregionen mit reduzierter Kontrastmittelkonzentration ein geringerer Anstieg der Signalintensität.

First-Pass-Methode

Die First-Pass-Methode ist eine dynamische Messung der Signaländerung des Myokardgewebes nach Gabe von Kontrastmittel Gd-DTPA in die Blutbahn. Das mit Kontrastmittel markierte Blut erscheint in T1-gewichteten Bildern hell. Eine auswertbare Perfusion erhält man aus der Signaländerung beim ersten Durchlauf („First-Pass“) des Kontrastmittelbolus durch das Myokard. Ein Beispiel für eine First-Pass-Messung findet sich in **Bild 2.3**. In **Bild 2.4** wird der zeitliche Verlauf der Signaländerung dargestellt.

Minderperfundiertes Myokard erreicht entsprechend der Blutmenge weniger Kontrastmittel, dies hat dort eine Verzögerung des Anstiegs bzw. eine Verminderung der Amplitude der Signalintensität zur Folge. Wie oben beschrieben lässt sich aus den hieraus resultierenden Signalintensitäts-Zeit-Kurven, die Perfusion der jeweiligen Myokardabschnitte berechnen.

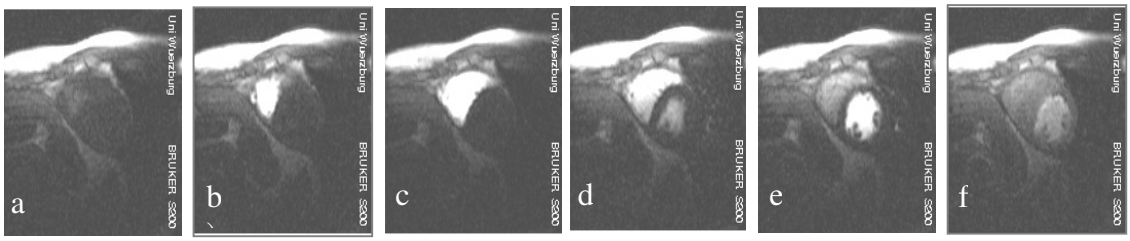


Bild 2.3 : 6 Bilder aus einer Serie von 40 Bildern einer First Pass Messung:
a) Precontrast, b) Anflutung im rechten Ventrikel,
c) Bolusdurchgang im rechten Ventrikel, d) Kontrastmittel im Lungenkreislauf,
e) Kontrastmittel im linken Ventrikel, f) Kontrastmitteleinspülung ins Myokard

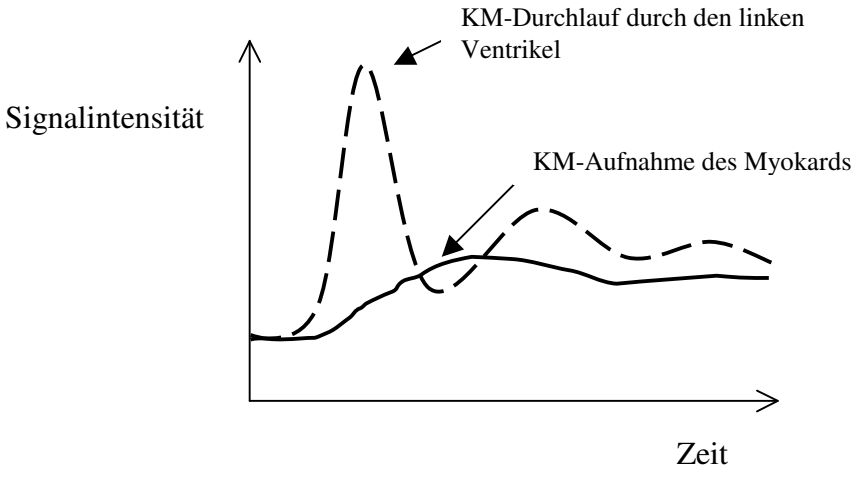


Bild 2.4: Signalintensitätszeitkurve

Mit dem im folgenden beschriebenen Studienprotokoll wird mit einer EKG-getriggerten Sequenz der myokardiale Einstrom (First-pass) des Kontrastmittels anhand der Signalintensitätsänderung verfolgt. Die Voraussetzungen bzw. Idealbedingungen für eine Signalintensitätsmessung zur Quantifikation der Perfusion (analog der Farbstoffverdünnungsmethode) sind:

- fehlende Wirkung auf die Hämodynamik,
- keine relevante Rezirkulation und ein vernachlässigbares Volumen des KM im Vergleich zum Blutvolumen,
- homogene Konzentration des KM im Blut,
- lineare Beziehung zwischen myokardialer Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration.

Um möglichst optimale Bedingungen zur Auswertung zu erhalten, ist es notwendig, das Kontrastmittel als Bolus zu applizieren. Dies sollte so herznah wie möglich geschehen (in der Praxis durch einen großlumigen Zugang in die Kubitalvene), um eine unkontrollierte Dispersion des Kontrastmittels in die Peripherie zu minimieren. Auch sollte eine Rezirkulation des Kontrastmittels durch zu langsame Injektion vermieden werden. **[Hombach 2005]**

Pharmakologische Belastung mit Adenosin

Im Magnetresonanztomographen ist eine körperliche Betätigung wie z. B. auf einem Fahrradergometer nur schwer möglich. Aus diesem Grund wird der Patient für die Stressmessungen pharmakologisch belastet, hierzu dient das Adenosin.

Adenosin ist ein physiologisches körpereigenes Nukleotid mit einer Halbwertszeit von nur 10 Sekunden, die maximale Koronardilatation wird nach zwei bis drei Minuten erreicht. Es wird unverdünnt als Kurzinfusion in einer Dosierung von 140 µg/kg KG /min über sechs Minuten infundiert. In schlecht durchbluteten Myokardarealen, in denen die Koronarien bereits maximal dilatiert sind, findet auch nach Adenosin-Infusion keine Durchblutungssteigerung statt. In normal durchbluteten Arealen, in denen noch eine Koronarreserve vorhanden ist, dilatieren die Gefäße und die Perfusion erhöht sich. Dieser Effekt bliebe ohne pharmakolgischen Streß unerkannt. **[Forth 1988]**

Zu einem gegenteiligen Effekt auf die Koronargefäße kann es durch den sogenannten „Steal-Effect“ des Adenosin kommen. Sind die Widerstandsgefäße bereits maximal dilatiert, hängt deren Fluss direkt vom Druckgradienten ab, bei steigendem Druck peripher davon findet dann eine Umverteilung vom Subendokard zum Subepikard statt (transmuraler Steal-Effect). Als Folge davon erhöht sich der Blutfluss durch Adenosin nicht, sondern er sinkt unter den Ruhewert ab. Es kommt also zur Ischämie in von stenosierten Koronarien versorgten Gebieten. **[Hombach 2005]**

Als Nebenwirkungen **[Mutschler 2001]** werden häufig Flush, Dyspnoe, Bronchospasmus, Übelkeit und Schwindel, gelegentlich Schwitzen, gelegentlich Palpitationen, Hitzegefühl und Benommenheit beobachtet. Sehr selten kann es zu lebensbedrohlichen Asystolien oder ventrikulären Arrhythmien kommen.

Infarktdiagnostik mittels „late enhancement“

Die Narbenbildgebung im MRT erfolgt mittels „late enhancement“ (LE, verzögerte Aufhellung, engl.). Weitere in der Literatur zu findende Bezeichnungen sind „delayed hyperenhancement“, „delayed enhancement MR imaging“, „myocardial delayed enhancement“. Für die Bildgebung ist hierbei entscheidend, dass das Kontrastmittel lange in der Narbe bleibt, bedingt durch den hier großen Extrazellularraum. Im gesunden Myokard um die Narbe herum wird das Kontrastmittel hingegen schnell wieder ausgewaschen. Die Narbe ist weiterhin charakterisiert durch den korrespondierenden Nachweis eines Perfusionsdefizits in der First-Pass-Untersuchung. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden „Late enhancement“-Aufnahmen als Standardmessung 15 min nach der First-Pass Untersuchung durchgeführt. Die Aufnahmen erfolgten in den Schichtpositionen, die von der First-Pass Messung vorgegeben wurden. Die Wartezeit TI wurde in einem Bereich von 240 ms bis 280 ms so angepasst, dass das normale Gewebe schwarz erschien. Die Aufnahmeparameter waren bis auf den Anregungswinkel $\alpha=7°$ identisch mit dem zuvor durchgeführten First-Pass Experiment.

2.4 Studienprotokoll

Die Messungen, die dieser Arbeit zugrunde liegen, fanden im Rahmen einer Zusammenarbeit der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg und der Biophysik EP5 am Physikalischen Institut der Universität Würzburg statt. Die Ethik-Kommission der Medizinschen Fakultät der Universität Würzburg genehmigte im Juni 2003 die Studie mit der Studiennummer 97/03.
Der verwendete Ganzkörpertomograph war ein Siemens Vision mit einer statischen Magnetfeldstärke von 1,5 T. Das verwendete Gradientensystem erlaubt Gradientenstärken von 24,5 mT/m bei einer Anstiegszeit von 600 µs. Bei der verwendeten Oberflächenspule von Siemens handelte es sich um eine 4 Kanal Phased Array „CP-Body-Array".

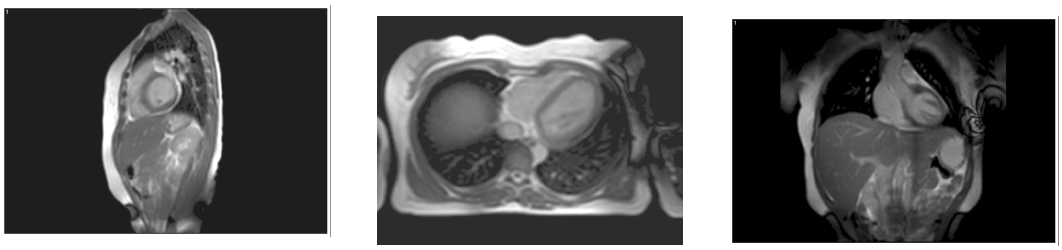
An der Studie nahmen 55 Patienten mit bekannter KHK (bei Zustand nach Herzinfarkt) oder Verdacht auf KHK teil, die aufgrund progredienter oder neu aufgetretener Symptomatik zur Koronarangiographie vorgesehen waren. Alle Patienten wurden ausführlich über die Untersuchung aufgeklärt und willigten schriftlich ein. Vor bzw. nach der MRT-Untersuchung erhielten die Patienten eine Koronarangiographie und eine Myokardszintigraphie.
Die MRT ist bei Patienten mit Herzschrittmacher oder anderen elektronischen Implantaten kontraindiziert, da das Magnetfeld zu Funktionseinbußen dieser Geräte führen kann. Auch ferromagnetische Gefäß-Clips oder Splitterverletzungen stellen eine Kontraindikation dar. Von unserer Studie ausgeschlossen wurden außerdem Patienten mit mehr als einem Myokardinfarkt in der Anamnese, mit dekompensierter Herzinsuffizienz, mit Herzrhythmusstörungen oder Atemwegs- und Lungenerkrankungen wie Asthma, Bronchospasmus und COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Zu den Ausschlusskriterien gehörte weiterhin eine Allergie gegen MRT-Kontrastmittel, eine klaustrophobische Veranlagung sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Das Monitoring schwerkranker Patienten ist während der Untersuchung nur bedingt möglich, der Zugang zum Patienten ist erschwert, deshalb wurden klinisch instabile Patienten von der Studie ausgeschlossen.
Antipectangiöse Medikamente und koffeinhaltige Nahrungsmittel wurden mindestens 12 Stunden vor Untersuchungsbeginn abgesetzt.

Bis zu 36 Stunden vor Injektion des Kontrastmittels wurde den Patienten Blut zur Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion abgenommen. Die Patienten wurden untersucht und zur ihrer Anamnese befragt. Innerhalb von zwei Stunden vor der Untersuchung wurde ein EKG abgeleitet. Weitere EKGs wurden direkt nach Verlassen des Scanners und 90 Minuten nach Injektion des Kontrastmittels geschrieben. 24 Stunden nach Verlassen des Scanners wurde eine weitere Blutprobe abgenommen und ein weiteres EKG abgeleitet. Während der gesamten Messung war ein Kardiologe vor Ort. Ein Defibrillator sowie ein Notfallkoffer mit Medikamenten standen für den Notfall zur Verfügung.

Nach Lagerung des Patienten in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch wurden dem Patienten zwei Infusionsschläuche gelegt: in die rechte Kubitalvene der Infusionsschlauch für das Kontrastmittel, in die linke Kubitalvene der für die Adenosininfusion. Anschließend wurden EKG-Elektroden auf die Brustwand geklebt und eine Blutdruckmanschette um den rechten Arm gewickelt. Jetzt wurde die Spule auf der Brust des Patienten zentriert und befestigt. Danach konnte der Patient in das Gerät hineingefahren werden. Herzfrequenz, Herzrhythmus und Blutdruck wurden während der gesamten Messung gemessen. Die gemessenen Vitalzeichen, die EKG-Befunde und die Laborbefunde wurden gemeinsam mit den Daten zur erhobenen Anamnese und zur Medikamenteneinnahme in einen für jeden Patienten separaten Ordner eingetragen. Körperliche Beschwerden während des Scannens oder bis zum Abschlussgespräch 48h nach der MRT-Untersuchungen wurden ebenfalls hierin vermerkt.

Die Messungen erfolgten in Kurzachsenschnittführung. Das Verfahren wird in den **Bilder 2.5 bis 2.8** beschrieben.

Hierfür werden zunächst sogenannte Scout-Schnitte in Sagital-, Transversal- und Frontalebene durchgeführt.



a) Sagital b) Transversal c) Frontal

Bild 2.5: Standardschnitte

Im Transversalschnitt wird eine Schnittebene durch den linken Ventrikel geplant, und zwar an der Stelle der maximalen Längsausdehnung.

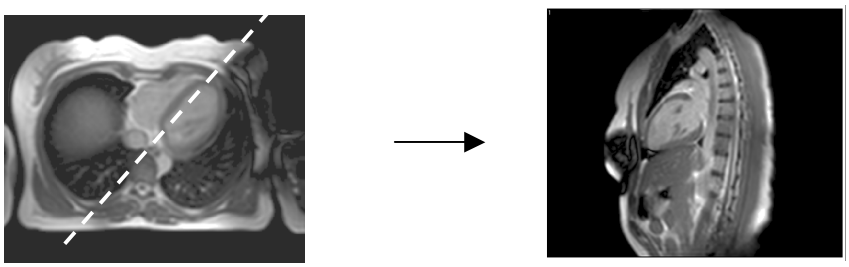


Bild 2.6: Schnittebene durch den linken Ventrikel

Dieser Schnitt liegt in der RAO (right-anterior-olique)-Ebene. Entlang der vertikalen Längsachse durch Herzspitze und Mitralklappe wird die Vierkammerschnittebene positioniert.

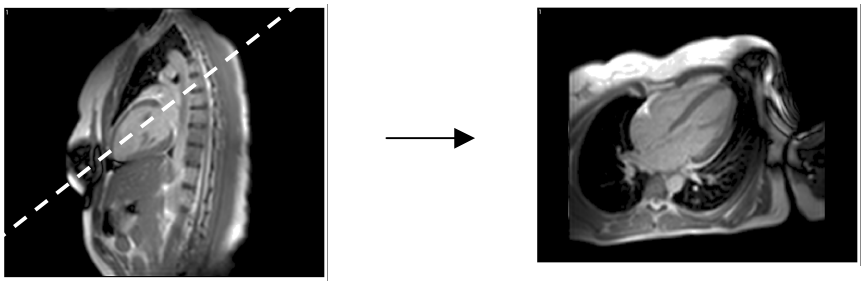


Bild 2.7: Einstellung der Vierkammerschnittebene

Dieser Vierkammerblick ist die Grundlage zur Planung des Zweikammerblicks. Dieser wird parallel zur Klappenebene basal, mittventrikulär und apikal geplant.

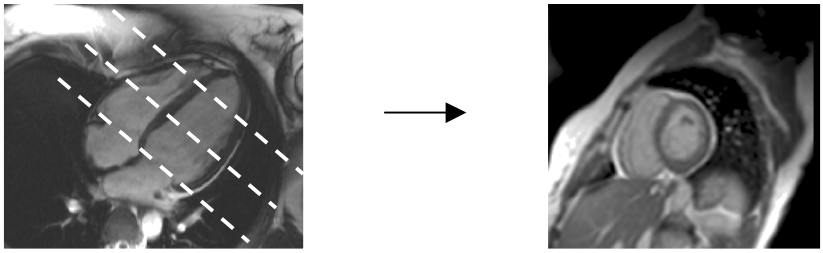


Bild 2.8: Planung des Zweikammerblicks

Nachdem auf diese Weise die Kurzachsenschnitte bestimmt wurden, begann für jeden Patienten die Durchführung des gleichen Studienprotokolls. Dieses ist dem **Bild 2.9** zu entnehmen.

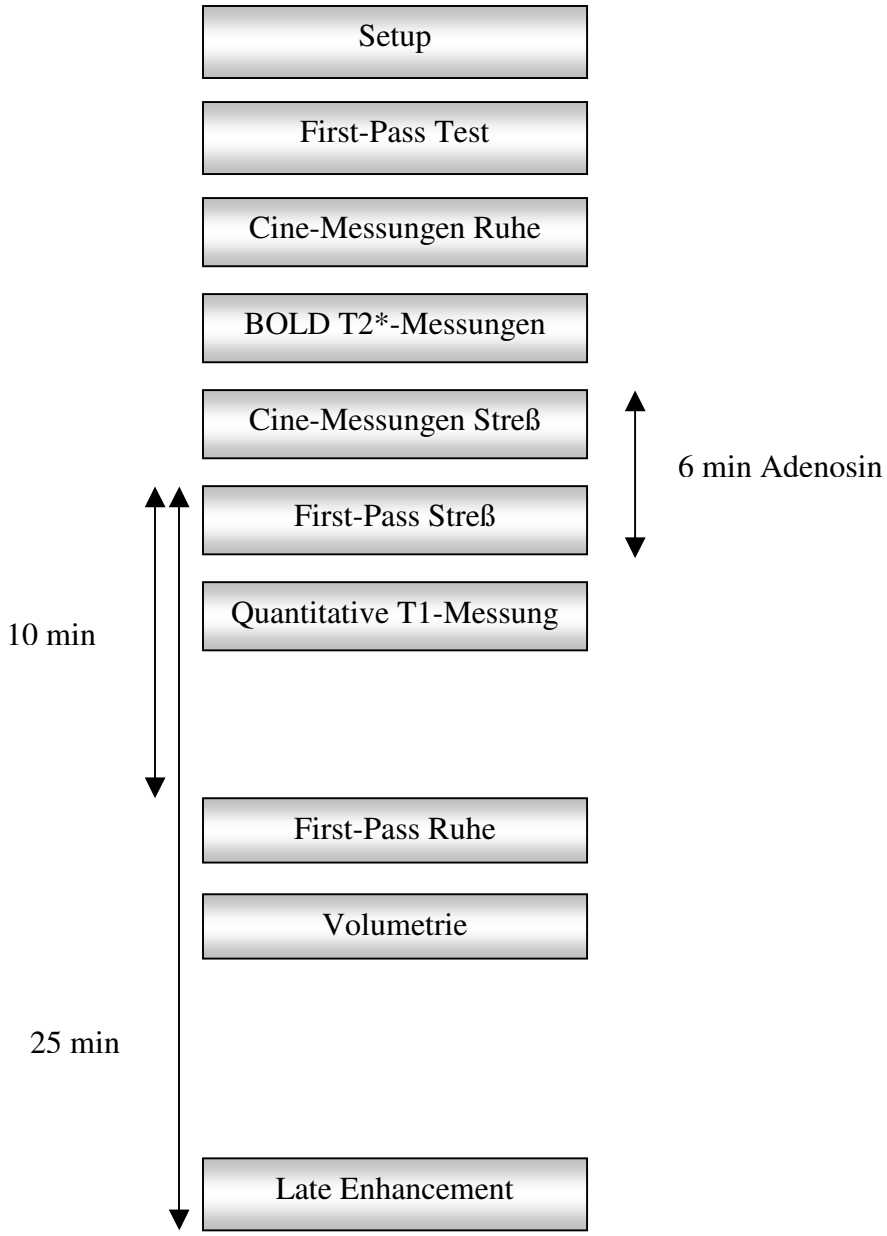


Bild 2.9: Zeitlicher Ablauf der Untersuchung, Gesamtdauer ca. 45 min

Nach dem oben beschriebenen Setup erfolgte zunächst eine First-Pass Messung ohne Kontrastmittel, um die Bildqualität zu testen und um die Mitarbeit des Patienten, insbesondere in Bezug auf die Atemanhaltemanöver, vorhersagen zu können. Die im Protokoll aufgeführten Bold/Cine-Messungen sind nicht Teil dieser Arbeit. Nach genau

drei Minuten wurde das Kontrastmittel injiziert und mit der beschriebenen Gradienten Echo Sequenz mit Saturation recovery (90° Pulse) Aufnahmen gemacht. Mit der Injektion des Kontrastmittels erhielt der Patient die Aufforderung zum Atemanhalten in leichter Expirationsstellung. Dann wurden mithilfe der EKG-Triggerung alle drei Schichten pro Herzschlag abgebildet. Die Herzfrequenz wird beim Gesunden durch die Atmung beeinflusst (respiratorische Arrhythmie). Führt man die Messung in Atemanhaltetechnik durch, so wird die respiratorische Arrhythmie unterdrückt, und die kardiale Synchronisation wird deutlich verbessert. Der Atemstillstand sollte in endexpiratorischer Atemlage erfolgen. Nach Abstellen der Adenosin-Infusion wurden quantitative T1-Messungen durchgeführt, die aber nicht im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet wurden. Zehn Minuten nach Kontrastmittelinfusion wurden die gleichen Aufnahmen unter Ruhebedingungen, also als First-Pass Ruhe angefertigt. Bevor nun weitere 15 Minuten später die Infarktdiagnostik mittels „Late Enhancement“ erfolgte, wurden Volumetrie-Aufnahmen angefertigt, die ebenfalls nicht Thema dieser Arbeit sind.

2.5 Auswertung

Die Auswertung der Bilder erfolgt in drei Schritten. Zunächst wurden sie segmentiert, dann wurde die Perfusion berechnet und anschließend erfolgte der Vergleich mit den etablierten Methoden und die Berechnung der statistischen Validitätskriterien.

Segmentierung

Die Auswertung der Bilder erfolgte einmal visuell durch den Untersucher anhand der Grau-Abstufungen auf den Aufnahmen und quantitativ mit Hilfe der im Folgenden vorgestellten Software. Um eine quantitativ verwertbare Information aus den Bildern zu erhalten, mussten in jede Einzelaufnahme die endo- und epikardialen Myokardgrenzen sowie die Segmentgrenzen eingezeichnet werden. Das sind in den drei Schichten je 64 Bilder, also je 192 Bilder für die Ruhemessung und für die Stressmessung. Diese Segmentierung erfolgte von Hand, und zwar mit Hilfe des Programms „Cardio Perfusion“ von V. Jellus, der dieses im Rahmen des Projektes A1 des Sonderforschungsbereichs 355 erstellt hat.

Mit dem Programm kann man auf schnelle Weise die Segmentgrenzen in jedem einzelnem Bild festlegen und so leichte Atemexkursionen, die während eines Aufnahmezyklus entstehen, korrigieren. Zur schnelleren Durchführung lassen sich die Segmentgrenzen auf die anderen Bilder kopieren. Nach einer Extrasystole oder nach fehlerhafter EKG-Triggerung bei Rhythmusstörungen kann das entsprechende Bild von der Analyse ausgeschlossen werden. Wichtig ist, dass keine Pixel aus dem Ventrikellumen oder dem Perikard in die myokardialen Konturen eingeschlossen werden. Diese Segmentierung dauert im Schnitt zwischen 30-45 min pro Patient.

Perfusionsberechnung

Mit einem speziellen Programm wurde jetzt die Bolus-Passage errechnet. Es handelt sich um ein von F. Fidler erstelltes Computerprogramm in der Fortran-basierten Sprache IDL (Creaso München), mit dem First-Pass Messdaten vollständig automatisiert ausgewertet werden können.

Hieraus entstehen die Signalintensitäts (SI) -Zeit-Kurven der First-Pass Messung. Diese werden automatisch in Zeitabschnitte vor Eintreffen des Bolus, Einwaschen des Kontrastmittels in das Messvolumen und Auswaschen eingeteilt. Die Kenntnis dieser Zeiten, die auf der individuellen Experimentdurchführung basieren, ermöglicht eine automatisierte Auswertung der funktionellen gewebe- und durchblutungsabhängigen Parameter.

Mit den gewonnenen errechneten Zeitpunkten für Signalanstieg und Maxima wurde von der Software automatisch eine Reihe von Plausibilitätsprüfungen vorgenommen. Grundlage dieser Prüfungen ist die Annahme, dass im Zeitverlauf beim Durchgang durch die Gefäße durch Dispersion das Strömungsprofil kontinuierlich breiter werden muss. Dabei wird im Einzelnen für jedes Segment geprüft, ob der Signalanstieg im Herzmuskel tatsächlich nicht vor oder gleichzeitig mit der Bolusankunft im Ventrikel erfolgt. Segmente, die dieses Verhalten zeigen, werden automatisch als fehlerhaft markiert und für die weitere Auswertung ausgeschlossen. Weiterhin wird geprüft, ob die Dauer des Anstieges im Herzmuskel kürzer ist als die Dauer des Bolusanstiegs im Ventrikel. Ist der Anstieg des Bolusanteils, der das entsprechende Segment im Herzmuskel erreicht, kürzer als der des Bolus im Ventrikel, so wird das Segment

aussortiert. Dauert der Signalabfall des Bolus weniger Zeit als der Anstieg, werden alle Segmente, die zu der entsprechenden Schicht gehören, als fehlerhaft markiert. Grundlage für diese Sortierung ist die gut erfüllte Annahme, dass das Kontrastmittel für den Bolus gleichmäßig appliziert wurde. Liegt das errechnete Maximum des Herzmuskelsignals am Endpunkt der Messung, so wird dieses Segment aussortiert. In diesem Falle ist offensichtlich nicht der gesamte Bolusdurchgang aufgenommen worden.

Der für die Perfusionsmessung im Rahmen dieser Arbeit verwendete Parameter ist die Anstiegssteilheit der SI-Zeit-Kurve vor und nach Stressapplikation als Ausdruck einer induzierten Perfusionsreserve. Dieser Parameter wird auch in der Literatur als der am besten hierfür geeignete angesehen **[Al-Saadi 2001] [Wilke 1997].** Anhand des Fermi-Modells **[Jerosch-Herold 1998]** lässt sich hierfür aus den SI-Kurven die Blutflussrate F gewinnen. Hieraus wiederum wurde die Durchblutungreserve R berechnet.

R= F (Stress)/F(Ruhe)

Um ischämisches von gesundem Myokard zu unterscheiden, wurde gemäß dem Vorschlag von Al-Saadi **[Al-Saadi 2000]** eine myokardiale Perfusionsreserve von 1,5 für gesundes Myokard angenommen. Das heißt, dass bei normalem Gefäßstatus die Perfusionsreserve bei einem Wert von 1,5 oder höher liegt. Beträgt die Perfusionsreserve um den Wert Eins, so bedeutet dies, dass keine Perfusionssteigerung im Myokard während der Belastung erfolgt. Eine Verringerung dieses Wertes unter Eins, also eine Abnahme der Perfusion in Stress unter die Perfusion in Ruhe, entspricht dem „Steal Effect“ des Adenosin. Dieser wurde bereits auf Seite 12 beschrieben **[Hombach 2005].**

Das Myokard wurde anhand der gezeigten Segmentgrenzen eingeteilt in Vorder- und Hinterwand. Die Perfusionsreserve wurde für die entsprechenden Segmente über alle drei Schichten gemittelt.

Die Berechnung der Perfusionsreserve verlangt eine nahezu optimale Bildqualität. EKG-Fehltriggerung, nicht optimal durchgeführte Atemanhaltemanöver, sowie eine fehlerhafte Schnittebene durch das Herz, z.B. bei Einbeziehen des linksventrikulären Ausflusstraktes, machen eine Berechnung unmöglich.

Statistik

Die Ergebnisse der MR-Untersuchung, der Koronarangiographie und der SPECT-Untersuchung wurden verglichen. Hierzu wurden Sensitivität, Spezifität und positiv sowie negativ prädiktiver Wert berechnet.

In der Auswertung der Koronarangiographie wurden nur Stenosen ab einem beschriebenen Grad von 75% berücksichtigt. Diese Einschränkung erfolgt nach der Vorgabe von Gould und Wilson **[Gould 1974] [Wilson 1987]**, die, wie oben beschrieben, erst Stenosen ab 75% als hämodynamisch relevant beschreiben. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, wurde für jeden Patienten anhand der Koronarangiographiebilder eine Einteilung nach Vorder- und/oder Hinterwand bezüglich der zu erwartenden Ischämiezone vorgenommen.

Auch die SPECT-Befunde wurden nach Vorder- und/oder Hinterwand eingeteilt. Ein in Ruhe und unter Belastung bestehender Speicherdefekt wurde als Narbe gedeutet. Ein nur unter Stress auftretender Defekt wurde als belastungsinduzierte Minderperfusion und somit als krank eingeordnet.

In der statistischen Auswertung wurde eine als zu ausgedehnt gesehene Perfusionsminderung trotzdem als richtig erkannt gewertet. Wenn z.B. in der SPECT nur die Vorderwand als betroffen gesehen wurde, in der MRT aber Vorder- und Hinterwand als krank befundet waren, wurde dies als richtig erkannt gewertet.

Die Berechnung der Validitätskriterien erfolgte nach folgender Tabelle:

	Krank	**Gesund**	**Summe**
Positiv	A (richtig positiv)	B (falsch positiv)	A+B (alle Testpositiven)
Negativ	C (falsch negativ)	D (richtig negativ)	C+D (alle Testnegativen)
Summe	A+C (alle Kranken)	B+D (alle Gesunden)	A+B+C+D (alle Probanden)

Bezeichnung	**Beziehung**	**Beantwortet die Frage:**
Sensitivität (Empfindlichkeit)	A / (A+B)	wieviele der Kranken werden mit dem Test als krank erkannt?
Spezifität (Eindeutigkeit)	D / (B+D)	wieviele der Gesunden werden mit dem Test als gesund erkannt?
positive Prädiktion (Vorhersagbarkeit)	A / (A+B)	mit welcher Wahrscheinlichkeit ist jemand mit einem positiven Testergebnis krank?
Negative Prädiktion	D / (C+D)	mit welcher Wahrscheinlichkeit ist jemand mit einem negativen Testergebnis gesund?

Tabelle 2.1 (mod. nach **[Gaus 1999]**)

3 ERGEBNISSE

In diesem Kapitel werden zunächst die Patientendaten und die zeitliche Koordination der Untersuchungen beschrieben. Es folgt der Vergleich zwischen etablierten und neuen Methoden mit jeweiligen Validitätskriterien. Zusätzlich werden einige Patienten fallbezogen in Bezug auf Diagnose und Vorgeschichte besprochen.

Demographische Patientendaten

Es wurden17 Frauen und 38 Männer, insgesamt 55 Patienten mit Verdacht auf KHK in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 65,4 Jahre(± 9,4 Jahre), wobei der älteste 83 und der jüngste Patient 39 Jahre alt war. Bei 22 Patienten war anamnestisch ein Myokardinfarkt bekannt. Alle wurden aufgrund ihrer pectangiösen Beschwerden invasiv im Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Würzburg untersucht. Diese Herzkatheteruntersuchung ergab eine Ein-Gefäßerkrankung in 23 Fällen, eine Zwei-Gefäßerkrankung bei elf Patienten und fünfmal eine Drei-Gefäßerkrankung. In 16 Fällen wurde keine signifikante, also über 75%ige Gefäßstenose gefunden.

MR-Untersuchung

Die Untersuchung wurde von 54 der 55 Patienten sehr gut toleriert, es gab keine Reaktionen auf das Kontrastmittel, die Adenosingabe löste bei allen Patienten eine Erhöhung der Pulsfrequenz, sowie einen leichten Blutdruckanstieg aus. Eine Patientin musste aufgrund von Übelkeit nach Einleiten der Adenosininfusion den Scanner verlassen.

Koordination der drei durchgeführten Untersuchungen

Die SPECT und die MR-Untersuchung wurden in engem zeitlichem Zusammenhang zur Katheteruntersuchung durchgeführt, die SPECT im Mittel in einem Abstand von 3,1 Tagen (± 5,1 Tage) und zwar zwischen 22 Tagen vor der Katheteruntersuchung bis 14 Tage danach. Die MR-Untersuchung wurde im Mittel 2,3 Tage (± 3,1 Tage) , im kürzesten Fall neun Tage vor, im längsten Fall elf Tage nach der Katheteruntersuchung durchgeführt.

Bildqualität

Für die visuelle Bildauswertung konnten die Aufnahmen von allen 54 Patienten ausgewertet werden. In die quantitative Auswertemethode konnten nur 28 der 54 Patientendatensätze eingeschlossen werden. Die Ausschlusskriterien für die Computeranalyse sind im Material und Methoden Teil beschrieben.

3.1 Validität der MR-Untersuchung im Vergleich zu den etablierten Methoden

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung gezeigt, die Details in Bezug auf die Untersuchungsergebnisse sind den Tabellen zu entnehmen.

Patientenbefunde im Herzkatheter in Bezug zu den Befunden der SPECT:

		SPECT				
		Vorderwand	Hinterwand	VW+HW	Gesund	**Gesamt**
Herzkatheter	Vorderwand	2	2	3	0	**7**
	Hinterwand	1	7	3	1	**12**
	VW +HW	0	3	6	1	**10**
	Gesund	2	5	5	13	**25**
	Gesamt	**5**	**17**	**17**	**15**	**54**

Tabelle 3.1: Herzkatheter in Bezug zur SPECT

Für den Herzkatheter ergibt sich, wenn als Referenzmethode die SPECT-Untersuchung betrachtet wird, eine **Sensitivität von 71%**, bei 28 erkannten der 39 von der SPECT diagnostizierten Erkrankten. Die **Spezifität** der Koronarangiographie liegt **bei 86%**, sie erkennt 13 der 15 in der SPECT als gesund diagnostizierten Patienten auch als gesund. Der **positive Vorhersagewert** für den Herzkatheter liegt **bei 93%**, 27 Patienten von 29, die vom Herzkatheter als krank diagnostiziert wurden, sind tatsächlich krank. Umgekehrt ergibt sich eine **negative Prädiktion von 52%**, 13 Patienten von 25 im Herzkatheter als gesund diagnostizierten sind auch laut SPECT-Untersuchung gesund.

Wird als Goldstandard der Herzkatheter angesehen, wie bei den Untersuchungen zur Validität der SPECT, ergibt sich für die SPECT eine **Sensitivität von 82%**. 24 von 29 Erkrankten wurden korrekt erkannt. Die **Spezifität liegt bei 52%**. 13 von 25 Gesunden

wurden erkannt. 24 von 39 Patienten, die von der SPECT als erkrankt diagnostiziert wurden, sind dies auch im Herzkatheter, daraus ergibt sich ein **positiver Vorhersagewert von 61%**. Die **negative Prädiktion liegt bei 86%**, 13 der 15 von der SPECT als gesund erkannten sind auch im Herzkatheter als gesund diagnostiziert.

Patientenbefunde der visuellen MR-Auswertung in Bezug zu den Befunden des Herzkatheter:

		Herzkatheter				
		Vorderwand	Hinterwand	VW + HW	Gesund	**Gesamt**
MR visuell	Vorderwand	3	1	4	8	**16**
	Hinterwand	0	0	1	0	**1**
	VW +HW	4	11	5	15	**35**
	Gesund	0	0	0	2	**2**
	Gesamt	**7**	**12**	**10**	**25**	**54**

Tabelle 3.2: MR visuell in Bezug zum Herzkatheter

Für die visuelle MR-Auswertung lässt sich, wenn als Referenzmethode der Herzkatheter betrachtet wird, eine **Sensitivität von 96%** berechnen, diese ergibt sich aus 28 richtig als krank erkannten Patienten von 29 laut Herzkatheter Erkrankten. Die **Spezifität liegt bei 8%,** durch zwei erkannte Gesunde von 25 durch den Herzkatheter als gesund beschriebenen. Die **positive Prädiktion liegt bei 53%**, 28 Patienten von 52, die als krank durch die visuelle MR-Auswertung beschrieben wurden, sind auch laut Herzkatheter als erkrankt anzusehen. Der **negative Vorhersagewert liegt bei 100%**, die zwei Patienten, die bei der visuellen Auswertung als gesund eingestuft wurden, sind dies auch laut Herzkatheterbefund.

Patientenbefunde der visuellen MR-Auswertung in Bezug zu den Befunden der SPECT:

		SPECT				
		Vorderwand	Hinterwand	VW + HW	Gesund	**Gesamt**
MR visuell	Vorderwand	0	6	5	5	**16**
	Hinterwand	0	1	0	0	**1**
	VW +HW	5	10	11	9	**35**
	Gesund	0	0	1	1	**2**
	Gesamt	**5**	**17**	**17**	**15**	**54**

Tabelle 3.3: MR visuell in Bezug zur SPECT

Für die visuelle MR-Auswertung in Bezug zur SPECT-Untersuchung lässt sich eine **Sensitivität von 82%**, bei 32 von 39 erkannten Erkrankten feststellen. Die **Spezifität liegt bei 6%**, von 15 in der SPECT als gesund diagnostizierten Patienten wird einer auch in der visuellen MR-Auswertung als gesund erkannt. Die **positive Prädiktion liegt bei 61%**, von laut visueller MR-Auswertung 52 erkrankten Patienten zeigen in der SPECT 32 Patienten ebenfalls einen pathologischen Befund. Der **negative Vorhersagewert liegt bei 50%**, ein Patient von den zweien, die in der MR als gesund erkannt werden, wird auch in der SPECT als gesund diagnostiziert.

Patientenbefunde der berechneten MR-Auswertung in Bezug zu den Befunden im Herzkatheter:

		Herzkatheter				
		Vorderwand	Hinterwand	VW + HW	Gesund	**Gesamt**
MR ber.	Vorderwand	0	0	0	0	**0**
	Hinterwand	0	2	0	1	**3**
	VW +HW	3	5	4	8	**20**
	Gesund	1	0	0	4	**5**
	Gesamt	**4**	**7**	**4**	**13**	**28**

Tabelle 3.4: MR berechnete Auswertung in Bezug zum Herzkatheter

Die berechnete MR-Auswertung erzielt beim Herzkatheter als Referenzmethode eine **Sensitivität von 93%**, durch 14 von 15 erkannte Erkrankte. Die **Spezifität** dieser Methode liegt **bei 30%**, bei vier auch im MR als gesund diagnostizierten von 13 im Herzkatheter als gesund eingestuften Patienten. Die **positive Prädiktion liegt bei 60%**, von 23 durch die MRT als krank bezeichneten Patienten, lässt sich dieser Befund in 14 Fällen durch die Herzkatheteruntersuchung verifizieren. Bei vier von fünf Patienten liegt die berechnete MR-Auswertung mit ihrer Einschätzung als gesund richtig, es ergibt sich also eine **negative Prädiktion von 80%**.

Patientenbefunde der berechneten MR-Auswertung in Bezug zu den Befunden der SPECT:

		SPECT				
		Vorderwand	Hinterwand	VW + HW	Gesund	**Gesamt**
MR ber.	Vorderwand	0	0	0	0	**0**
	Hinterwand	0	2	0	1	**3**
	VW +HW	2	6	8	4	**20**
	Gesund	1	0	2	2	**5**
	Gesamt	**3**	**8**	**10**	**7**	**28**

Tabelle 3.5: MR berechnet in Bezug zur SPECT

Wenn die berechnete MR-Auswertung in Bezug gesetzt wird zur SPECT, ergibt sich für erstere eine **Sensitivität von 85%**, von 21 in der SPECT als krank diagnostizierten wurden 18 auch durch die MR als krank erkannt. Eine **Spezifität von 28%** ergibt sich durch zwei richtig durch die MR als gesund erkannte, von sieben durch die SPECT als tatsächlich gesund diagnostizierten. Von 23 in der MR als krank diagnostizierten sind 18 tatsächlich, also durch die SPECT diagnostiziert erkrankt, daraus ergibt sich eine **positive Prädiktion** für die berechnete MR-Auswertung **von 78%**. Die Aussagekraft im Hinblick auf die Gesundheit, also die **negative Prädiktion** der MR lag in Bezug zur SPECT **bei 40**%, zwei der fünf durch die MR als gesund erkannten hatten auch in der SPECT keinen pathologischen Befund.

Patientenbefunde der berechneten MR-Auswertung in Bezug zu den Befunden der visuellen MR-Auswertung:

		MR visuell				
		Vorderwand	Hinterwand	VW + HW	Gesund	**Gesamt**
MR ber.	Vorderwand	0	0	0	0	**0**
	Hinterwand	1	0	2	0	**3**
	VW +HW	5	0	15	0	**20**
	Gesund	0	0	4	1	**5**
	Gesamt	**6**	**0**	**21**	**1**	**28**

Tabelle 3.6: MR -berechnet in Bezug zur visuellen MR-Auswertung

Wird für die berechnete MR-Auswertung die visuelle Auswertung als Referenzmethode angesehen, ergibt sich eine **Sensitivität von 81%**. 27 Patienten werden durch die

visuelle Auswertung als krank gewertet, 22 von diesen werden durch die berechnete Auswertung ebenfalls als erkrankt erkannt. Eine **Spezifität von 100%** ergibt sich durch einen Patienten der sowohl durch MR gerechnet als auch durch die visuelle MR-Auswertung als gesund erkannt wird. Die **positive Prädiktion liegt bei 96%**, 22 der 23 durch die gerechnete MR-Auswertung als krank erkannten werden auch in der visuellen Auswertung als krank gesehen. Die **negative Prädiktion liegt bei 20%**, ein Patient von fünf wurde richtig als gesund erkannt.

3.2 Fallbetrachtung

Zunächst erfolgt die Fallbetrachtung anhand einer Tabelle die eine Übersicht über all die Patienten liefert, bei denen eine komplette Auswertung der MR-Befunde möglich war. Die studieninternen Nummern der Patienten befinden sich in der linken Spalte. Danach erfolgt eine Auflistung der Befunde.

Patienten	Herzkatheter		SPECT		MR visuell		MR berechnet	
Nr.	VW	HW	VW	HW	VW	HW	VW	HW
5	0	1	1	1	1	1	1	1
7	0	0	0	0	1	0	0	1
9	0	0	1	1	1	1	0	0
10	0	0	1	1	1	1	1	1
19	0	1	0	1	1	1	0	1
20	0	1	0	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	0	1	1
23	0	0	0	0	1	1	0	0
25	0	0	0	0	1	1	0	0
26	0	0	0	0	1	0	1	1
27	1	0	1	0	1	1	1	1
31	0	0	0	0	1	1	1	1
34	1	0	1	0	1	1	0	0
37	0	1	1	1	1	1	1	1
39	0	1	0	1	1	1	1	1
40	1	0	1	1	1	1	1	1
41	0	1	0	1	1	1	0	1
42	1	0	0	1	1	0	1	1
43	1	1	0	1	1	1	1	1

Patienten	Herzkatheter		SPECT		MR visuell		MR berechnet	
Nr.	VW	HW	VW	HW	VW	HW	VW	HW
44	1	1	1	1	1	1	1	1
46	0	0	1	1	1	0	1	1
47	0	0	0	0	1	1	1	1
48	0	0	1	1	0	0	0	0
49	0	1	0	1	1	1	1	1
51	0	0	0	1	1	1	1	1
52	1	1	1	1	1	0	1	1
54	0	0	0	0	1	1	1	1
55	0	0	1	0	1	1	1	1

Tabelle 3.7: VW = Vorderwand des Herzens, HW = Hinterwand des Herzens, 0 = als gesund diagnostiziert, 1 = als krank diagnostiziert

In dieser Tabelle werden die Ergebnisse von Herzkatheter, SPECT und MR verglichen. Betrachtet man zunächst nur die Patienten mit positvem Koronararterienbefund (1-, 2- oder 3-Gefäß-KHK) findet sich hierzu in 93,3% (14/15) der Fälle ein ebenfalls pathologischer SPECT- und MR-Befund. Eine Übereinstimmung in der Befundlokalisation lässt sich jedoch nicht feststellen.

Aus diesen Befunden können Fallgruppen mit identischer Befundverteilung gebildet werden. Die hierfür verwendeten Buchstaben a, b und c stellen keine bestimmte Diagnose dar. Sie sollen lediglich die sich ergebenden Übereinstimmungen und Abweichungen verdeutlichen. Die Patienten 9, 42 und 46 lassen sich hier nicht einordnen. Ihre Befunde können der vorherigen Tabelle entnommen werden.

Fallgruppe 1: Alle Befunde der vier verschiedenen Untersuchungen stimmen überein, dies ist **einmal** bei Patient **44** der Fall.

Fallgruppe 2: Nur die visuelle MR-Auswertung ergibt einen abweichenden Befund, diese Konstellation ergibt sich **fünfmal**, bei den Patienten mit den Nummern **19, 22, 23, 25, 41, 52**.

Fallgruppe 3: Herzkatheterbefund und SPECT stimmen überein, beide MR-Auswertungen stimmen überein. Diese Befundverteilung zeigt sich **siebenmal**, bei den Patienten **20, 27, 31, 39, 47, 49, 54**.

Fallgruppe 4: **Zweimal**, bei Patient **51** und **55**, ergaben die beiden MR-Auswertungen denselben Befund, während die SPECT-Untersuchung einen zweiten und die Koronarangiographie einen dritten Befund erbrachte.

Fallgruppe 5: Bei den Patienten in dieser Fallgruppe stimmte nur das Ergebnis des Herzkatheters nicht überein mit den identischen Befunden der drei anderen Untersuchungen. Dies war **viermal** der Fall, bei den Patienten mit den Nummern **5, 10, 37 und 40**.

Fallgruppe 6: Koronarangiographie und SPECT zeigen den gleichen Befund. Visuelle und berechnete MR-Auswertung zeigen einen jeweils verschiedenen, also zweiten und dritten Befund. Diese Befundkonstellation zeigt sich **dreimal,** bei Patient **7, 26, 34**.

Fallgruppe 7: Koronarangiogrpahie und MR-Auswertungen stimmen überein. Nur die SPECT zeigt einen differierenden Befund. Dies war der Fall **zweimal** bei Patient **43 und 48**.

Exemplarisch wird nun aus diesen Fallgruppen je ein Patient unter Berücksichtigung der Diagnose und Vorgeschichte vorgestellt.

Fallgruppe 1: Patient 44

Bei Patient 44 war anamnestisch ein Hinter- Seitenwandinfarkt bekannt.

Die Ergebnisse von Herzkatheter, SPECT, MR-visuell und MR-berechnet stimmen überein.

Die Herzkatheteruntersuchung ergab eine leicht- bis mittelgradige Hauptstammstenose, eine leicht- bis mittelgradige Stenose im proximalen Drittel der RIVA, eine >75%ige Stenose der RCX, sowie eine leicht- bis mittelgradige Stenose im mittleren Drittel der RCA. Aus diesen Untersuchungsergebnissen wurde auf eine minderperfundierte Vorder- und Hinterwand geschlossen.

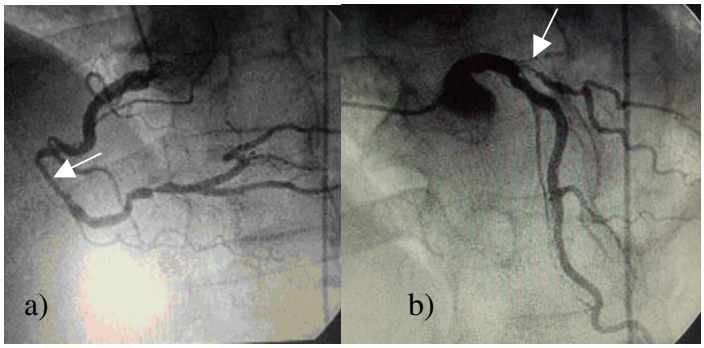


Bild 3.1: Patient 44: Herzkatheter: a) RCA, b) RIVA und RCX

Die SPECT-Untersuchung diagnostizierte ein fixiertes Perfusionsdefizit im Bereich der Seitenwand basal und mittventrikulär sowie eine belastungsinduzierte Ischämie inferolateral mittventrikulär.

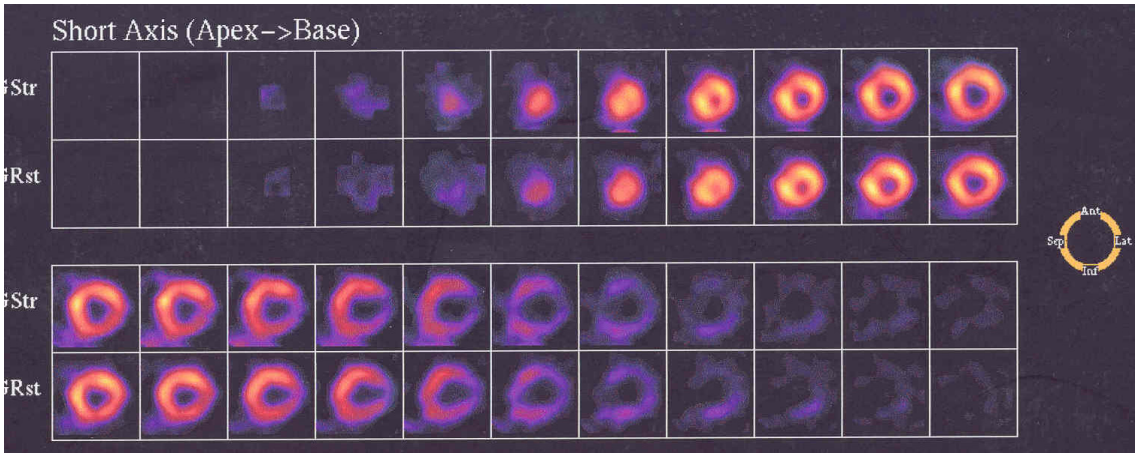


Bild 3.2: Patient 44: SPECT-Untersuchung: Str:Streß, Rst: Ruhe

Die visuelle Auswertung der MR-Bilder stellte eine weniger starke Aufhellung durch Kontrastmittel im Bereich der Seitenwand, also Vorder- und Hinterwand eingeschlossen, fest. Außerdem wurde ein „late enhancement“, also eine Infarktnarbe im Bereich der basisnahen bis mittventrikulären Seitenwand gesehen. Diese Infarktlokalisation stimmt mit dem in der SPECT diagnostizierten fixierten Perfusionsdefizit überein.

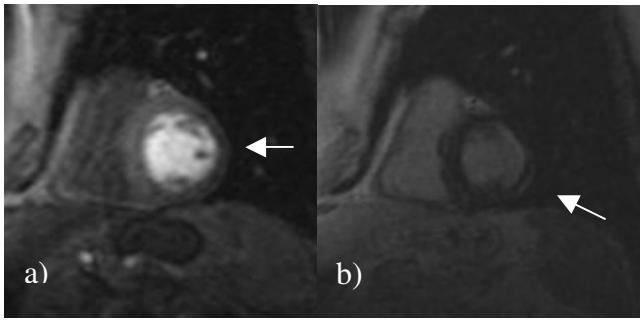


Bild 3.3: Patient 44: MR-Bildgebung:
a) First-Pass, b) Late-Enhancement.

Die berechnete Auswertung der MR-Untersuchung ergab für die Vorderwand eine Perfusionsreserve von 0,96, für die Hinterwand von 1,36. Dieser Unterschied von 29% zwischen diesen Zahlen lässt auf eine stärkere Ischämie der Vorderwand schließen. Da aber auch die Perfusionsreserve der Hinterwand bei einem Wert von <1,5 liegt, muss eine Minderperfusion sowohl für die Vorder- als auch für die Hinterwand erwartet werden.

Fallgruppe 2: Patient 23

Bei Patient 23 stimmt nur die visuelle MR-Auswertung nicht mit den übrigen Befunden überein.

Die Herzkatheteruntersuchung ergab eine leicht- bis mittelgradige Stenose des Hauptstamms. Aus diesem Befund lässt sich keine Minderperfusion im Myokard erwarten.

Bild 3.4: Patient 23: Herzkatheter

Die SPECT-Untersuchung zeigte eine regelrechte Anreicherung im gesamten Myokard.

Die berechnete MR-Auswertung lieferte für die Vorderwand eine Perfusionsreserve von 1,72, für die Hinterwand von 1,67. Auch diese Zahlen lässt keine Minderversorgung des Herzmuskels erwarten.

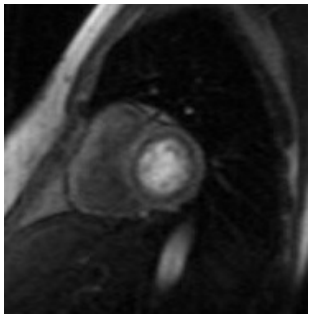


Bild 3.5: Patient 23: First-Pass-Messung

Die visuelle MR-Auswertung sah das subendokardiale Myokard als zu dunkel, also nicht von genügend Kontrastmittel angereicherten Blut durchflutet. Es wurde also eine Minderperfusion von Vorder- und Hinterwand im Sinne eines Syndrom X diagnostiziert. Eine Infarktnarbe wurde in der visuellen Auswertung nicht gesehen. Der Fall dieses Patienten wird im nächsten Kapitel diskutiert.

Fallgruppe 3: Patient 20

Bei Patient 20 war anamnestisch ein Hinterwandinfarkt bekannt.

Herzkatheter und SPECT erbrachten den gleichen Befund, die MR-Auswertungen zeigten ein anderes Ergebnis.

In der Herzkatheteruntersuchung wurde folgender Befund erhoben:

RIVA: Stent im proximalen Drittel, RCX: leicht- bis mittelgradige Stenose, RCA: subtotale Stenose im proximalen Drittel. Es ergibt sich ein vermutetes Ischämieareal im Bereich der Hinterwand.

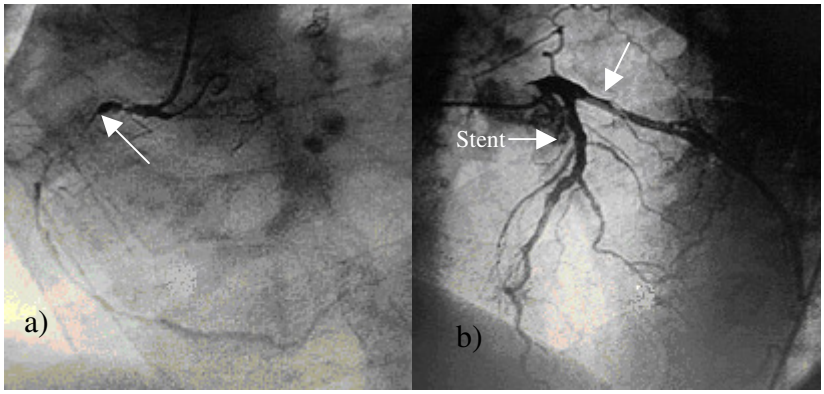


Bild 3.6: Patient 20: Herzkatheter: a) RCA, b) RIVA und RCX

Die SPECT-Untersuchung konnte diese Vermutung bestätigen. Es wurde ein fixiertes Perfusionsdefizit in der apikalen Hinterwand diagnostiziert sowie eine belastungsabhängige Ischämie im Bereich der basisnahen bis mittventrikulären Hinterwand. Auch hier zeigt sich also eine eindeutige Minderperfusion im Bereich der Hinterwand.

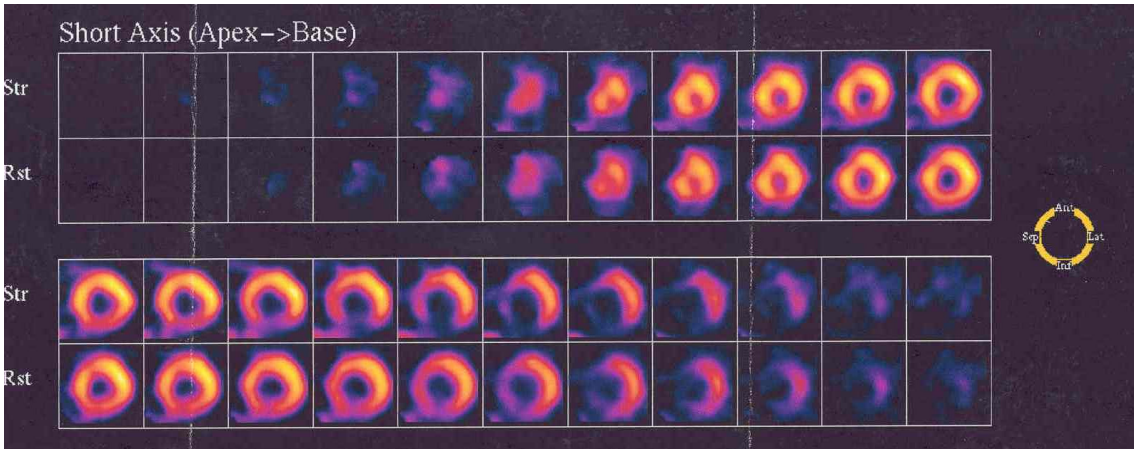


Bild 3.7: Patient 20 SPECT-Untersuchung: Str: Streß, Rst: Ruhe

In der visuellen MR-Auswertung wurde dagegen eine Ischämie im Septum, in der Hinter- und Seitenwand gesehen. Dies ließ sich durch die berechnete MR-Auswertung bestätigen: Perfusionsreserve in der Vorderwand von 1,10, in der Hinterwand 1,16. Beide Arten der MR-Auswertung sehen also sowohl Vorder- als auch Hinterwand minderperfundiert.

Das in der SPECT diagnostizierte Infarktareal in der Hinterwand konnte durch das „late enhancement“ bestätigt werden.

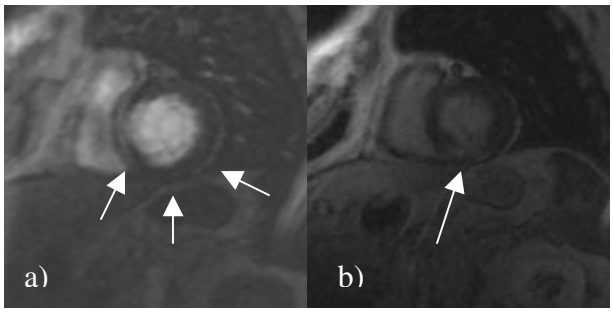


Bild 3.8: Patient 20: MR-Bildgebung: a) First-Pass, b) Late Enhancement

Fallgruppe 5: Patient 37

Bei Patient 37 zeigt sich im Herzkatheter ein leicht von den anderen Untersuchungsmethoden differierendes Bild.

Der Herzkatheter diagnostizierte eine leicht- bis mittelgradige RIVA-Stenose und einen subtotalen Verschluß von RCX und RCA. Hieraus lässt sich unter Berücksichtigung des Versorgungstyps eine Minderversorgung lediglich der Hinterwand voraussagen.

Die SPECT-Untersuchung ergab ein fixiertes Perfusionsdefizit sowohl in der Vorderwand als auch in Hinter- und Seitenwand, eine belastungsinduzierte Ischämie zusätzlich inferoseptal basisnah.

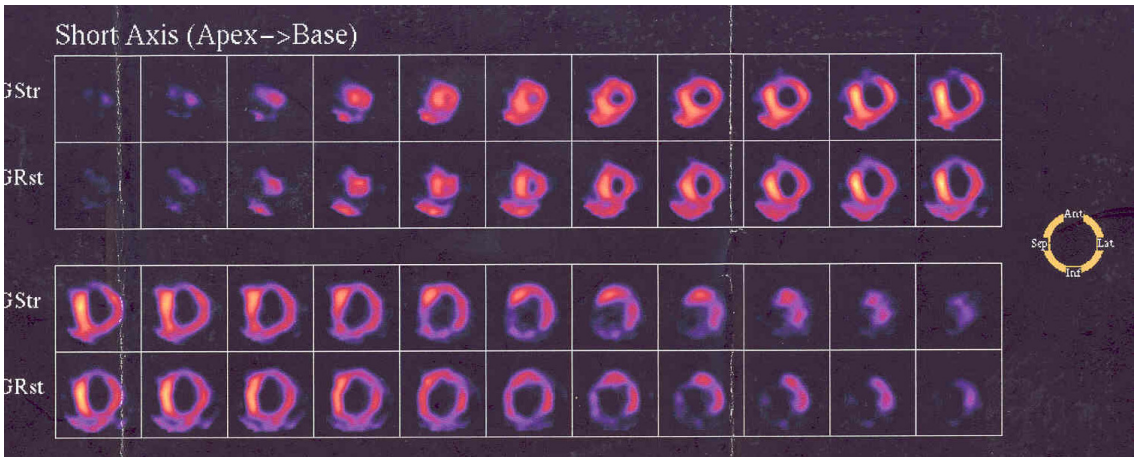


Bild 3.9: Patient 37: SPECT-Untersuchung: Str: Streß, Rst: Ruhe

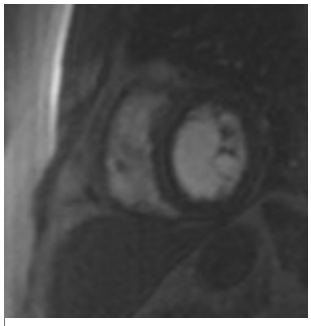


Bild 3.10: Patient 37: MR-Bildgebung: First-Pass

Die visuelle MR-Auswertung sah Septum und Hinterwand betroffen, also Vorder- und Seitenwand. Die berechneten Perfusionsreserven waren für die Vorderwand 1,2, für die Hinterwand 1,23, woraus auf eine Minderperfusion des gesamten Myokards zu schließen ist.

Fall 7: Patient 48

Bei Patient 48 zeigte die SPECT-Untersuchung einen pathologischen Befund, während Koronarangiographie und beide MR-Auswertungen übereinstimmend keine Erkrankung feststellen konnten.

Die Koronarangiographie diagnostizierte leicht- bis mittelgradige Stenosen von RIVA, RCX und RCA im distalen Drittel.

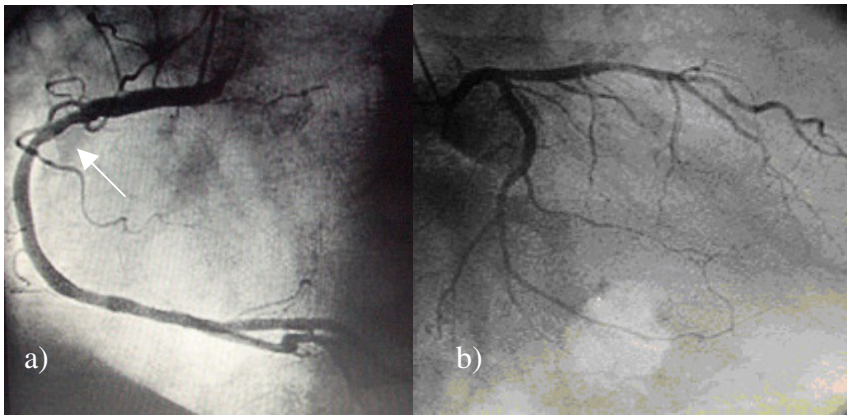


Bild 3.11: Patient 48: Herzkatheter: a) RCA, b) RIVA und RCX

Der visuelle Ischämienachweis im MR ergab keine Pathologie. Dies ließ sich auch durch die Perfusionsreserve bestätigen, die für die Vorderwand bei 3,45 und für die Hinterwand bei 3,35 lag.

Die Myokardszintigraphie diagnostizierte ein fixiertes Perfusionsdefizit in der Herzspitze und in den apikalen Anteilen von Vorder- und Hinterwand sowie eine belastungsinduzierte Ischämie von Vorder- und Hinterwand im mittventrikulären Bereich.

4 DISKUSSION

Für die SPECT als Referenzmethode für das Erkennen eines myokardialen Perfusionsdefizits errechnet sich durch die vorliegende Studie eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 52% für die Erkennung einer koronarangiographisch als relevant eingestuften Stenose. Diese entspricht den Sensitivitäten dieser Methode in der Literatur von 82% **[Nishimura1991]**, 76% **[Quinones 1992]**, 80% **[Ficaro 1996]**.

Für die visuelle MR-Auswertung ergibt sich wenn als Goldstandard die SPECT betrachtet wird, eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 6%. Wenn als Goldstandard der Herzkatheter betrachtet wird, errechnet sich eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 8%. Die visuelle Bewertung der Kontrastmittelanflutung wurde von Sensky **[Sensky2002]** anhand von 30 Patienten untersucht. Das Ergebnis war eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 60%. In einer Studie von Klein **[Klein 1993]**, durchgeführt mit fünf Patienten, erreichte die visuelle MR-Auswertung, verglichen mit der SPECT als Goldstandard, eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 75%. Mit der Koronarangiographie als Goldstandard wird eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 100% erreicht.

In der Arbeit von Al-Saadi **[Al-Saadi 2000]** wurde die diagnostische Wertigkeit der quantitativen Auswertung der Magnetresonanztomographie zur kardialen Ischämiediagnostik deutlich höher als von uns bewertet. Al-Saadi untersucht in seiner Studie 15 Patienten mit Ein-Gefäß-KHK und fünf Patienten ohne signifikante Koronarstenose. Eine Koronarstenose wird ab 75% als signifikant eingestuft. Bei einer als signifikant eingestuften Stenose war die Sensitivität der quantitativen Auswertung der Magnetresonanztomographie 90% und die Spezifität 83%. Diese Werte konnten in dieser Studie nicht bestätigt werden. Als Validitätsmerkmale für die berechnete MR-Auswertung zur Referenzmethode Herzkatheter berechneten wir eine Sensitivität von 93%, eine Spezifität von 30%, eine positive Prädiktion von 60% und eine negative Prädiktion von 80%. Zur SPECT als Referenzmethode war die Sensitivität 85%, die Spezifität 28%.

Zunächst einmal muss festgestellt werden, dass die Auswahl der Patienten in dieser klinischen Studie einen Querschnitt aus dem klinischen Alltag in einer Universitätsklinik darstellt. Die Patienten wurden weder nach 1-, 2- oder 3- Gefäß-KHK ausgesucht, noch wurde differenziert zwischen einem revaskularisierten oder nicht revaskularisierten Myokardinfarkt. Die Heterogenität des Patientengutes macht einen Bezug auf bisherige Vergleichsstudien **[Lauerma 1997][Matheijssen 1996][Al-Saadi 2000]**, die sich alle auf die Untersuchung von Patienten mit 1-Gefäß-KHK beschränkten, in vielen Punkten schwierig.

Eine weitere Einschränkung für die Vergleichbarkeit der Daten ist die Aufteilung des Myokards in Segmente, die in dieser Studie für die Durchführbarkeit in der klinischen Routine als nicht sinnvoll angesehen wurde. Wir entschlossen uns aus diesem Grund zur Einteilung des Myokards in Vorder- und Hinterwand.

Für den Vergleich unserer visuellen Auswertung mit der in der Publikation von Sensky ist zu beachten, dass sie sich in der Auswertung der Katheterbefunde nicht nach Gould und Wilson richtet, die eine Koronarstenose erst ab 75% als signifikant beschreiben **[Gould 1974] [Wilson 1987]**, sondern schon Stenosen ab 50% als signifikant wertet. Diese Betrachtungsweise würde auch unsere Katheterbefunde erheblich verändern, statt bisher 16 „gesunde“ Patienten jetzt nur noch zwei, statt 23 Patienten mit einer Ein-Gefäßerkrankung jetzt neun, statt einer Zwei-Gefäßerkrankung bei vorher elf Patienten jetzt bei 16, statt fünfmal eine Drei-Gefäßerkrankung jetzt in 28 Fällen. Ein erneuter Vergleich dieser veränderten Katheterbefunde mit der visuellen MR-Auswertung soll hier nicht erörtert werden, da ich bei der allgemein anerkannten Einteilung von Gould bleiben möchte. J. H. S. Cullen **[Cullen 1999]** untersuchte 20 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und fünf gesunde Probanden. Sein Ergebnis war eine signifikante Einschränkung der myokardialen Perfusionsreserve bei den Patienten im Gegensatz zu den gesunden Probanden. Cullen differenzierte zwischen Stenosen unter und über 40%. Sein Ergebnis war, dass Stenosen unter 40% zu einer signifikant höheren Perfusionsreserve führten als Stenosen über 40%. Die Perfusionsreserve der unter 40%igen Stenosen lag dennoch deutlich niedriger als die der gesunden Probanden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Lee et al. **[Lee 2004]** in einer Studie mit künstlich erzeugten Koronarstenosen bei Hunden. Die MR-Ergebnisse wurden mit einer vorhergegangen SPECT-Untersuchung verglichen. Wurde die Koronararterie um 50%

eingeengt, zeigte sich ein Perfusionsdefizit sowohl in den MR-Bildern als auch in den Signal-Intensitäts-Zeit-Kurven. In den SPECT-Befunden fand sich dieses Defizit in der myokardialen Perfusion jedoch nicht. Erst ab einer Flussreduktion über 85% zeigten auch die SPECT-Bilder ein myokardiales Perfusionsdefizit.
Für die Bewertung der visuellen Bildauswertung in dieser Studie ist zu beachten, dass dabei vor allem die maximal erreichte Signalintensität und nicht der sensitivste Parameter, nämlich die Anstiegssteilheit der KM-Einwaschphase, beurteilt wird. Um einen möglichst hohen Kontrast zwischen ischämischen und regulär perfundiertem Myokard zu erzielen, müsste eine höhere KM-Dosis appliziert werden, was jedoch eine quantitative Auswertung aufgrund der dadurch verlorengegangen linearen Beziehung zwischen Kontrastmittelkonzentration und Signalintensität nicht mehr möglich macht.

In der vorliegenden Studie wurden keine gesunden Probanden untersucht, außerdem kamen auch die Patienten, die durch die Koronarangiographie als gesund eingestuft wurden, mit Angina pectoris -Beschwerden in die Klinik. Es kann daher nicht nur nicht ausgeschlossen werden, sondern es ist sogar wahrscheinlich, dass auch bei diesen Patienten die wenn auch als geringer als 75% erkannte Koronarstenose Einfluss auf die Perfusion des Myokards hat. „Falsch positive“ MR-Befunde sind also möglicherweise tatsächlich „falsch-negative“ Herzkatheterbefunde.
Die Differenzen zur SPECT-Auswertung liegen möglicherweise darin begründet, dass die SPECT eine geringere räumliche Auflösung besitzt als die MRT und dass sie dadurch bedingt erst höhergradige Durchblutungseinschränkungen detektieren kann, zudem ist die SPECT anfällig für Artefakte **[Hendel 1999]**.

J. Panting **[Panting 2002]** beschreibt in seiner Studie die Fähigkeit der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie, ein subendokardiales Perfusionsdefizit bei Patienten mit Syndrom X (ein Syndrom mit typischer AP-Symptomatik, pathologischer Ergometrie und normalen Koronararterien) zu erkennen. Bei Patient 23 (der Fall findet sich im Ergebnisteil beschrieben), bei dem das Koronarangiogramm keine signifikanten Stenosen zeigte, konnte in der visuellen MR-Auswertung ein umschriebenes subendokardiales Perfusionsdefizit erkannt werden, das den Verdacht

auf ein Syndrom X lenkte. In der quantitativen Auswertung fand sich dieses Defizit nicht wieder, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass für die quantitative Auswertung streng intramyokardiale ROIs ausgewertet werden, die eher zu sehr das Innere des Myokards markieren, als dass ein Pixel aus dem Ventrikellumen versehentlich zum Myokard gerechnet würde. Aus diesem Grund ist es möglich, dass subendokardiale Perfusionsdefizite in dieser Studie der quantitativen Auswertung entgangen sind.

In der vorliegenden Studie konnten nur 28 der 54 Patientendatensätze quantitativ ausgewertet werden. Auch bei den ausgewerteten Patienten konnte die Perfusionsreserve nicht für die drei aufgenommenen Schichten (basal, mittventrikulär und apikal) getrennt für jedes Segment berechnet werden, sondern sie wurde für Vorder- und Hinterwand getrennt über alle Schichten gemittelt. Es ist daher möglich, dass Ischämiezonen der Analyse entgangen sind.

Für die Messgenauigkeit bei der Untersuchung mit einem MRT-Gerät ist die Genauigkeit der Datenaquisition von großer Wichtigkeit. Der Grad der Übereinstimmung der Sättigungsschicht mit der Anregungsschicht, als ein Parameter hierfür, ist limitiert durch den Grad der Deckung des Erregungspulses und der Sättigungsschicht. Durch Atemanhaltetechnik und EKG-Triggerung kann die Herzbewegung als mögliche Fehlerquelle minimiert werden. Gerade unter Adenosin-Streß fiel es jedoch den meisten Patienten schwer, den Atem ausreichend lange anzuhalten. Kleine Änderungen der Herzlage können zwar durch die manuelle Segmentierung korrigiert werden, doch ist die Aufnahme eines bewegten Objekts stets artefaktanfällig.

Auf den zu segmentierenden Aufnahmen sind die Koronararterien nicht zu erkennen, eine Einbeziehung dieser in die ROI (region of interest) führt also möglicherweise zu einer Überschätzung der Myokardperfusion. Die Injektion des Kontrastmittels erfolgt per Hand, ein Automat stand hierfür nicht zur Verfügung. Es kann deshalb durch zu langsame Anflutung des Kontrastmittels zu veränderten Werten gekommen sein.

Die quantitative Auswertung des First-Pass ist sicherlich noch nicht reif für eine Anwendung in der klinischen Routine. In dieser Studie konnte mehr als die Hälfte der Patienten nicht quantitativ ausgewertet werden, was in Anbetracht des Zeitaufwandes

für die Segmentierung von 45 min als recht geringe Ausbeute erscheint. Die Artefaktanfälligkeit liegt wohl in der Methode selbst begründet. Die äußeren Bedingen wie die EKG-Triggerung, das Atemanhaltemanöver und die Injektion des Kontrastmittels durch einen Automaten könnten jedoch zur Qualitätssteigerung der Bilder beitragen.

Dennoch zeigen besonders die Studien von Lee und Cullen, dass die magnetresonanztomographische Ischämiediagnostik zur Detektion von minderperfundierten Myokardarealen gut geeignet ist. Dies zeigt sich im Vergleich zur Referenzmethode SPECT, die durch ihre geringe räumliche Auflösung und möglicherweise geringere Sensitivität oft Ischämieareale, die durch die MRT erkannt wurden, nicht auszumachen vermag. Ob die durch die MR entdeckten minderperfundierten Areale, die hier noch als „falsch positiv“ gewertet wurden, tatsächlich „falsch-negative“ Herzkatheterbefunde, bzw. SPECT-Befunde sind, lässt sich zu Zeit nicht mit Sicherheit eruieren.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die koronare Herzkrankheit und damit die ischämische Herzerkrankung ist die in Deutschland am häufigsten zum Tode führende Erkrankung. Der Herzkatheter mit der Möglichkeit zur sofortigen Therapie ist momentan der Goldstandard in der Diagnose dieser Volkskrankheit. Die im Koronarangiogramm visuell in Grade eingeteilten Stenosen korrelieren häufig nicht mit der tatsächlichen Sauerstoffversorgung des Myokards. Der Goldstandard zur Beurteilung der Myokardperfusion ist die Myokardszintigraphie, auch SPECT genannt. Aufgrund der Strahlenbelastung für Patient und Untersucher sind diese Methoden, Herzkatheter und SPECT, nicht beliebig oft wiederholbar. Die Koronarangiographie ist eine invasive Methode, die Risiken birgt. Die SPECT ist mit einem hohen Zeitaufwand verbunden und weist Defizite in der räumlichen Auflösung auf.

In dieser Studie wird die kontrastmittelgestützte MRT-Perfusionsmessung den beiden etablierten Methoden gegenübergestellt. Als Kontrastmittel wurde Gadolinium-DTPA verwandt, dessen Passage durch das Herz mittels First-Pass-Aufnahmen verfolgt wurde. Da sich das Kontrastmittel analog dem Blutfluss verteilt, kann aus dessen Verteilung auf die Myokardperfusion geschlossen werden. Die entstehenden First-Pass-Aufnahmen wurden zum einen visuell anhand der optisch erfassbaren Graustufen ausgewertet, zum anderen quantitativ anhand von Signalintensitäts-Zeitkurven. Aus diesen Kurven wurde die myokardiale Perfusionsreserve getrennt für Vorder- und Hinterwand berechnet. Eine myokardiale Perfusionsreserve >1,5 wurde als gesund gewertet. Untersucht wurde ein gemischtes Patientengut von 55 Personen mit 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankungen, mit durchgemachten Myokardinfarkten und ohne. Die Ergebnisse der MRT-Analyse wurden verglichen mit den ebenfalls nach Vorder- und Hinterwand eingeteilten Befunden der Koronarangiographie und der SPECT-Untersuchung. Bei der Bewertung der Herzkatheterbefunde wurde eine Stenose >75% als für die Perfusion relevant gewertet.

Durch unsere Auswertung ergab sich für die visuelle Beurteilung, wenn als Goldstandard die SPECT betrachtet wird, eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 6%. Wenn als Goldstandard der Herzkatheter betrachtet wird eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 8%. Als Validitätsmerkmale für die berechnete MR-Auswertung zur Referenzmethode Herzkatheter ergab sich eine Sensitivität von 93%

und eine Spezifität von 30%. Zur SPECT als Referenzmethode war die Sensitivität 85%, die Spezifität 28%.

Aus diesen Berechnungen ergab sich die Frage, warum in unseren Untersuchungen die Spezifität deutlich niedriger lag als in Studien unter ähnlich lautender Überschrift. Der Unterschied in unserer Studie lag darin, dass hier ein unselektioniertes Patientengut untersucht wurde. Außerdem wurden keine Untersuchungen an gesunden, das heißt vor allem an beschwerdefreien Probanden vorgenommen, welche die Spezifität möglicherweise hätten steigern können. Die meisten Vergleichsstudien untersuchen lediglich 1-Gefäß-Erkrankungen, wodurch sich die Beurteilbarkeit der Aufnahmen wegen fehlender Überlappung von Ischämiezonen verbessern lässt. Studien mit induzierten Koronarstenosen zeigen dass die MRT ein myokardiales Perfusionsdefizit schon deutlich früher, also schon bei Koronarstenosen von nur 40%, detektieren kann als die SPECT. Ein „falsch positiver“ MR-Befund ist also möglicherweise ein „falsch negativer“ Herzkatheter- oder SPECT-Befund.
Die teilweise schlechte Bildqualität, die dazu führte, dass viele Patienten nicht quantitativ ausgewertet werden konnten, die bei manchen Patienten fehlerhafte EKG-Triggerung und die Probleme bei der Kontrastmittelapplikation, für die kein Automat zur Verfügung stand, müssen behoben werden um eine noch bessere Aussage treffen zu können.
Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Vision der „one-stop-shop“-Diagnostik in der kardialen Magnetresonanztomographie in immer größere Nähe rückt. Die weitergehende Entwicklung schnellerer Untersuchungssequenzen sowie die immer größere Verfügbarkeit der Scanner wird dafür sorgen, dass diese Untersuchungsmethode schon bald nicht mehr nur in wissenschaftlichen Interesse durchgeführt wird, sondern dass sie eingebunden werden kann in die sogenannten „Standard“-Protokolle zur MRT-Herzdarstellung (Darstellung der Herzbinnenstrukturen, Wandbewegungsstörungen und Koronardarstellung).

6 ABKÜRZUNGEN

Abkürzung	[SI-Einheit]	Bedeutung
γ	[A *kg/s]	gyromagnetisches Verhältnis
ω	[Hz = 1/s]	Larmorkreisfrequenz
AHA		American Heart Association
AP		Angina Pectoris
B0		Stärke des äußeren Magnetfeldes
BOLD		blood oxygen level dependent
COPD		Chronic obstructive pulmonary disease
DTPA		Diethyltriaminpentaessigsäure
EKG		Elektrokardiogramm
F		Blutflussrate
FID		Free induction decay
FLASH		Fast Low Angle Shot
Gd		Gadolinium
HF	[Hz = 1/s]	Hochfrequenz
HW		Hinterwand des Herzens
I		Kernspin (Quantenzahl)
KHK		Koronare Herzkrankheit
KM		Kontrastmittel
LCA		linke Koronararterie (left coronary artery)
LE		Late enhancement
MR		Magnetresonanz
MRT		Magnetresonanztomographie
PET		Positronenemissionstomographie
R		Durchblutungsreserve
RCA		rechte Koronararterie (right coronary artery)
RCX		Ramus circumflexus aus LCA
RIVA		Ramus interventricularis anterior aus LCA

Abkürzung	**[SI-Einheit]**	**Bedeutung**
ROI		Region of interest
SI		Signalintensität
SPECT		Single Photon Emission Computed Tomography
T		Tesla
T_1	[ms]	Spin - Gitter Relaxationszeit
T_2	[ms]	Spin - Spin Relaxationszeit
T_2*	[ms]	T_2 + Dephasierungseffekte
TE		Echozeit
TR		Repitionszeit
TS		Sättigungszeit
Tc99m		Technetium 99 m – Pertechnat
VW		Vorderwand des Herzens

7 LITERATURVERZEICHNIS

[AHA 2002] American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging: Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. (Circulation 105: 539 - 542 (2002))

[Al-Saadi 2000] Al-Saadi, Nagel, Gross, et.al.: Noninvasive Detection of Myocardial Ischemia From Perfusion Reserve Based on Cardiovascular Magnetic Resonance (Circulation. 2000;101:1379.)

[Al-Saadi 2001] N. Al-Saadi, M. Gross, A. Bornstedt, B. Schnackenburg, C. Klein, E.Fleck, E. Nagel: Vergleich verschiedener Parameter zur Bestimmung eines Index der myokardialen Perfusionsreserve zur Erkennung von Koronarstenosen mit kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie. (Z Kardiol 90:824-834 (2001))

[Bremerich 1997] Bremerich J, Buser P, Bongartz G, Muller-Brand J, Gradel C, Pfisterer M, Steinbrich W.: Noninvasive stress testing of myocardial ischemia: comparison of GRE-MRI perfusion and wall motion analysis to 99 mTc-MIBI-SPECT, relation to coronary angiography. (Eur Radiol. 1997;7(7):990-5.)

[Classen 2003] Classen, Diehl, Kochsiek: Innere Medizin, 5.Auflage, Urban&Fischer (2003)

[Cullen 1999] Cullen, Horsfield, Reek, et.al.: A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enahnced magnetic resonancw imaging. (Journal of the American College of Cardiology 1999;33(5):1386-1394)

[destatis] Statistisches Bundesamt, Wiesbaden (Hrsg.): Statistisches Jahrbuch 2003, Für die Bundesrepublik Deutschland. Stuttgart: Metzler- Poeschel, (2003); www.destatis.de

[Erdmann 2000] Erdmann E. (Hrsg.); Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufes und der herznahen Gefäße. 5.Auflage. Berlin/ Heidelberg/ New York/ Barcelona/ Budapest/ Hong Kong/ London/ Mailand/ Paris/ Santa Clara/ Singapur/ Tokyo: Springer Verlag, 327 – 391 (2000)

[Ficaro 1996] Ficaro EP, Fessler JA, Shreve PD, Kritzman JN, Rose PA, Corbett JR: Simultaneous transmission/emission myocardial perfusion tomography: diagnostic accuracy of attenuation.corrected 99mTc.sestamibi single-photon emission computed tomography. (Circulation 1996; 93:463-473)

[Ficaro 2004] Ficaro E.P., Corbett J.R.: Advances in quantitative perfusion SPECT (J imaging Nucl Cardiol 11(1): 62-70 (2004))

[Forth 1988] ForthW. Henschler D., Rummel W.: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 5. Aufl., Wissenschaftsverlag Mannheim/Zürich (1988)

[Gaus 1999] Gaus, Hingst, Mattern, Reinhardt, Seidel, Sonntag: Ökologisches Stoffgebiet, 3., komplett aktualisierte Auflage, MLP Duale Reihe (1999)

[Gould 1974] Gould K.L., Lipscomb K.: Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. (Am J Cardiol 34: 48-55 (1974))

[Haase 1986] Haase A., Frahm J., Mahaei D., Hänicke W., Merboldt D.: FLASH Imaging: Rapid NMR Imaging Using Low Flip- Angel Pulses. (J Magn Reson 67: 258-266 (1986))

[Hendel 1999] Robert C. Hendel, MD; Daniel S. Berman, MD; S. James Cullom, PhD; William Follansbee, MD;Gary V. Heller, MD, PhD; Hosen Kiat, MD; Mark W. Groch, PhD; John J. Mahmarian, MD: Multicenter Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Correction for Photon Attenuation and Scatter in SPECT Myocardial Perfusion Imaging (Circulation. 1999;99:2742-2749.)

[Hombach 2005] Hombach, Grebe, Botnar: Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (2005 by Schattauer GmbH)

[Ishida 2003] Ishida, Sakuma, Motoyasu, et al.: Noninfarcted Myocardium: Correlation between Dynamic First-Pass Contrast-enhanced Myocardial MR Imaging and Quantitative Coronary Angiographie (Radiology 2003; 229:209-216)

[Jerosch-Herold 1998] M. Jerosch-Herold, N.Wilke, A. E. Stillman, R. F. Wilson: Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution (Med. Phys. 25 (1), January 1998)

[Klein 1993] MA Klein, BD Collier, RS Hellman and VS Bamrah: Detection of chronic coronary artery disease: value of pharmacologically stressed, dynamically enhanced turbo-fast low-angle shot MR images (American Journal of Roentgenology, Vol 161, 257-263, Copyright © 1993 by American Roentgen Ray Society)

[Kuon 2004] E. Kuon, K. Empen, G. Reuter, J. B. Dahm. Höhe und Röhrenangulation als die Determinanten der möglichen Untersucher-Ortsdosisleistung in der invasiven Kardiologie (Fortschr Röntgenstr 2004; 176: 739-745)

[Lauerma 1997] Lauerma K, Virtanen KS, Sioila LM, et al.: Multislice MRI in assessment of myocardial perfusion in patients wirh single-vessel proximal left anterior descending coronary disease before and after revascularization. (Circulation 1997;96:2859-2867)

[Lee 2004] Lee, Simonetti, Harris, Holly, et al.: Magnetic Resonance Versus Radionuclide Pharmacological Stress Perfusion Imaging for Flow-Limiting Stenoses of Varying Severity. (Circulation 2004;110:58-65.)

[Matheijssen 1996] Matheijssen NA, Louwerenburg HW, Van Rugge FP, et al.: Comparison of ultrafast dipyridamole magnetic resonance imaging with dipyridamole Sesta MIBI SPECT for detection of perfusion abnormalities in patients wirt one-vessel

coronary artery disease: assessment by quantitative bodel fitting.(Magn Res Med 1996; 35: 221-228)

[Morneburg 1995] Morneburg, Heinz: Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik, 3., wesentlich überarb. und erw. Auflage, Publicis-MCD-Verl. (1995)

[Mutschler 2001] Ernst Mutschler, Gerd Geislinger, Heyo K. Kroemer und Monika Schäfer-Korting: Mutschler Arzneimittelwirkungen, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (2001)

[Nishimura 1991] Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, Verani MS: Quantitative thallium-201 single-photon emission computet tomography during maximal pharmacologic coronary vasodilation with adenosine for assessing coronary artery disaese . (J Am Cardiol 1991: 18:736-745.)

[Panting 2002] Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, Pennell DJ. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. (N Engl J Med. 2002 Jun 20;346(25):1948-53.)

[Quinones 1992] Quinones MA, Verani MS, Haichin RM, Mahmarian JJ, Suarez J, Zoghbi WA: Exercise echocardiography versus 201TI singel-photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease: analysis of 292 patients. (Circulation 1992; 85: 1026-1031)

[Sensky2002] Sensky PR, Samani NJ, Reek C, Cherryman GR.: Magnetic resonance perfusion imaging in patients with coronary artery disease: a qualitative approach. (Int J Cardiovasc Imaging. 2002 Oct;18(5):373-83; discussion 385-6.)

[Wilke 1997] N. Wilke, M. Jerosch-Herold, Y. Wang, Y. Huang, B.V. Christensen, et.al. : Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, firstpass MR imaging. (Radiology 1997; 204: 373-84)

[Wilson 1987] Wilson R.F., Marcus, M.L., White C.W.: Prediction of the physiological significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patient with limited coronary artery disease. (Circulation 75(4): 723-732 (1987))

DANKSAGUNG

Allen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben, möchte ich hiermit meinen Dank aussprechen.

In der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Georg Ertl und meinen wissenschaftlichen Betreuern Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christian Wacker und Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Wolfgang Bauer für die Überlassung des Themas sowie für ihren fachlichen Rat und für ihre Unterstützung danken.

Herrn Dr. rer. nat. Florian Fidler möchte ich meinen Dank aussprechen. Er stellte mir viel von seiner Zeit zur Verfügung und war mir in allen Phasen dieser Arbeit von großem Wert.

Auch bei den anderen Mitarbeitern der Abteilung Experimentelle Physik V der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. Peter Jakob und Prof. Dr. rer. nat. Axel Haase möchte ich mich bedanken.

Vielen Dank an Herrn Prof. Reiners aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin für die Auswertung der SPECT- Untersuchungen.

In den Bibliotheken waren mir viele Mitarbeiter eine tatkräftige Hilfe bei der Literaturrecherche. Auch ihnen und allen, die mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit behilflich waren, gilt selbstverständlich mein Dank.

Bei den Patienten, die sich für diese Studie zur Verfügung stellten, bedanke ich mich. Sie nahmen eine zusätzliche Belastung auf sich, um der Forschung auf dem Gebiet der KHK-Diagnostik zu dienen.

LEBENSLAUF

Name:	Cathrin Schwerdtfeger
Geburtsdatum:	07.11.1979
Geburtsort:	Düsseldorf
Anschrift:	Sedanstr.4
	97082 Würzburg

Schulbesuch:

Sept. 86 – Juli 90	Grundschule Schillerschule in Goslar
Sept. 90 – Juli 92	Orientierungsstufe Goetheschule Goslar
Sept. 92 – Juli 99	Ratsgymnasium Goslar

Studium:

Okt. 99	Beginn des Studium Humanmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Okt. 00	Wechsel an die Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Sept. 01	Physikum
Aug. 02	Erstes Staatsexamen
April 05	Zweites Staatsexamen
April 05- März 06	Praktisches Jahr in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und Radiologie
Mai 06	Drittes Staatsexamen

Famulaturen:

Sept. 02	Anästhesiologie/Intensivmedizin im Krankenhaus Goslar
Febr. 03	Chirurgie bei Dr. Groeger in Würzburg
Aug./Sept. 03	Kardiologie/Innere Medizin Medizinische Universitätsklinik Würzburg

Würzburg im Juli 2006 Cathrin Schwerdtfeger

C. Schwerdtfeger