

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Hahn

**Vergleich verschiedener Auswerteverfahren
für die Bestimmung der Myokardperfusion
in der MRT**

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

vorgelegt von
Melanie Liane Trumpp
aus Fichtenau

Würzburg, April 2008

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. J. Sandstede

Koreferent: Prof. Dr. med. D. Hahn

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26.09.2008

Die Promovendin ist Zahnärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen der Magnetresonanztomographie	5
2.1 Kernspins und die MR-Bildgebung	5
2.2 Relaxation und Bildkontrast	6
2.3 Schichtwahl und Ortskodierung	8
2.4 Kontrastmittel	9
2.5 Kontraindikationen für die MRT	11
2.6 Besonderheiten der MRT des Herzens	12
2.6.1 Kompensation von Atem- und Herzbewegung	12
2.6.2 MRT des Herzens in der klinischen Diagnostik	14
2.6.2.1 Darstellung von Anatomie und Morphologie.....	15
2.6.2.2 Funktionsuntersuchungen	15
2.6.2.3 Herzperfusion	16
2.6.2.4 Weitere Einsatzmöglichkeiten und Anwendungsgebiete.....	20
3. Material und Methoden	21
3.1 Probanden	21
3.2 MR-Gerät und First-Pass-Perfusionsprotokoll	21
3.3 Datenauswertung	23
3.3.1 Segmentation.....	23
3.3.2 Perfusionsbestimmung	25
3.3.3 Statistische Analyse	30
3.4 Einzelstudien.....	30
3.4.1 Optimierte Segmentation	30
3.4.1.1 Optimale Kontur.....	30
3.4.1.2 Unterschied der subendo- zur subepikardialen Perfusion	32

3.4.2 Die Fermi- und die Exponentialfunktion als Modellfunktionen.....	34
3.4.3 Zeitliche Auflösung	35
3.4.4 Interobserver-Variabilität.....	35
4. Ergebnisse	36
4.1 Optimierte Segmentation	36
4.1.1 Optimale Kontur	36
4.1.2 Unterschied der subendo- zur subepikardialen Perfusion.....	40
4.2 Modellfunktionen im Vergleich	42
4.3 Zeitliche Auflösung	47
4.4 Interobserver-Variabilität	50
5. Diskussion.....	52
5.1 Kritik der Methode	52
5.2 Diskussion der Ergebnisse	54
5.2.1 Optimierte Segmentation	54
5.2.1.1 Optimale Kontur.....	54
5.2.1.2 Unterschied der endo- zur epikardialen Perfusion.....	55
5.2.2 Modellfunktion: Fermi- oder Exponentialfunktion	57
5.2.3 Zeitliche Auflösung	57
5.2.4 Interobserver-Variabilität.....	58
6. Zusammenfassung und Ausblick	60
7. Literatur	62

Abkürzungen

AHA	American Heart Association
AIF	Arterielle Input Funktion
EPI	echo-planar Imaging
EKG	Elektrokardiogramm
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure
HF-Puls	Hochfrequenzimpuls
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
NSF	Nephrogene Systemische Fibrose
PET	Positronenemissions Tomographie
ROI	Regions of Interest
SD	Standardabweichung
SI-Differenz	Signalintensitäts-Differenz
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computed- Tomography
S/R	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SSFP	Steady State Free Precession
TE	Time of Echo
TR	Time of Repetition
TSE	Turbo-Spin-Echo
True FISP	Fast Imaging with Steady State Precession
TurboFLASH	Turbo-Fast Low-Angle Shot
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen, voran die koronare Herzkrankheit und der Schlaganfall, werden nach einer Schätzung der WHO aus dem Jahr 2002 weltweit im Jahr 2020 die Haupttodesursache und die Hauptursache für verlorene gesunde Lebensjahre sein¹. In den westlichen Industrienationen zählen kardiovaskuläre Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen. Trotz aller medizinischen Fortschritte liegt die Mortalität bei ca. 50%². Eine Durchblutungsminde­rung des Myokards aufgrund von vorgeschalteten Koronararterienstenosen kann zu Kontraktilitätsstörungen des Herzens und Herzinfarkten führen³. Die koronare Herzkrankheit (KHK) allein ist für 30% aller Todesfälle im Alter zwischen 35-64 Jahren verantwortlich und fordert allein in Deutschland 250.000 Todesopfer pro Jahr^{4,5}. Sowohl die Kosten für das Gesundheitssystem als auch der Verlust an Lebensqualität durch KHK sind immens⁶. Die KHK kann zu Angina Pectoris-Anfällen, Myokardinfarkt und Wandbewegungsstörungen des Myokards mit der Folge einer Herzinsuffizienz führen. Eine frühzeitige Diagnose und die Einleitung einer adäquaten Therapie ist für den Patienten von lebenswichtiger Bedeutung. Wichtig für die Diagnostik ist es dabei, nicht nur die Morphologie der Stenose zu erfassen, sondern auch deren funktionelle Bedeutung für das Myokard beurteilen zu können.

Bei Verdacht auf eine ischämische Herzkrankheit sind die Basis-Untersuchungen wie z.B. das Elektrokardiogramm (EKG) obligatorisch⁷. Daneben zählen zu den heute etablierten Techniken bildgebende Verfahren wie die (Stress-)Echokardiographie, die Linksherzkatheteruntersuchung, die Positronenemissions-tomographie (PET) und die Single-Photon-Emissions-Computed-Tomography (SPECT). Als invasives Verfahren steht bisher die selektive Koronarangiographie als Goldstandard zur Verfügung⁸. Diese kann aber die hämodynamische Wirksamkeit einer Stenose nur unzureichend beurteilen und liefert nur eine limitierte Aussage über die Myokardperfusion⁹. Diese Information ist jedoch für die Diagnosestellung einer KHK sehr wichtig und beeinflusst wesentlich die weitere Behandlung¹⁰. Die Mikrozirkulation und damit die Sauerstoffversorgung des Herzens korreliert oft besser mit der funktionellen Folge einer Stenose in den

Herzkranzgefäßen als die Morphologie der Stenose selbst^{11,12}. Außerdem führt nur maximal jede zweite Koronarangiographie zu einer Revaskularisierung, d.h. die Hälfte der Untersuchungen könnte durch nicht-invasive Verfahren ersetzt werden¹³.

Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) als nichtinvasives Verfahren erlangt neben herkömmlichen Verfahren wie der Echokardiographie, der Mehrzeilen-Computertomographie und nuklearmedizinischen Untersuchungstechniken immer mehr Bedeutung in der klinischen Diagnostik von Herzerkrankungen¹⁴. Die Methode zeichnet sich insbesondere durch fehlende Invasivität und Strahlenexposition sowie hohe räumliche Auflösung aus¹⁵. Die kardiale MRT hat das Ziel, die Zahl invasiver Herzkatheteruntersuchungen zu reduzieren.

Verschiedene Autoren berichten, dass Myokardinfarkte und akut ischämische Bereiche des Herzmuskels nach intravenöser Injektion von Kontrastmitteln auf der Basis von Gd-Chelaten in der MRT durch eine späte Kontrastmittelanreicherung (sog. late-enhancement) abgrenzbar sind^{16,17}. Allerdings lässt die Anreicherung von Kontrastmittel im Myokard keine Aussagen über den myokardialen Blutfluss zu. Das Ausmaß einer Durchblutungsstörung kann damit folglich nicht beurteilt werden.

In verschiedenen Arbeiten werden MR-Sequenzen verwendet, die es erlauben, mit sogenannten „First-Pass“ Studien den ersten Durchgang eines Kontrastmittelbolus durch das Herz zu verfolgen^{18,19,20}. Eine Vielzahl technischer Änderungen und Verbesserungen auf dem Gebiet der verwendeten Aufnahmesequenzen haben die klinische Einsatzmöglichkeit der Herzperfusionssmessung erhöht²¹. Mit First-Pass Studien sind neben qualitativen auch semiquantitative und absolutquantitative Aussagen über die Myokardperfusion möglich.^{22,23,24,25}

Technische Neuerungen erlauben es, die Herzdurchblutung absolutquantitativ in Millilitern einfließendes Blut pro Gramm Herzmuskel und pro Minute anzugeben. Mit Hilfe des „Präbolus-Verfahren“ können Bildkontraste deutlich verbessert werden²⁶. Durch eine Verbesserung der Auswertetechnik lassen sich präzisere quantitative Ergebnisse erzielen.

So könnte es in Zukunft möglich sein, eine umfassendere nicht-invasive KHK-Diagnostik mit Hilfe der MRT anzubieten. Diagnostisch relevante Informationen über die Anatomie des Herzmuskels und seiner versorgenden Gefäße, Wandbewegungsstörungen, kardiodynamische und funktionelle Parameter, Stoffwechsel, Myokardvitalität und Perfusion wären dann in einer Untersuchung im Sinne eines „one-stop-shop“ einsetzbar.^{27,28}

Die Magnetresonanztomographie für die Bestimmung der Herzperfusion wird zunehmend in der Klinik angewendet. Die Auswertung erfolgt in der Regel nicht quantitativ, sondern rein visuell. Die quantitative Bestimmung der myokardialen Perfusion mittels MRT ist Gegenstand der aktuellen Forschung. In der vorliegenden Arbeit wurde die von Köstler beschriebene Präbolus Technik²⁹ eingesetzt, die quantitative Aussagen über die myokardiale Perfusion mit einer geringen Variabilität ermöglicht. Diese Untersuchungstechnik wurde bei herzgesunden Probanden getestet. Für die quantitativen Perfusionsuntersuchungen wurde das Myokard in allen Bildern manuell segmentiert (d.h. markiert). Anschließend wurden aus den segmentierten Bildern Konzentrations-Zeit-Kurven im Myokard und im linken Ventrikel bestimmt. Aus diesen Kurven wurden durch Entfaltung mit der arteriellen Inputfunktion zu einer Modellfunktion quantitative Werte für die Perfusion gemessen.

Ziel dieser Arbeit war die Optimierung der Auswertung für die Bestimmung der Myokardperfusion. Hierbei waren folgende Punkte von Bedeutung:

- Bestimmung einer optimierten **Segmentationsstrategie** für eine Auswertung mit Kontaminationskorrektur.
- Vergleich von quantitativen Perfusionsauswertungen mit zwei verschiedenen **Modellfunktionen**, der Exponentialfunktion und der Fermifunktion.

- Vergleich der quantitativen Ergebnisse von MR-Herzperfusionmessungen für verschiedene zeitliche Auflösungen, d.h. **Aufnahmeintervalle von einem Bild pro Herzschlag bis zu einem Bild jeden 4. Herzschlag.**
- Erfassung der Interobserver-**Variabilität.**

Quantitative Nachverarbeitungsmethoden wurden an Datensätzen von herzgesunden Probanden getestet. Die Beurteilbarkeit unterschiedlicher Regionen des Herzens hinsichtlich der Mikrozirkulation und der daraus abzuleitenden therapeutischen Konsequenzen sind das primäre Ziel. Mit der quantitativen MR-Herz-Perfusionsmessung soll ein validiertes diagnostisches Instrumentarium für die Bestimmung der Herzdurchblutung zur Verfügung gestellt werden.

2. Grundlagen der Magnetresonanztomographie

2.1 Kernspins und die MR-Bildgebung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) beruht auf dem Phänomen, dass alle Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Nukleonen einen Eigendrehimpuls besitzen. Das einfachste Atom mit einer ungeraden Anzahl an Kernbausteinen ist der Wasserstoff, hier besteht der Kern lediglich aus einem Proton³⁰. Aufgrund des hohen Wassergehaltes des menschlichen Körpers verwendet die klinische MRT die Kerne von Wasserstoffatomen (^1H) zur Bildgebung, weshalb oft auch von Protonenbildung gesprochen wird.

Protonen besitzen die Eigenschaft des Kernspins, drehen sich also wie ein Kreisel um die eigene Achse. Da das Proton eine rotierende elektrische Ladung darstellt, besitzt es hierdurch ein magnetisches Moment B und wird deshalb von Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen beeinflusst. Der Kernspin und das magnetische Moment sind Grundeigenschaften der Elementarteilchen und können deshalb nicht verändert werden.

Sind die Kerne keinem äußeren Magnetfeld ausgesetzt, verteilen sich die Richtungen der Spins zufällig in alle Raumebenen. Unter Einfluss eines äußeren Magnetfelds B_0 , z.B. eines Kernspintomographen, richten sich die Kernspins parallel oder antiparallel zu den Feldlinien (Z-Achse) des Magnetfeldes aus. Der parallele Zustand ist der energieärmere und wird daher leicht bevorzugt, woraus eine geringe, aber messbare Nettomagnetisierung entsprechend der Magnetfeldrichtung (MZ) resultiert. Außerdem reagieren die Spins mit einer Präzessionsbewegung um die Richtung des äußeren Magnetfeldes, d.h. die Protonen führen eine Drehbewegung um die eigene Achse aus. Sie erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, welche Larmorfrequenz genannt wird. Da sich die Larmorfrequenz exakt proportional zur Stärke des Magnetfeldes B_0 und zu einer kerntypischen Proportionalitätskonstanten verhält, bildet sie die Grundlage des Resonanzsignals bzw. der MR-Bildgebung.

In diesem stabilem Spin-System kann durch Verwendung eines Hochfrequenzimpulses (HF-Pulses) mit der Frequenz der Larmorfrequenz Energie auf die Protonen übertragen werden. Dieses Phänomen wird als magnetische Resonanz bezeichnet, während die Abgabe der erhaltenen Energie Relaxation genannt wird. Durch HF-Pulse wird das Spin-System angeregt. Alle Spins und mit ihnen die gesamte Magnetisierung MZ werden in die XY-Ebene umgeklappt. Je stärker der HF-Puls ist, umso weiter wird die Achse der Präzessionsbewegung der Spins von der Richtung Z des Hauptmagnetfeldes in XY-Richtung ausgelenkt. Die sogenannte Longitudinalmagnetisierung nimmt ab und die Transversalmagnetisierung wird aufgebaut. Da das Magnetfeld versucht, die Spins wieder in die Z-Richtung zurückzukippen, werden die Spins zu einer Präzessionsbewegung gezwungen, die in der Empfangsspule eine Wechselspannung induziert, deren Frequenz wiederum gleich der Larmorfrequenz ist: das MR-Signal. Dieses Signal wird mit empfindlichen Verstärkern und Computern zum MR-Bild weiterverarbeitet³¹.

2.2 Relaxation und Bildkontrast

Nach dem Wegfall des einstrahlenden HF-Pulses strebt das präzedierende Kernensemble wieder den energetisch günstigeren Gleichgewichtszustand an, wodurch das MR-Signal abnimmt. Diesen Vorgang nennt man Relaxation. Da die einzelnen Spins sowohl miteinander als auch mit den umgebenden Molekülen in Wechselwirkung stehen, wird sie durch folgende zwei unabhängige Vorgänge bewirkt.

Die T1-Relaxation (Spin-Gitter-Relaxation) ist die Rückkehr der Spins in Z-Richtung mit gleichzeitigem Wiederaufbau der Längsmagnetisierung parallel zum äußeren Magnetfeld. Diese Rückkehr folgt einem zeitlich exponentiellen Verlauf unter Energieabgabe an die Umgebung der einzelnen Spins, dem sogenannten Gitter, und wird daher als Spin-Gitter-Relaxation mit der Zeitkonstanten T1 beschrieben. Die longitudinale Relaxationszeit T1 gibt also die Geschwindigkeit an, mit der die Spins sich von einer Anregung erholen und wieder anregbar werden. Die unterschiedliche T1-Relaxation von verschiedenen Geweben wird zur Erzeugung von Kontrasten in der

Bildgebung ausgenutzt. Gewebe mit schneller T1-Relaxation können eher als Gewebe mit langsamer T1-Relaxation wieder voll angeregt werden und geben deshalb bei kurzer Repetitionszeit mehr Signal.

Gleichzeitig findet durch die T2-Relaxation (Spin-Spin Relaxation) ein meist ebenfalls exponentieller Zerfall der transversalen Magnetisierung in der XY-Ebene durch Dephasierung der Spins statt. Nach einer Energieeinstrahlung bewegen sich die präzedierenden Spins zunächst synchron, d.h. sie bewegen sich in der gleichen Phase. Mit der Zeit geht diese Phasenkohärenz verloren, da Wechselwirkungen zwischen den Spins stattfinden, weshalb man auch von Spin-Spin-Relaxation spricht. Damit bestimmt die T2-Konstante im Wesentlichen, wie rasch das MR-Signal nach einer Anregung abklingt. Eine zusätzliche Beschleunigung des transversalen Magnetisierungszufalles verursachen zeitlich konstante Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes, die mit $T2^*$ charakterisiert werden³². Im Gegensatz zur T2-Konstanten können diese Inhomogenitäten mit einem 180° -Impuls in der Spin-Echo Bildgebung ausgeglichen werden.

Der Bildkontrast eines MR-Bildes hängt im Gegensatz zu Bildgebungsverfahren, die auf Röntgenstrahlen beruhen, nicht von einer Schwächung der Strahlen durch das Gewebe ab, sondern vom Verhalten des Gewebes im Magnetfeld. Die Parameter Relaxationszeiten T1 und T2 sowie die Protonendichte bestimmen den Bildkontrast. Es sind spezifische Merkmale, anhand derer sich verschiedene Gewebe teilweise sehr stark unterscheiden³³. Die Protonendichte, also die Anzahl anregbarer Spins pro Volumeneinheit, gibt das Maximum an Signal an, das ein Gewebe abgeben kann. T1 und T2 bestimmen die Signalintensität und somit den Kontrast im MR-Bild und können je nach Messsequenz durch geeignete Wahl der Repetitionszeit TR (Time of Repetition) zwischen zwei aufeinander folgenden Messungen derselben Schicht und Variationen des Auslesezeitpunktes TE (Time of Echo) des MR-Signals unterschiedlich gewichtet werden.

Hierbei beeinflusst TR die Stärke des T1-Kontrastes und TE die Stärke des T2-Kontrastes. Je kürzer TR gewählt wird, desto weniger Zeit besteht für die

Wiederherstellung der Longitudinalmagnetisierung und umso stärker fallen die unterschiedlichen T1-Zeiten der verschiedenen Gewebe ins Gewicht. Wird TR dagegen lang gewählt kann sich die Longitudinalmagnetisierung aller Gewebe, auch jener mit langem T1, weitgehend erholen und alle geben ähnlich viel Signal. Der T1-Einfluss auf den Bildkontrast ist also nur noch gering, die T1-Gewichtung hat abgenommen. Für TE ist das Verhältnis umgekehrt. Wird TE lang gewählt, ist der Zerfall der Transversalmagnetisierung von der tatsächlichen T2-Zeit abhängig. Wird TE dagegen kurz gewählt, haben die unterschiedlichen Dephasierungszeiten des Gewebes keinen großen Einfluss auf das Signal. Eine T1-gewichtete Sequenz hat daher ein kurzes TR und ein kurzes TE, eine T2-gewichtete Sequenz hat ein langes TR und ein langes TE³⁴. Der Einsatz der Sequenzen kann so an die jeweilige klinische Fragestellung angepasst werden und erlaubt neben einer Differenzierung verschiedener Gewebe durch Messung der Relaxationszeiten auch eine Charakterisierung pathologischer Veränderungen.

2.3 Schichtwahl und Ortskodierung

Für die räumliche Zuordnung des MR-Signals müssen sowohl die einzelnen Schichten als auch die Bildelemente in der Schicht kodiert werden. Solange das Magnetfeld über den Körper homogen verteilt ist, besitzen alle Spins die gleiche Larmorfrequenz und damit würde mit einem Anregungsimpuls immer der ganze Körper gleichzeitig angeregt werden. Um selektiv eine Schicht anzuregen wird während der Einstrahlung eines HF-Pulses ein Gradient in Patientenrichtung entlang des äußeren Magnetfeldes geschaltet. Dies bewirkt eine Änderung der Magnetfeldstärke und es ergeben sich damit unterschiedliche schichtspezifische Larmorfrequenzen. Jede Schicht besitzt nun eine eigene Frequenz³⁵. So kann man mit einer bestimmten Frequenz genau eine darzustellende Schicht anregen. Innerhalb jeder Schicht schließt sich die Ortskodierung durch Frequenzkodierung in X-Richtung und Phasenkodierung in Y-Richtung an. Die Frequenzkodierung bedeutet, dass während der Datenakquisition ein Frequenzkodiergradient in der Schicht geschaltet wird. Hierdurch erfolgt die Signalabgabe mit unterschiedlichen Frequenzen, die der X-Achse eines Koordinatensystems zugeordnet werden³⁶.

Zur Phasenkodierung wird nach der Anregung ein Phasenkodiergradient in Y-Richtung geschaltet, der zu einer Dephasierung der Transversalmagnetisierungsvektoren entlang des Gradienten führt. Während die Frequenzanalyse innerhalb einer Messung vorgenommen werden kann, müssen die Phasenkodierschritte entsprechend der Anzahl der Bildelemente variiert und die Messsequenzen wiederholt werden. Die resultierende eindeutige Charakterisierung jedes Pixel- bzw. Volumenelements durch Frequenz und Phase erlaubt in der nachgeschalteten Bildverarbeitung, die Signalherkunft mittels einer zwei- oder dreidimensionalen Fourier-Transformation zu bestimmen und in ein entsprechendes Graustufen-Bild umzusetzen³⁷.

2.4 Kontrastmittel

In der MRT wird der Bildkontrast von der Signalintensitätsdifferenz (SI-Differenz) zweier Gewebe bestimmt³⁸. Dieser hängt von den Eigenschaften der verschiedenen Gewebe (intrinsisch) und von gerätespezifischen Faktoren (extrinsisch) ab. MR-Kontrastmittel sind Pharmazeutika, die durch eine Erhöhung der SI-Differenz zweier Gewebe den Bildkontrast verbessern. Dabei verändern sie die intrinsischen Eigenschaften, indem sie das lokale Magnetfeld oder die lokalen Relaxivitäten beeinflussen oder direkt die Protonendichte eines Gewebes verändern. Nach pharmakologischen Eigenschaften lassen sich intravaskuläre und extrazelluläre Kontrastmittel unterscheiden. Intravaskuläre Kontrastmittel sind zumeist höhermolekulare Verbindungen, die aufgrund ihrer Größe und/oder ihrer Proteinbindung nicht oder nur sehr langsam durch die Kapillärwände diffundieren können. Extrazelluläre Kontrastmittel sind niedermolekulare wasserlösliche Verbindungen, die sich im extrazellulären Raum des Körpers verteilen. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen den beiden Gruppen der Relaxations- (T1-positiven) und Suszeptibilitäts-(T2-positiven) Kontrastmitteln³⁹.

Von diversen für die myokardiale Perfusionsdiagnostik klinisch getesteten Kontrastmitteln werden derzeit primär paramagnetische, niedermolekulare, ionische oder nichtionische extrazelluläre Gadolinium (Gd)-Chelate eingesetzt. Sie nehmen

Einfluss auf die gewebespezifischen Eigenschaften. Für die Untersuchungen dieser Studie wurde Gadolinium-Diethylenetriaminpentaessigsäure (Gd-DTPA) (Magnevist®, Bayer Schering, Berlin, Deutschland) verwendet. Magnevist® gehört zu der Gruppe der Gadolinium(III)-Komplexe. Es enthält als wirksamen Bestandteil ein Gadolinium-Ion (Gd^{3+}) sowie ein Metallion, welches ungepaarte Elektronenspins besitzt und deshalb eine starke paramagnetische Eigenschaft aufweist. Wechselwirkungen zwischen den Kontrastmittelelektronen und den Gewebeelektronen führen zur Veränderung des lokalen Magnetfelds. Das Kontrastmittel beschleunigt die Relaxation der sie umgebenden Protonen. Die Wirkung besteht hauptsächlich in der T1-Verkürzung und in geringerem Ausmaß auch in einer T2-Verkürzung. Das Kontrastmittel beschleunigt die Spinerholung und damit nimmt das Signal im T1-gewichteten MR-Bild zu.

Im Unterschied zum Röntgenkontrastbild sieht man also nicht etwa das Kontrastmittel selbst, sondern nur den Einfluss auf die Relaxationseigenschaften der umgebenden Protonen⁴⁰.

Die meisten klinischen und experimentellen Studien favorisieren den T1-Relaxationseffekt eines Kontrastmittels, um eine myokardiale Perfusionsstörung zu erfassen. Im regelrecht perfundierten Myokard wird ein deutlicher Anstieg der Signalintensität festgestellt, bei einem Perfusionsdefekt ist dieser Effekt stark vermindert. Abhängig vom Schweregrad der vorgeschalteten Koronarstenose erscheint somit die ischämische myokardiale Zone mit einer verzögerten, verminderten oder fehlenden Signalanhebung.⁴¹

Gadolinium ist ein toxisches Metallion. Es darf deshalb nicht in freier Form in den menschlichen Körper gelangen, sondern muss in einen Komplex eingebunden werden. Es werden dafür Komplexligenanden verwendet, die sich stark und spezifisch an Gadolinium binden, wie beispielsweise das DTPA bei dem verwendeten Kontrastmittel Magnevist®. In dieser dann stabilen Form ist die Substanz sehr gut verträglich⁴².

Gadolinium(III)-Komplexe haben eine deutlich bessere Verträglichkeit als jodhaltige Röntgenkontrastmittel und werden nahezu vollständig über die Nieren ausgeschieden. Die Nierenverträglichkeit der Gadoliniumkomplexe wird kontrovers diskutiert. Bei

einer Niereninsuffizienz und bei dialysepflichtigen Patienten wurde bislang keine toxische Wirkung angenommen⁴³. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass bei Verwendung eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine Verbindung zur seltenen Krankheit der Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF) bestehen kann.⁴⁴

Eine Vielzahl von chemisch abgewandelten Gd-Verbindungen mit unterschiedlichen Eigenschaften bezüglich Verteilungsraum, Molekülinteraktionen und Ausscheidungsmodus sowie weiteren MR-Kontrastmitteln auf der Basis von Mangan und Eisenoxidpartikeln ermöglichen einen gezielten und teilweise auch organ- und zellspezifischen Einsatz⁴⁵.

2.5 Kontraindikationen für die MRT

Obwohl in der MRT keine ionisierende Strahlung auftritt und der Patient deshalb keiner Strahlenexposition ausgesetzt wird, ergeben sich aufgrund der Untersuchungsmodalität Kontraindikationen sowie absolute Ausschlusskriterien.

Absolute Kontraindikationen stellen intra- und extrakorporale Herzschrittmachersysteme und implantierte Cardioverter-Defibrillatoren (ICD-Aggregate) dar. Diese können im Magnetfeld Rhythmusstörungen erzeugen, einen völligen Funktionsverlust aufweisen sowie Schädigungen des Myokards durch Sondenerwärmung und -lageveränderung verursachen⁴⁶. Metallsplitter in Gehirn oder Auge ebenso wie das Vorliegen von ferromagnetischen Implantaten oder Metallklips in der Nähe vaskulärer oder nervaler Strukturen schließen wegen der Gefahr der Dislokation im magnetischen Feld die Durchführung einer MRT aus⁴⁷. Allgemein sollte die MR-Tauglichkeit eines jeden inkorporierten Gegenstandes geprüft werden. Sie ergibt sich aus den ferromagnetischen Eigenschaften und der Lokalisation. Neuere biomedizinische Implantate, z.B. nicht magnetisierbare Metalle wie Titan, sind in der Regel unbedenklich.

Relative Kontraindikationen sind bei instabilen Patienten durch das limitierte Monitoring mit diagnostisch nicht verwertbarer EKG-Information während der Untersuchung gegeben. Ebenso ist eine Klaustrophobie⁴⁸ sowie die durch das Schalten der Gradienten hervorgerufene Lärmbelästigung zu berücksichtigen. Unter Umständen kann auch eine metallhaltige Tätowierung auf Grund der Gefahr einer lokalen Hautverbrennung ein relatives Ausschlusskriterium darstellen.

2.6 Besonderheiten der MRT des Herzens

2.6.1 Kompensation von Atem- und Herzbewegung

Die komplizierte Anatomie des Herzens und die komplexe Bewegung des Herzens, welche durch die Atemexkursionen des Thorax und durch den Herzschlag ausgelöst wird, stellen besondere Anforderungen an die kardiale MRT. Im Gegensatz zur Aufnahme von nicht bewegten Organen besteht die Schwierigkeit darin, die gewünschte Information wie beispielsweise die quantitative Aussage über die myokardiale Perfusion, immer vom selben Ursprungsort zu erhalten.

Durch beliebige Wahl der Schichtebenen in allen drei Raumrichtungen in der MRT kann die Darstellung des Herzens der individuellen Anatomie exakt angepasst werden⁴⁹. Dadurch kann auf unterschiedliche physiologische als auch pathologische Herzlagen eingegangen werden. Diese standardisierte Ausrichtung entlang der Herzachsen erlaubt eine reproduzierbare und zwischen unterschiedlichen Personen vergleichbare Untersuchungstechnik. In dieser Arbeit wurde eine basisnahe, mittventrikuläre und apexnahe Schicht in der kurzen Herzachse im Zweikammerblick verwendet (Abbildung 1).

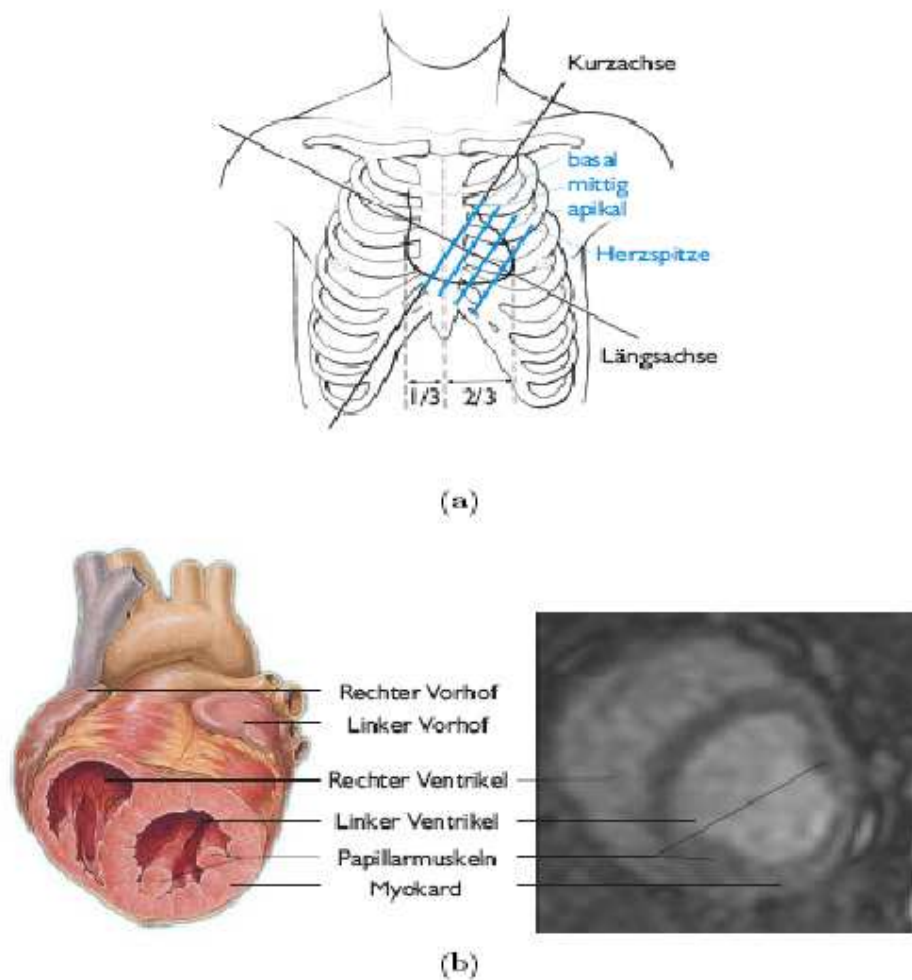


Abbildung 1: a) basisnahe, mittventrikuläre und apexnahe Schichtführung

b) Anatomischer und MR-tomographischer Kurzachsschnitt

Die Atembewegung kann bei guter Kooperation von Seiten des untersuchten Patienten durch die Atemanhalte-technik während einer Messung ausgeglichen werden⁵⁰. Der zu Untersuchende wird nach einem tiefen Atemzug aufgefordert, in Expirationstellung den Atem möglichst lange anzuhalten und dadurch den Brustkorb zu fixieren. In der Regel reicht eine Atemanhaltepause aus, um 40 Herzaktionen aufnehmen zu können, was einer durchschnittlichen Messdauer von ca. 30 Sekunden entspricht. Außerdem kann die Atembewegung durch Triggerung oder Gating auf die Zwerchfell- oder

Thoraxbewegung oder durch Mittelung vieler Datenakquisitionen kompensiert werden⁵¹.

Die Kompensation der Herzeigenbewegung ist dagegen problematisch. Um die ständigen Bewegungen des Herzens abzufangen, können Sequenzen mittels EKG-Triggerung gesteuert werden. Die Datenakquisition wird dabei stets in einem definierten Abstand von der R-Zacke begonnen, wobei die zur Verfügung stehende Datenakquisitionszeit durch die Länge des RR-Intervalls limitiert ist⁵². Durch die EKG-Triggerung wird erreicht, dass ein Bild des Herzens immer zu einem definierten Zeitpunkt des Herzzyklus akquiriert werden kann. Je nach Fragestellung bevorzugt man bei der kardialen MRT entweder die räumliche oder die zeitliche Auflösung. Während bei anatomischen und morphologischen Studien meist statische Einzelbilder einer oder mehrerer Schichten in der bewegungsärmeren Diastole mit hoher räumlicher Auflösung und gutem Bildkontrast akquiriert werden, wird bei Funktionsmessungen eine hohe zeitliche Auflösung notwendig. Bei Perfusionsuntersuchungen muss auf Grund der Kontrastmitteldynamik die Aufteilung der Bildakquisition auf mehrere Herzschläge in einem Atemstillstand unterbleiben. Nur durch Reduktion der Aufnahmezeit pro Bild auf ca. 0,2 s und Aufnahme ein und derselben Schicht immer mit dem gleichen zeitlichen Abstand zur R-Zacke kann die Passage des verabreichten Kontrastmittelbolus durch das Myokard genau nachvollzogen werden.

2.6.2 MRT des Herzens in der klinischen Diagnostik

Mit den heute zur Verfügung stehenden MR-Tomographen sind eine Reihe von kardiovaskulären Untersuchungsmöglichkeiten gegeben. Neben der Darstellung der Morphologie und der Bestimmung der Herzfunktionsparameter stehen die Perfusionsuntersuchung des Herzens, die Infarktgrößendarstellung mit der Spätaufnahmetechnik, die MR-Angiographie, MR-Flussmessungen, MR-Planimetrie, MR-Spektroskopie zur Energiestoffwechseluntersuchung und die Natriumbildgebung zur Verfügung.

2.6.2.1 Darstellung von Anatomie und Morphologie

Zur Darstellung der morphologischen Veränderungen ist die MRT heute Goldstandard. Die Darstellung der Morphologie des Herzens ist mit einer Reihe von Sequenztechniken wie beispielsweise der schnellen und robusten Turbo-Spin-Echo (TSE)-Sequenz mit hohem Weichteilkontrast und guter räumlicher Auflösung möglich. Sie werden bei der Abklärung von kongenitalen Herzerkrankungen, anatomischen Varianten und morphologischen Veränderungen bei allen kardialen Krankheitsprozessen sowie zur Differenzierung kardialer und parakardialer Raumforderungen eingesetzt⁵³.

2.6.2.2 Funktionsuntersuchungen

Die MRT bietet die Möglichkeit einer Funktionsuntersuchung mit Hilfe der Kinobildgebung (Cinematographie). Dabei wird eine anatomische Schicht während eines Herzzyklus mehrfach und dann in einer Bildschleife aufgezeichnet. Neben einer qualitativen visuellen Beurteilung des Kontraktionsablaufs besteht mit der entsprechenden Auswertesoftware auch die Möglichkeit einer quantitativen Auswertung. So hat sich zur Bestimmung der Herzfunktionsparameter beider Herzventrikel wie des enddiastolischen und endsystolischen Volumens, des Schlagvolumens, des Herzzeitvolumens, der Ejektionsfraktion sowie der regionalen Wanddickenänderung und der Masse, die MRT in der klinischen Routine etabliert.^{54,55,56} Als Messtechnik wird heute in der Regel eine segmentierte Gradientenechosequenz verwendet, die mit ausreichender Zeitauflösung eine Erfassung der Diastole und Systole erlaubt und durch guten Kontrast eine Abgrenzung zwischen signalreichem Blut und signalarmen Myokard ermöglicht.

2.6.2.3 Herzperfusion

Die Perfusionsmessung mittels intravenös verabreichten Kontrastmitteln wird derzeit hauptsächlich auf Anwendbarkeit und Nutzen in der myokardialen Ischämiediagnostik geprüft.

Die MR-Perfusionsuntersuchung des Herzens erfolgt in der klinischen Routine mit der First-Pass-Methode, also dem ersten Kontrastmitteldurchgang durch den Herzmuskel. Um die Passage eines Kontrastmittelbolus durch eine Serie schneller MR Bilder aufzeichnen zu können, ist eine hohe zeitliche Auflösung erforderlich. Als Messtechnik finden die heute zur Verfügung stehenden schnellen Gradientenechosequenzen wie z.B. die Turbo-Fast Low-Angle Shot (TurboFLASH)⁵⁷, die multishot echoplanare Bildgebung (EPI)⁵⁸ oder die bei dieser Studie verwendete Steady State Free Precession (SSFP) TrueFISP-Sequenz mit Saturation-Recovery-Magnetisierungspräparation⁵⁹ Verwendung.

Durch eine reduzierte räumliche Auflösung lässt sich eine hohe zeitliche Auflösung von 200 ms pro Einzelschicht erreichen. Je nach Herzfrequenz werden typischerweise 3-4 Schichten pro Herzschlag akquiriert. Die Auswertung erfolgt visuell oder quantitativ nach Perfusion, Blutvolumen oder Vaskularisierung.

Für Perfusionsuntersuchungen werden vorwiegend schnelle T1-gewichtete Sequenzen verwendet, wobei das kontrastmittelhaltige Blut in T1-gewichteten Bildern hell erscheint.

Die Auswertung der First-Pass-Perfusionsuntersuchung erfolgt primär visuell, klinisch selten quantitativ. In der Regel wird eine Kontrastmittel-Menge von 0,025 mmol/kg Körpergewicht Gd-Chelat verwendet. Für die Gabe eines kompakten Bolus bei einer standardisierten Injektionsgeschwindigkeit von 4 ml/s ist die maschinelle Injektion mit Hilfe einer Kontrastmittelpumpe notwendig.

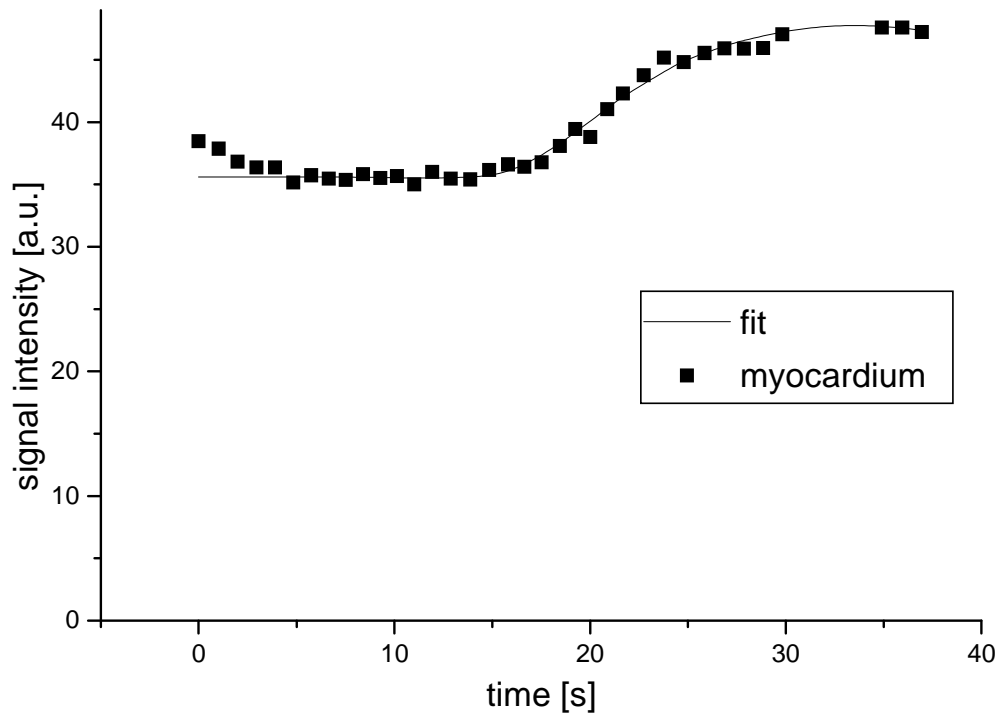
Bei der visuellen Auswertung lassen sich in der Bilderserie einer Schicht verzögert oder nicht perfundierte Areale nach Gaben von GD-Chelat als lokal hypointense Zonen

abgrenzen. Dieses wird zur indirekten Detektion hämodynamisch signifikanter Koronarstenosen und Okklusionen genutzt.⁶⁰

Aufwendiger ist die semi-quantitative Auswertung der Perfusion, da das Myokard in allen Bildern segmentiert werden muss. Aus dem zeitlichen Verlauf der Intensität in einer einzelnen Region oder sogar in einem Pixel können Signalintensitäts-Zeit-Kurven gewonnen werden.

In der Regel wird dabei nur ein kleiner Teil des Myokards ausgewählt, um Partialvolumeneffekte mit dem Blut in den Ventrikel zu vermeiden. Sonst müssen diese Partialvolumeneffekte durch Verwendung einer Kontaminationskorrektur beseitigt werden.⁶¹ Die graphische Auftragung der gemessenen myokardialen Signalintensitäten als Funktion der Zeit führt zu einer typischen Kurve, deren Parameter, wie zum Beispiel Anstiegssteilheit, Abfallsteilheit und die Zeit vom Beginn des Anstiegs bis zum Wiedererreichen der Ursprungswerte, Rückschlüsse über den Perfusionszustand zulassen.⁶² Dabei spiegelt die Anstiegssteilheit der Signalintensitätskurven das quantitative Maß für den Blutfluss in einem betrachteten Myokardbereich wider. Das maximale Blutvolumen wird durch die maximal erreichte Höhe der Signalintensitätskurven dargestellt (Abbildung 2).

a)



b)

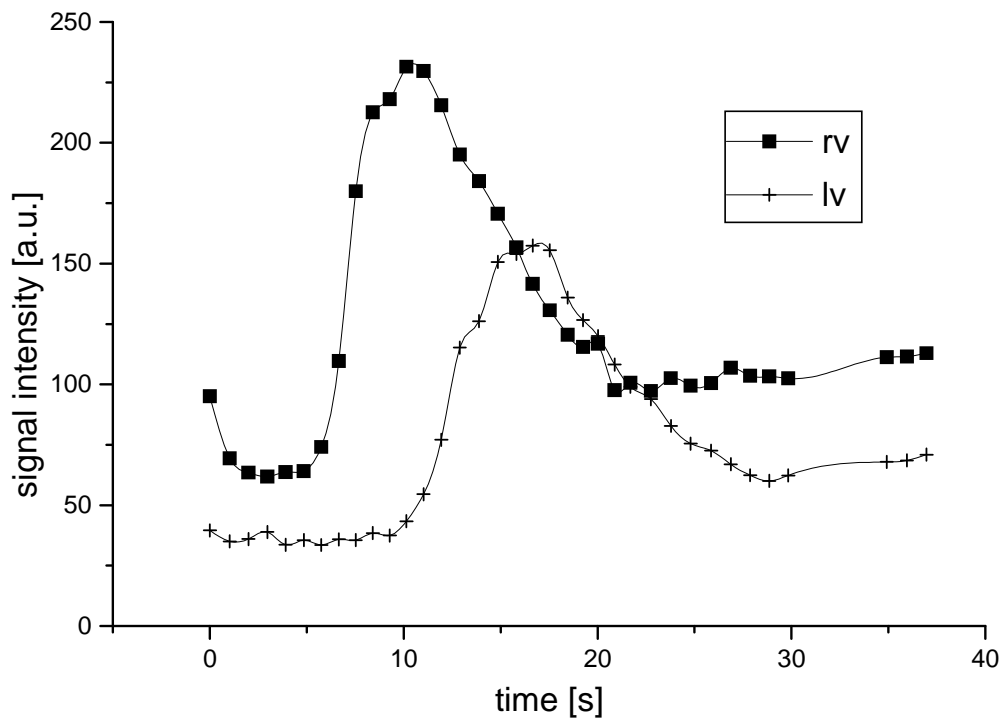


Abbildung 2: a) gemessene Signalintensitäts-Zeit-Kurve im Myokard sowie die idealisiert angepasste Kurve (Fit). Die Steilheit des Anstiegs ist ein Maß für die Perfusion

b) gemessene Signalintensitäts-Zeit-Kurve (arterielle Input-Funktion) im rechten (rv) und linken Ventrikel (lv). Aus der myokardialen und linksventrikulären Signalintensitäts-Zeit-Kurve können quantitative Werte für die Perfusion bestimmt werden.

In schlecht durchbluteten Herzsegmenten flutet das Kontrastmittel langsamer an und hat dort eine Intensitätsminderung zur Folge, die zu einem langsameren Signalanstieg und meist auch zu einem geringeren Signalmaximum führt.

Zur Bestimmung quantitativer myokardialer Perfusionswerte beim Menschen wurden verschiedene Techniken vorgeschlagen.^{63,64,65,66} Eine Voraussetzung für die

Quantifizierung der Perfusion ist die Bestimmung der arteriellen Input Funktion (AIF). Sättigungseffekte erlauben es die AIF nur für niedrig dosierte Kontrastmittelgaben zu bestimmen⁶⁷, während eine hohe Kontrastmitteldosis zu einem verbesserten Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) im Myokard führt⁶⁸. In einer tierexperimentellen Untersuchung konnten die Vorteile beider Dosierungen kombiniert werden⁶⁹. Die Präbolustechnik konnte für quantitative Perfusionmessungen an gesunden Probanden angewandt werden.⁷⁰ Die Präbolustechnik besteht aus zwei aufeinander folgenden Kontrastmittelgaben. Dabei wird die AIF durch einen ersten, niedrig dosierten Bolus bestimmt. Ein zweiter, höher dosierter Bolus erlaubt die Messung der Signaländerung im Myokard. Verglichen mit der herkömmlichen First-Pass-Methode kann mit der Präbolustechnik eine verbesserte Genauigkeit der quantitativen Ruheperfusionwerte erhalten werden.

2.6.2.4 Weitere Einsatzmöglichkeiten und Anwendungsgebiete

Ein weiteres Einsatzgebiet der modernen MRT des Herzens ist die Vitalitätsdiagnostik sowie die Infarktgrößendarstellung mit der Spätaufnahmetechnik (Late Enhancement) nach Kontrastmittelgabe.

Die nichtinvasive Darstellung der Koronargefäße mit der MR-Angiographie ist mit verschiedenen Techniken möglich. Sie kann als 2D- und 3D-Datensatz mit und ohne Kontrastmittel zur Detektion von zentralen Stenosen, eingeschränkt zur Kontrolle der Durchgängigkeit von Stents sowie zur Offenheitsbeurteilung von Bypass-Grafts durchgeführt werden.^{71,72}

Durch MR-Flussmessungen lassen sich quantitativ die Blutflussgeschwindigkeit und Flussrate in einem Gefäß ermitteln. In der MRT des Herzens können damit Flusseffekte dargestellt und das Herzzeitvolumen, eventuelle Shuntvolumina und Regurgitationsfraktionen bestimmt werden⁷³.

Die ³¹P-Spektroskopie des Herzmuskels ist ein nicht-invasives Verfahren zur in-vivo Beurteilung des Myokardmetabolismus.^{74,75,76} Mit der MRT können auch andere Kerne als der Wasserstoff untersucht werden: Die ²³Natrium-Bildgebung erlaubt die Lokalisations- und Größenbestimmung eines Myokardinfarktes.

3. Material und Methoden

3.1 Probanden

Die im Folgenden aufgeführten kernspintomographischen Studienprotokolle wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg genehmigt. Eine schriftliche Aufklärung sowie eine schriftliche Einverständniserklärung liegen von allen eingeschlossenen Probanden vor. Die Perfusionsuntersuchungen wurden unter Beachtung der üblichen MR-Kontraindikationen im Zeitraum vom 13.12.2002 bis 16.05.2003 durchgeführt. Kontraindikationen für die Magnetresonanztomographie waren Herzschrittmacher, Kardiodefibrillatoren, Insulinpumpen, Metallsplitter, Metallimplantate oder Gefäßclips, schwere Arrhythmien, instabile Angina pectoris oder Klaustrophobie.

Untersucht wurden 10 klinisch gesunde Probanden im Alter von 19 bis 32 Jahren, im durchschnittlichen Alter von $24,5 \pm 4$ Jahren. Zwei von ihnen waren Frauen, acht Männer. Ausschlusskriterium waren eine manifeste Herzerkrankung bzw. die Einnahme kardial wirksamer Medikamente. Die Untersuchungen wurden in allen Fällen komplikationslos durchgeführt, und es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf. Ausgewertet wurden aufgrund starker Bewegungsartefakte (Veratmung) der Bilder nur die Untersuchungen von 8 Probanden.

3.2 MR-Gerät und First-Pass-Perfusionsprotokoll

Alle Messungen wurden mit einem 1,5 Tesla Ganzkörper-Tomographen (Magnetom Symphony Quantum, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) und einer 12-Kanal-Körperarrayspule durchgeführt.

Die Aufnahme der einzelnen Schichten erfolgte unter prospektiver EKG-Triggerung mit Hilfe dreier Brustwandableitungen in Rückenlage, wenn möglich in expiratorischer

Atemruhelage. Dabei wurde die Aufnahme der ersten Herzschicht mit der R-Zacke gekoppelt und zwei weitere Schichten jeweils im Abstand von 192 ms aufgezeichnet.

Die First-Pass Perfusionsbilder wurden mit einer arrhythmie-insensitiven Mehrschicht-Saturation-Recovery trueFISP Sequenz⁷⁷ aufgezeichnet. Die Sequenzparameter wurden wie folgt gewählt: Wiederholungszeit (TR) 2,5 ms, Echozeit (TE) 1,1 ms, Verzögerung zwischen Sättigung und Abtastung der Mitte des k-Raumes 110 ms, Flipwinkel 50°, FOV 340 mm mit Reduktion auf 75%, Schichtdicke 8 mm, Matrix 128, Bandbreite 930 Hz/Pixel, Auflösung 2,7 mm x 3,3 mm. Die Daten wurden über 40 Herzschläge hinweg akquiriert. Drei Schichten (apikal, mittventrikulär, basal) wurden in der kurzen Herzachse im echten Zweikammerblick untersucht. Die Akquisitionszeit pro Bild betrug 192 ms.

Das Kontrastmittel Gd-DTPA (Magnevist®, Bayer Schering, Berlin, Deutschland) wurde mit Hilfe eines Hochdruckinjektors (Spectris®, Medrad, Volkach, Deutschland) mit einer Geschwindigkeit von 4 Millilitern pro Sekunde in eine Armvene injiziert, gefolgt von einem Spülbolus von 20 Millilitern Kochsalzlösung. Der Hochdruckinjektor wurde verwendet, um standardisierte Bedingungen für die Kontrastmittelinjektion zu erreichen. Unter Verwendung der Präbolustechnik wurden zwei Injektionen während konsekutiven Atemanhaltenmanövern mit weniger als einer Minute Verzögerung durchgeführt (Abbildung 3).

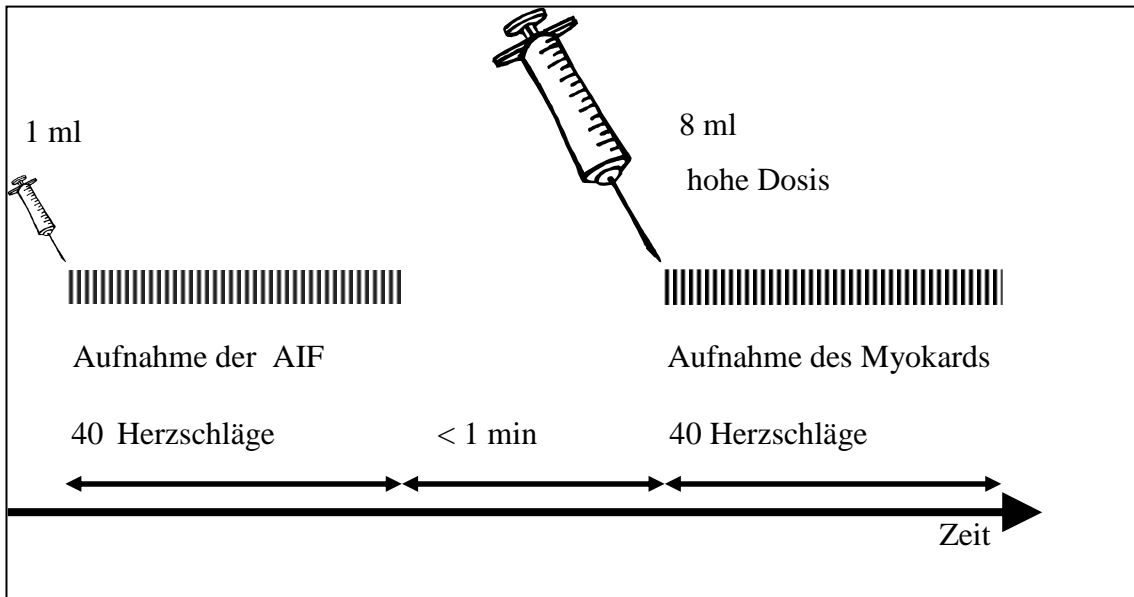


Abbildung 3: Präbolustechnik: 1ml - 8ml Gd-DTPA mit Aufnahme der arteriellen Inputfunktion (AIF) und der myokardialen Signal-Intensitäts-Zeit-Kurven

Zwei unterschiedliche Kontrastmittelgabeprotokolle wurden ausgewertet:

1. Einmalige Injektion von 3 ml.
2. Ein Präbolus von 1 ml gefolgt von einer Injektion von 8 ml (1ml/8ml).

Für drei Schichten mit je 40 Bildern betrug der Zeitaufwand einer Präbolus Untersuchung circa zwei Minuten. Die Datenakquisitionszeit pro Schicht betrug 192 ms für ein Bild. Während jedes von 40 aufeinanderfolgenden RR-Intervallen wurden alle drei Herzschichten erfasst.

3.3 Datenauswertung

3.3.1 Segmentation

Alle akquirierten Bilder wurden zur Datenauswertung auf einen Computer mit Linux Betriebssystem überspielt. Für die manuelle Segmentierung der Perfusionsbilder wurde

ein am Institut entwickeltes, IDL-gestütztes Segmentationsprogramm namens „Cardio-Perfusion“ (cper) genutzt. Zunächst erfolgte die Auswahl eines Referenzbildes, d.h. eine First-Pass Aufnahme in der kurzen Herzachse. Visuell ausgewählt wurde hierfür das Bild, welches aufgrund eines guten Kontrastes die bestmögliche Differenzierung von Myokard und Ventrikelkavum ermöglicht. Dies entspricht demjenigen Bild, welches eine Kontrastmittelanreicherung in der rechten Herzkammer zeigt und in welchem sich eine beginnende Signalveränderung im Bereich der linken Herzkammer zeigt bzw. sich noch kaum Kontrastmittel in den linken Herzmuskelanteilen befindet. Das Referenzbild stellt sozusagen die Momentaufnahme des Herzens dar, in der der Kontrastmittelbolus den rechten Ventrikel noch nicht vollständig passiert hat und dort immer noch zu einer Signalverstärkung des Blutvolumens führt. Im linken Ventrikel führt der Kontrastmittelbolus bereits zu einer Signaländerung, ist jedoch noch nicht in das Myokard eingeströmt, weshalb hier noch keine Signaländerung zu erfassen ist.

Dadurch lässt sich das Septum zwischen dem rechten und linken Ventrikel gut erkennen, da es sich gegenüber den blutgefüllten Ventrikelräumen gut abgrenzt. Anschließend wurden am Referenzbild die Konturen des linksventrikulären Myokards mit Hilfe dieses Programmes umfahren und auf die übrigen 39 Bilder dieser Schicht kopiert. Myokardiale epikardiale und endokardiale Konturpositionen wurden bei jedem einzelnen Bild korrigiert, da schon leichte Körper- und Atembewegungen während der Aufnahmen zu Änderungen der Herzlage führen. Papillarmuskelanteile, aufgrund ihrer unterschiedlichen Durchblutung, wie auch epikardiales Fett und Suszeptibilitätsartefakte werden nicht in den Segmentationsbereich des Myokards eingeschlossen. Anschließend erfolgte die automatische Unterteilung des ringförmig definierten Myokards in acht gleich große Sektoren mit 45° Abstand, welche sich an die von der American Heart Association (AHA) empfohlene Nomenklatur anlehnen⁷⁸. Die Sektoren wurden entgegen dem Uhrzeigersinn mit Nummern von eins bis acht belegt, beginnend mit Sektor eins am Septum interventriculare. Zur Bestimmung des intraventrikulären Signalanstieges nach Kontrastmittelgabe wurden zusätzlich „Regions of Interest“ (ROIs) manuell in beiden Ventrikeln positioniert (Abbildung 4). Dabei wurde besonders beachtet, dass sich keine Myokardanteile in den ROIs befanden. Diese

ROIs stellen Bereiche mit der höchsten Signalintensitätsänderung dar. Hier wurden die Arterielle Input Funktionen (AIF) für die 1ml und 3ml Untersuchungen abgeleitet.

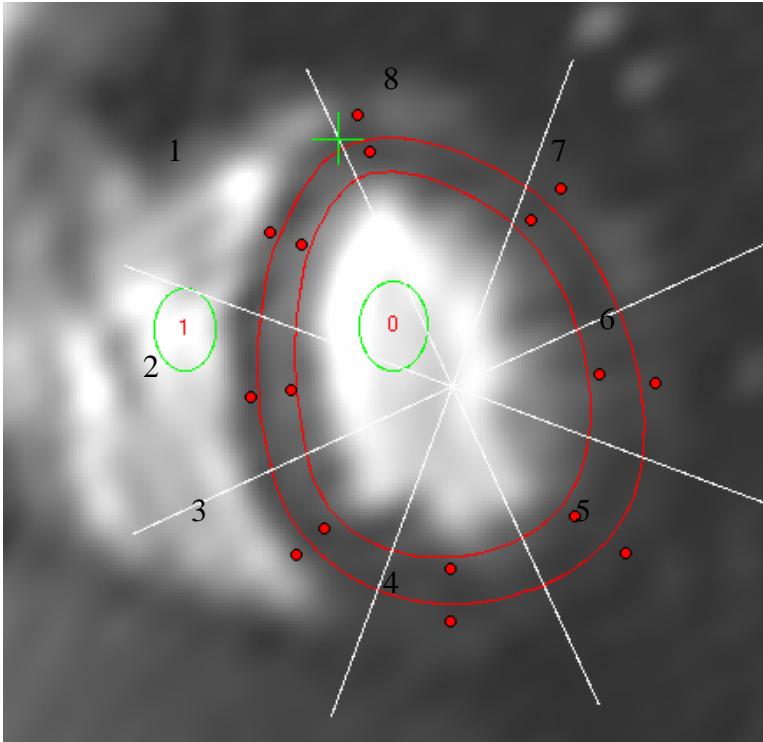


Abbildung 4: Manuelle Segmentierung der endo- und epikardialen Grenzen, Einteilung in acht Sektoren entgegen dem Uhrzeigersinn sowie Setzen der ROIs im linken und rechten Ventrikel

3.3.2 Perfusionsbestimmung

Die Datenakquisition erfolgte mit der folgenden von Kötler et al. beschriebenen Präbolus-Technik⁷⁹ zur späteren absoluten Quantifizierung der myokardialen Perfusion.

Die Sektoren wurden jeweils mit der ebenso von Kötler et al. etablierten Kontaminationskorrektur⁸⁰ ausgewertet.

Mit Hilfe des IDL-gestützten Computerprogrammes „cper2deco“ erfolgte die rechnerische und graphische Umwandlung der erhaltenen Datensätze der

Signalintensitätsunterschiede der acht Sektoren in Konzentrations-Zeit-Kurven. Um den Zeitpunkt der Aufnahme der Bilder einer Serie definieren und um den Gesamtzeitraum, in dem 40 Bilder pro Serie angefertigt wurden, festlegen zu können, wurde zunächst ein „Timing File“ erstellt. Damit konnten die Perfusionswerte in ml/sec bestimmt werden.

Nach Auswahl der Schicht erfolgte die Bestimmung des Eingabestart- und Endpunktes der Signalbasislinie. Die Basislinie stellt das entsprechende Signal vor der Kontrastmittelbolusgabe dar. Zusätzlich verabreichtes Kontrastmittel im Rahmen der Folgeuntersuchungen führt zu einer Signalintensitätszunahme der Basislinie und schließlich zu einer Sättigung. Um dies zu vermeiden, wurden mit Hilfe des Signals der Basislinie alle Kurven normalisiert, d.h. alle Messungen auf die Basislinie der ersten 1 ml Präbolus-Untersuchung bezogen.

Anschließend wurde der Eingabeendpunkt der AIF definiert, entsprechend dem Beginn der Steigung der Zeitkurven.

Die Zeitkurven wurden in Kurven der relativen Signaländerung konvertiert, um Inhomogenitäten des B1-Feldes auszugleichen. Zunächst wird das Signal der Basislinie subtrahiert und anschließend die Werte der Zeitkurve durch den Wert des Basislinien-Signals dividiert. Als B1-Korrektur der AIF wurde der Mittelwert des B1-Korrekturfaktors in den acht Myokardsektoren verwendet.

Um die AIF für die Untersuchung mit der hohen Kontrastmittelmenge zu konstruieren, wurde das Programm „create AIF“ angewandt. Die AIFs wurden von ROIs im Zentrum des linken Ventrikels ausgewählt. Für alle hochdosierten Kontrastmittelgaben (≥ 8 ml) wurden zusätzlich von den AIFs der vorangegangenen niedrigdosierten (≤ 3 ml) Serien AIFs konstruiert. Das Prinzip der Erzeugung einer neuen AIF ist in Abbildung 5 für die 1 ml/8 ml Präbolus-Technik veranschaulicht.

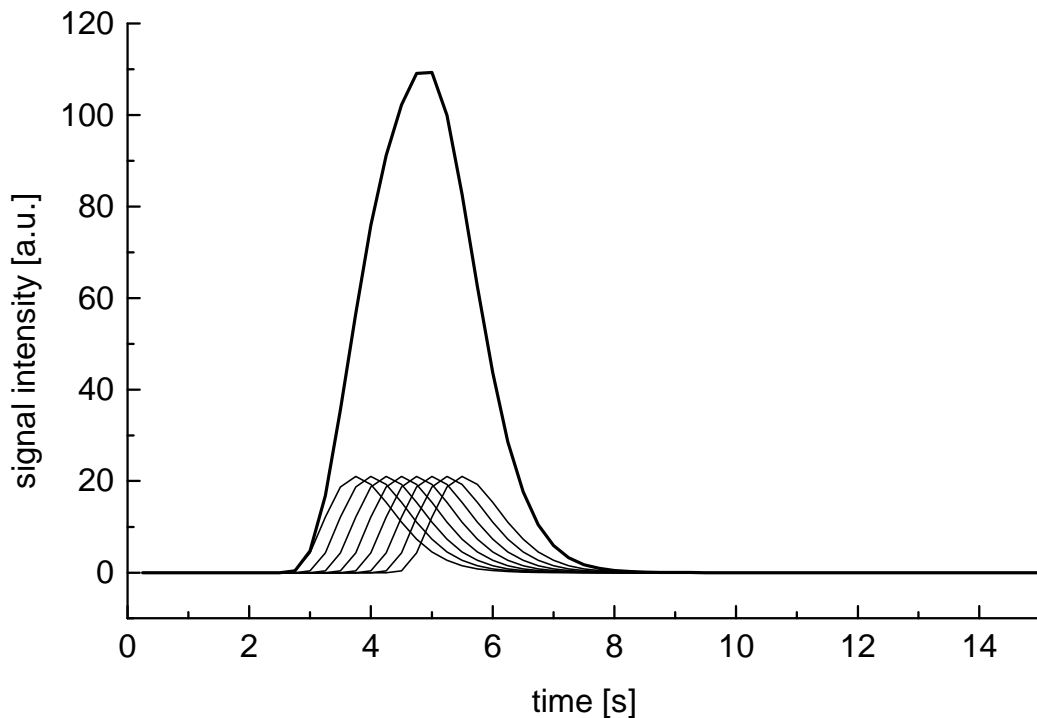


Abbildung 5: Für eine niedrigdosierte Kontrastmittelgabe kann die AIF ohne Sättigungseffekte gemessen werden. Die AIF für eine Untersuchung mit hochdosiertem Kontrastmittel kann durch die Addition einer Serie mehrerer verschobener, niedrigdosierter AIFs berechnet werden.

Die konstruierte AIF für die 8 ml Serien ist die Summe von acht AIFs der 1 ml Serie, jede verschoben über die Dauer der Injektion von 1 ml (0,25 sec für einen Fluss von 4ml/s). Der B1-Feld-Korrektur Faktor der AIF wurde als Mittelwert der acht myokardialen Sektoren in der Schicht ausgewählt.

In einem Koordinatensystem wurden die Konzentrations-Zeit-Kurven graphisch dargestellt. Die Y-Achse stellt dabei die Höhe der Signaländerung und die X-Achse die Aufnahmezeitpunkte von 1 bis 40 dar. Die acht Graphen entsprechen den Myokardsektoren. Diese gehen von der Basislinie aus und steigen monoton an. Schließlich pendeln sich diese auf einem Signalintensitätsniveau ein. Würde man die

Aufnahmen fortführen, wäre der Rückfall auf die Basislinie erkennbar (Abbildung 6). Die Pharmakokinetik von intravenös verabreichten GD-DTPA in gesunden Probanden kann mit einem Zwei-Kompartiment-Modell mit einer mittleren Verteilungszeit von $0,2 \pm 0,13$ Stunden und einer mittleren Ausscheidungshalbwertszeit von $1,6 \pm 0,13$ Stunden beschrieben werden.⁸¹

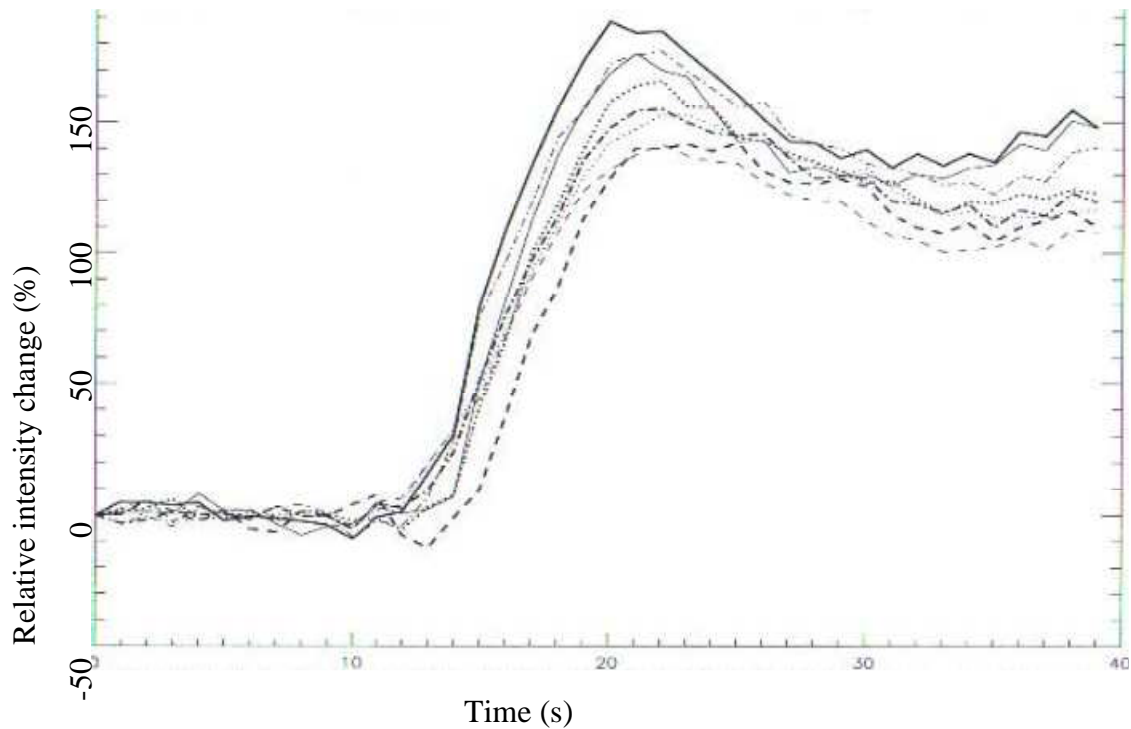


Abbildung 6: Konzentrations-Zeit-Kurven der acht Sektoren mit Basislinienkorrektur und Kontaminationskorrektur

Letztlich erfolgte durch Eingabe von „deco“ die Umwandlung der errechneten Daten in Perfusionswerte. Die relative Signaländerungskurve wurde dekonvolviert durch die AIF mit der Bedingung einer Fermifunktion als Residuum (Abbildung 7)⁸².

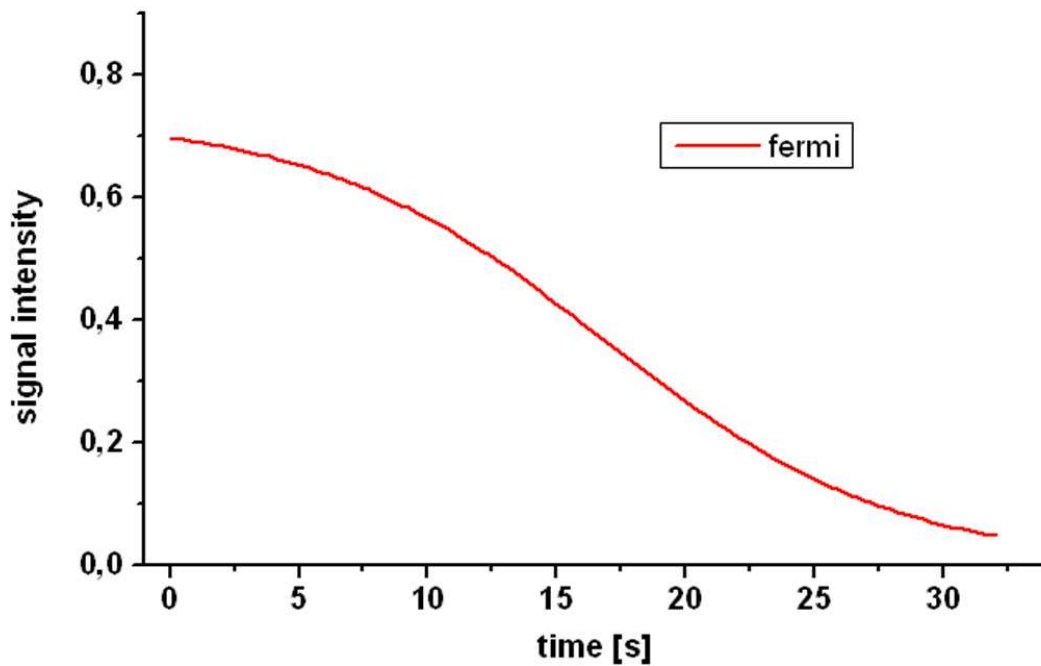


Abbildung 7: Quantifizierung der Perfusion: Entfaltung mit der AIF: Residuum = Fermi-Funktion

Perfusionswerte wurden in den acht Sektoren aller drei Schichten ausgewertet. Zusätzlich erfolgte für jede Schicht die Bestimmung des Mittelwertes der maximalen Signaländerung (S_{max}) in Einheiten des Signals vor Anfluten des ersten Kontrastmittelbolus. Mittelwerte und Standardabweichungen der Perfusion in ml/g/min und für S_{max} wurden für die verschiedenen Kontrastmittelprotokolle betrachtet.

Als Qualitätsparameter wurden das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (S/R) der Konzentrations-Zeit-Kurven und die Standardabweichung der Perfusionswerte bestimmt.

3.3.3 Statistische Analyse

Die gemessenen Werte wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Die statistische Auswertung der Messergebnisse zum Erhalt der Mittelwerte und Standardabweichung erfolgte mit Hilfe von Microsoft® Excel 2003.

Zur Evaluation des statistischen Unterschieds der bestimmten Perfusionswerte zwischen verschiedenen Auswertern und für die Bildfrequenz wurde der Wilcoxon Test für zwei unverbundene Stichproben mit der Software SPSS 14® (SPSS Inc. Microsoft Corporation) herangezogen. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Für die graphische Darstellung wurde Microcal Origin® 4.1 eingesetzt.

3.4 Einzelstudien

3.4.1 Optimierte Segmentation

3.4.1.1 Optimale Kontur

Drei Probanden wurden in Ruhe mit einer SR-SSFP-Multischicht - Perfusionsequenz auf drei Schichten in Präbolus-Technik untersucht. Dabei handelte es sich um eine Frau und zwei Männer im Alter von $27,0 \pm 4,4$ Jahren. Zur kompletten Segmentierung des Myokards wurde die subendokardiale Grenze als 0% und die subepikardiale Grenze als 100% definiert (Abbildung 8).

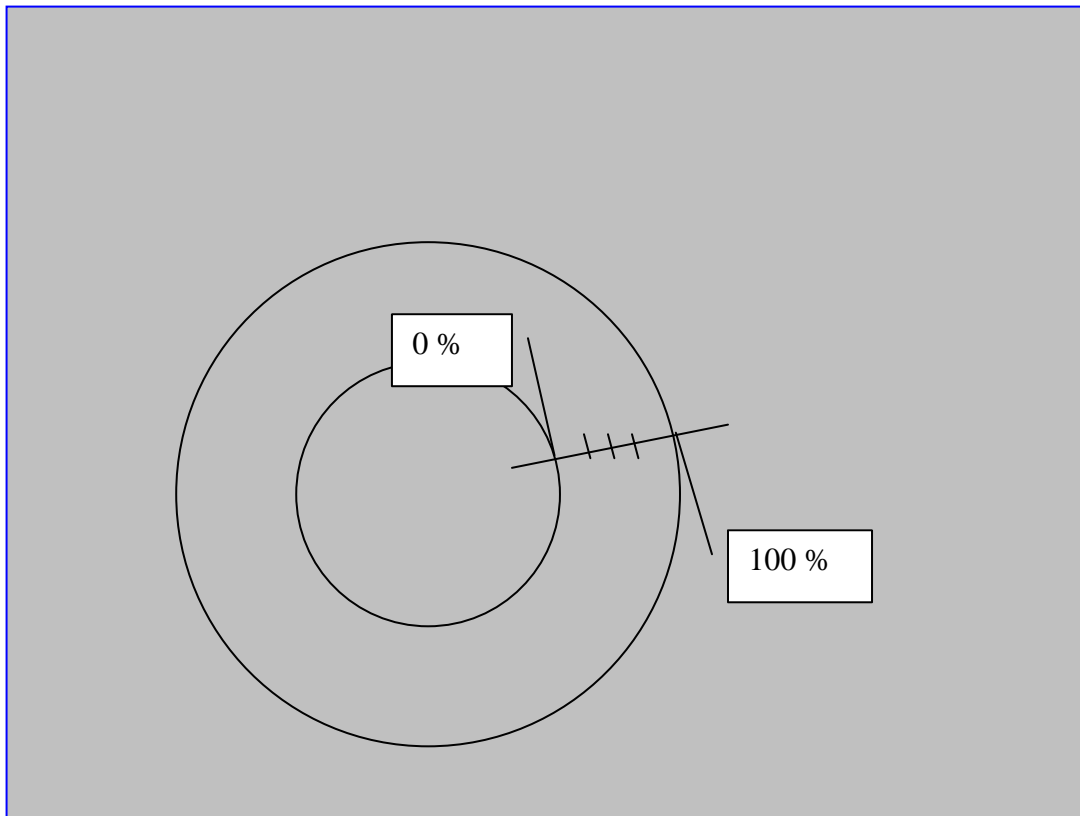


Abbildung 8: Definition der subendokardialen und der subepikardialen Grenze des Myokards

Aus dieser Basissegmentation wurden automatisch weitere Segmentationen generiert (Abbildung 9).⁸³ Dies erfolgte mit Hilfe der Funktion „ch_seg“ im IDL-Programm. Die subendokardiale Grenze wurde dabei von -50% bis +50% in Zehnerschritten und von +50% bis +70% in Fünferschritten, jeweils zur subepikardialen Grenze von 75% generiert.

Für die subepikardiale Grenze wurden von +60% bis +150% Zehnerschritte gewählt und jeweils für die erste und zweite Schicht subendokardial zu 10% und für die dritte Schicht subendokardial zu 50% generiert.

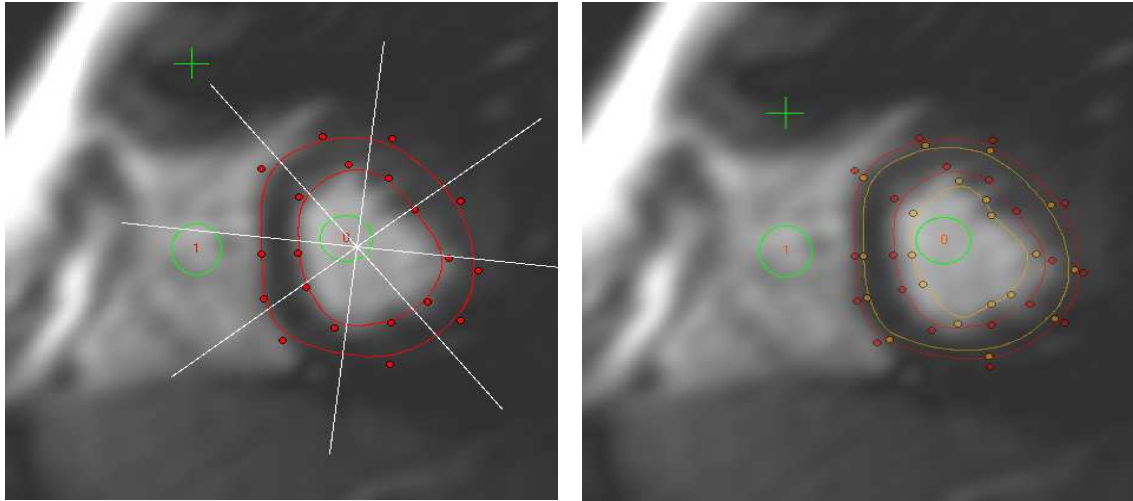


Abbildung 9: Basissegmentation „0;100“ (links) und zusätzlich Segmentation „-50;75“ (rechts)

3.4.1.2 Unterschied der subendo- zur subepikardialen Perfusion

Es wurden First-Pass Perfusionsuntersuchungen in Präbolus-Technik bei drei Probanden durchgeführt. Dabei handelte es sich um eine Frau und zwei Männer im Alter von $27,0 \pm 4,4$ Jahren.

Aufgenommen wurden drei Schichten pro Herzschlag und 40 Bilder pro Schicht. Die Bestimmung der myokardialen Konturen erfolgte auf allen Bildern manuell. Dabei wurde das gesamte Myokard mit den Konturpositionen 0_100 segmentiert (Abbildung 10).

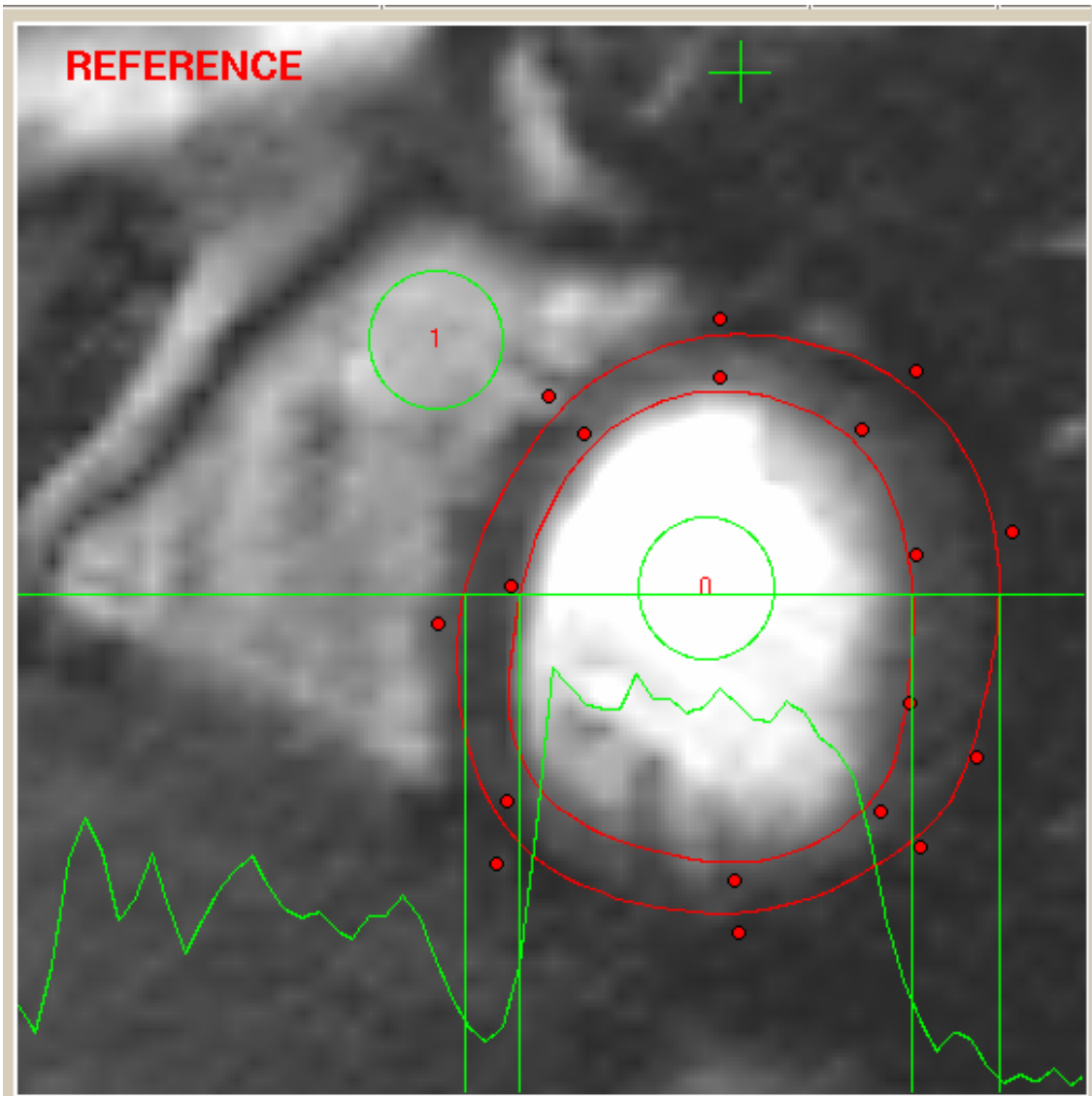


Abbildung 10: Manuelle Segmentierung des gesamten Myokards: 0_100

Anschließend konnte das Myokard automatisch in zwei Bereiche, entsprechend dem Subendokard und Subepikard geteilt, werden (Abbildung 11).

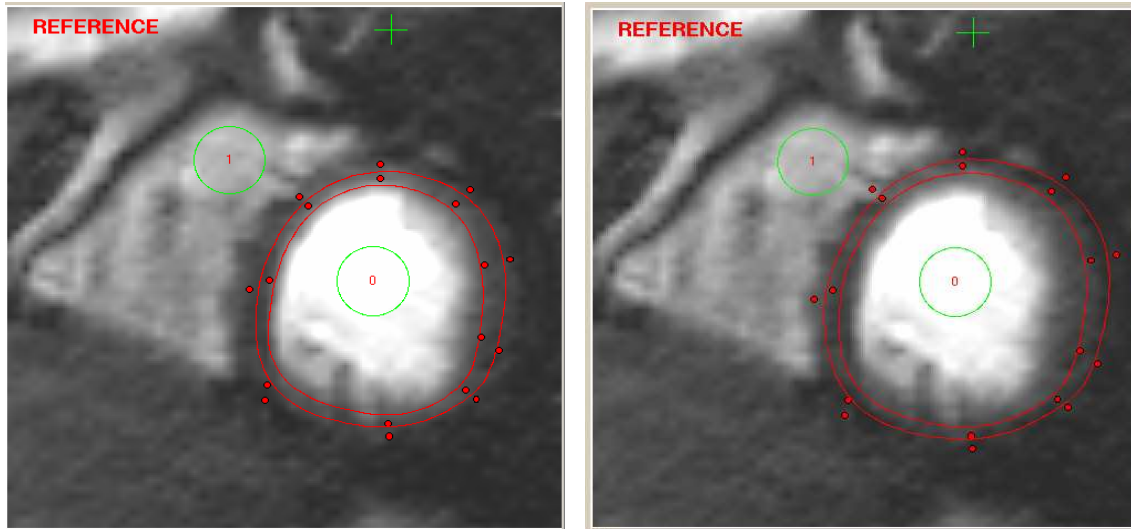


Abbildung 11: Subendokard (links) und Subepikard (rechts)

Die innere Grenze der automatischen Segmentierung des subendokardialen Bereichs wurde bei 10% festgelegt. Dazu wurden mehrere Segmentationen erzeugt. Die äußeren Grenzen wurden dabei bei 30%, 40%, 50%, 60%, 70% festgelegt.

Ebenfalls wurden mehrere Segmentationen für den subepikardialen Bereich erzeugt. Für all diese Segmentationen wurde die äußere Grenze bei 90% festgelegt. Entsprechend der Segmentierung des subendokardialen Bereiches wurden die Grenzen des subepikardialen Bereiches mit den Grenzen 30%, 40%, 50%, 60%, 70% generiert. Pro Schicht wurden jeweils acht Sektoren mit Kontaminationskorrektur ausgewertet.

3.4.2 Die Fermi- und die Exponentialfunktion als Modellfunktionen

Sechs First-Pass Perfusionsuntersuchungen (Multischicht-SR-SSFP-Perfusionssequenz, 3 x 3ml Gd-DTPA, 3 x 1ml / 8 ml Gd-DTPA in Präbolus-Technik) wurden an gesunden Probanden in Ruhe durchgeführt. Dabei handelte es sich um eine Frau und fünf Männer im Durchschnittsalter von $24,7 \pm 4,2$ Jahren. Als Modellfunktion für das Residuum diente entweder eine Fermi- oder eine Exponentialfunktion.

Die Fermifunktion wurde wie bereits beschrieben angewandt. Für die Exponentialfunktion wurde im IDL-Programm die Funktion `deco_exp` gewählt. Für beide Modellfunktionen wurden so Werte für die Perfusion bestimmt.

3.4.3 Zeitliche Auflösung

Untersucht wurde, welche Bildfrequenz für die quantitative MR-Herzperfusionsmessungen notwendig ist. Hierfür wurden drei First-Pass Perfusionsuntersuchungen mit einer Multischicht-SR-SSFP-Perfusionssequenz in Präbolus-Technik⁸⁴ bei gesunden Probanden in Ruhe durchgeführt. Dabei handelte es sich um eine Frau und zwei Männer im Durchschnittsalter von $27,0 \pm 4,4$ Jahren. Die Auswertung der Bildfrequenzen wurde mit Hilfe des Programms „perf_nte“ simuliert, indem ein Bild bei jedem Herzschlag bzw. ein Bild bei jedem 2., 3. oder 4. Herzschlag ausgewertet wurde.

3.4.4 Interobserver-Variabilität

Sechs First-Pass Perfusionsuntersuchungen (Multischicht-SR-SSFP-Perfusionssequenz, 3 x 3 ml Gd-DTPA, 3 x 1ml / 8 ml Gd-DTPA in Präbolus-Technik) wurden bei gesunden Probanden in Ruhe durchgeführt. Dabei handelte es sich um eine Frau und fünf Männer im Durchschnittsalter von $24,7 \pm 4,2$ Jahren. Die Werte für die 3 ml Gd-DTPA- bzw. 8 ml Gd-DTPA-Studien wurden mit den Werten eines zweiten Auswerters verglichen. Es bestand eine gleich gute Auswerteerfahrung sowie eine identische Vorgehensweise beider Auswerter.

4. Ergebnisse

4.1 Optimierte Segmentation

4.1.1 Optimale Kontur

Bei Segmentationsänderung der inneren Kontur von -10_75 bis 60_75 findet sich die relative Standardabweichung der Flusswerte konstant bei einem Wert von ca. 30% (Abbildung 12). Für die Segmentationsbereiche ab -10_75 bis -50_75 ist jedoch ein Anstieg der relativen Standardabweichung auf Werte bis 36% zu beobachten. Kleine Segmentationen in den Bereichen 65_75 bis 70_75 ändern dagegen die relative Standardabweichung kaum (Abbildung 12).

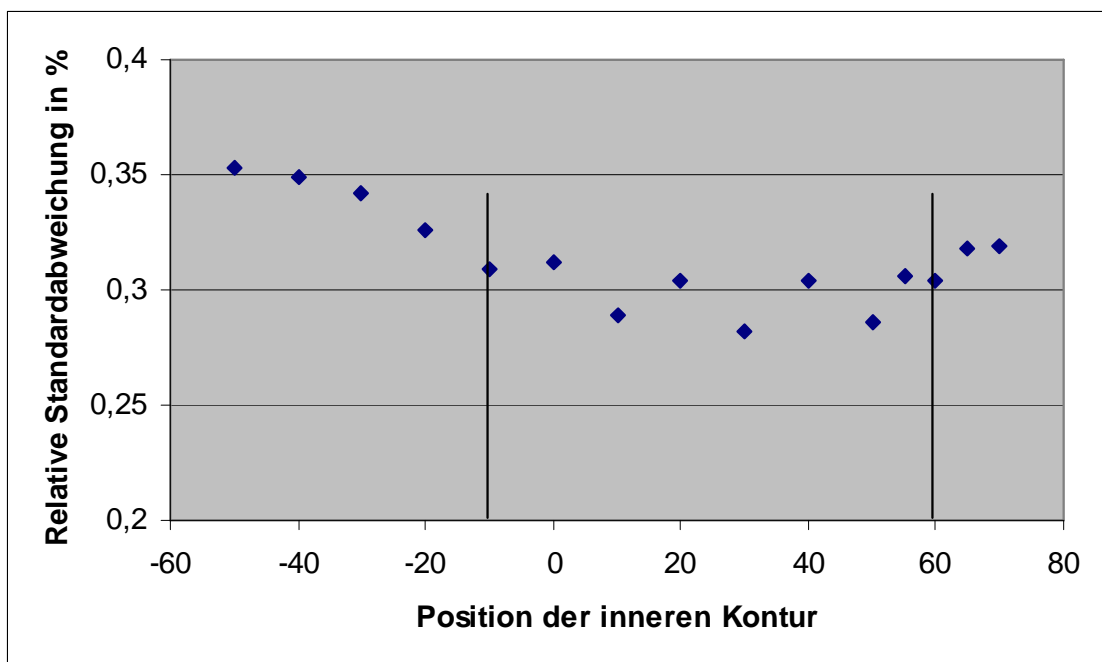


Abbildung 12: Relative Standardabweichung der Flusswerte bei Änderung der inneren Kontur

In der Auswertung der Flusswerte in Abhängigkeit von der Segmentierungsschwelle der äußeren Kontur zeigte sich eine weitgehend konstante relative Standardabweichung von 31% innerhalb des Segmentationsbereichs von 10_60 bis 10_110 (Abbildung 13).

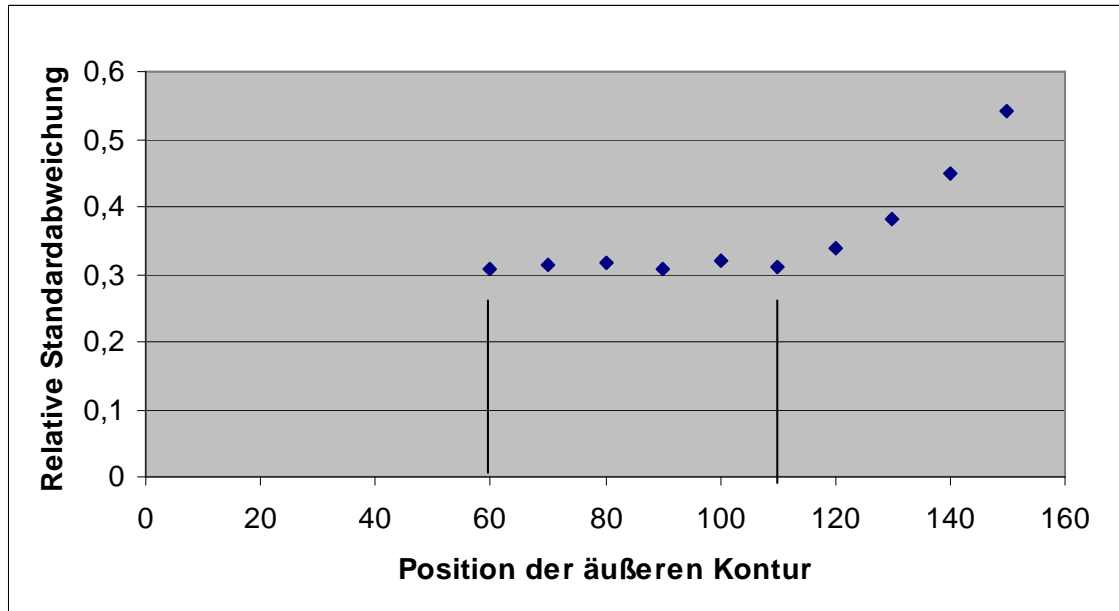


Abbildung 13: Relative Standardabweichung der Flusswerte bei Änderung der äußeren Kontur

Das höchste Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) konnte bei der Segmentation mit der subendokardialen Grenze bei 20% und der subepikardialen Grenze bei 90% festgestellt werden (Abbildung 14).

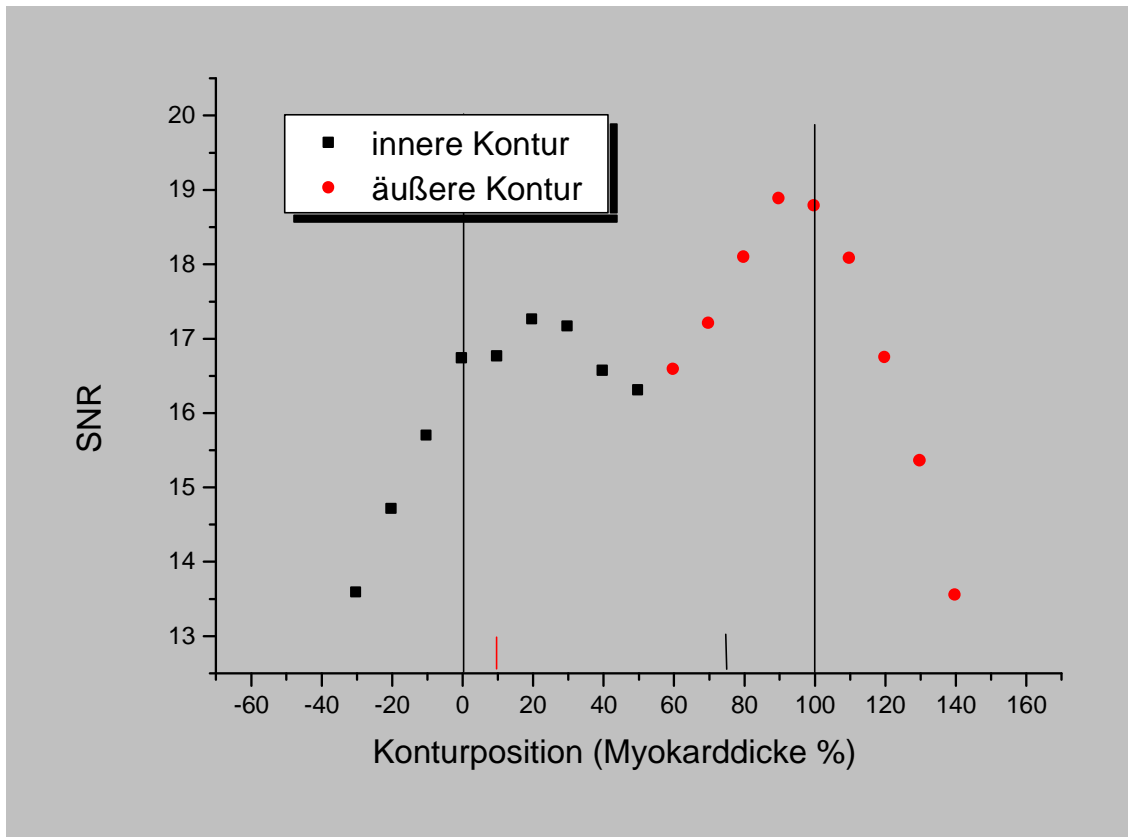


Abbildung 14: Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) als Funktion der Segmentationsgrenzen

Abbildung 15 zeigt, dass sich die kleinste Standardabweichung der Perfusionswerte für die Grenzen 10% und 110% ergab.

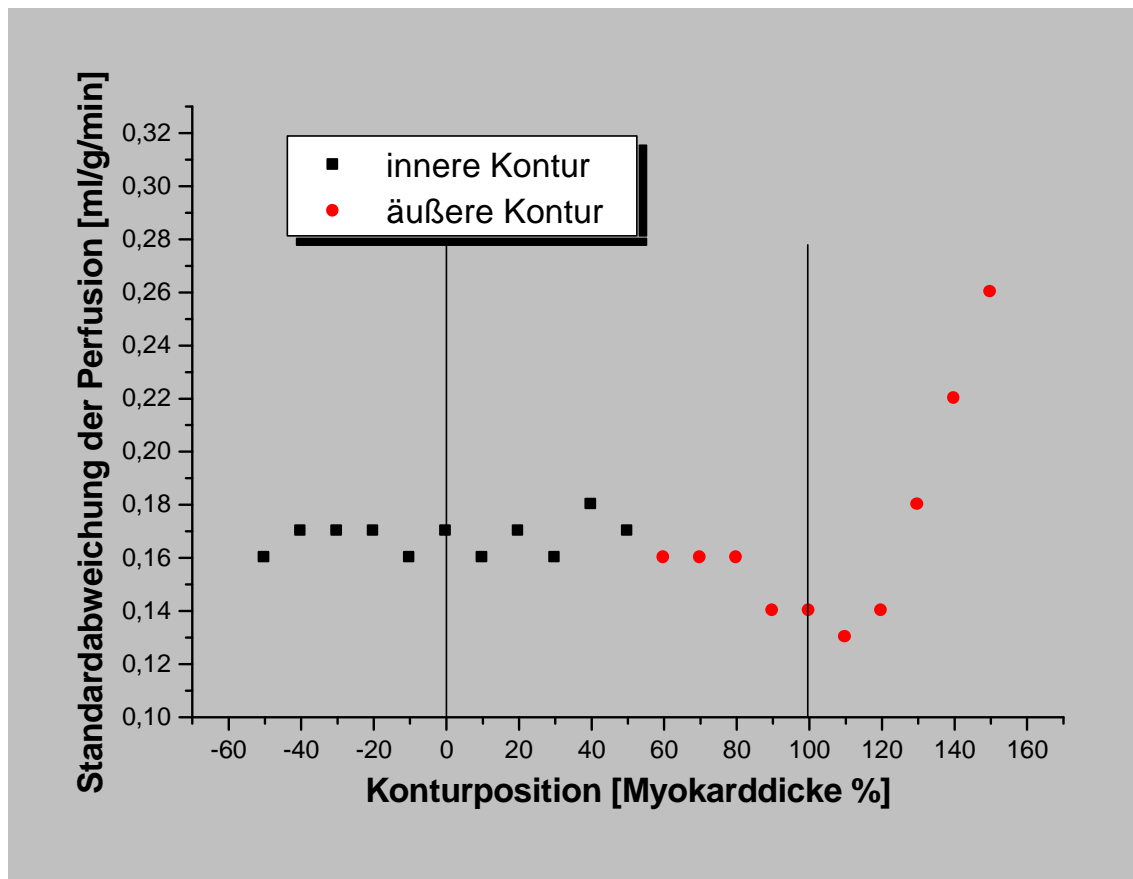


Abbildung 15: Standardabweichung der Perfusion

Abbildung 16 zeigt, wie viel Prozent die Kontamination in Abhängigkeit von den Konturpositionen durchschnittlich beträgt. Je größer das Myokard segmentiert wird, desto mehr Kontamination ist vorhanden. Wird eine Konturposition von 0-100% des Myokards gewählt, lässt sich hierdurch zwar die Kontamination durch Blut gegenüber größeren Bereichen minimieren, sie liegt dann jedoch immer noch bei 1-4% (Abbildung 16).

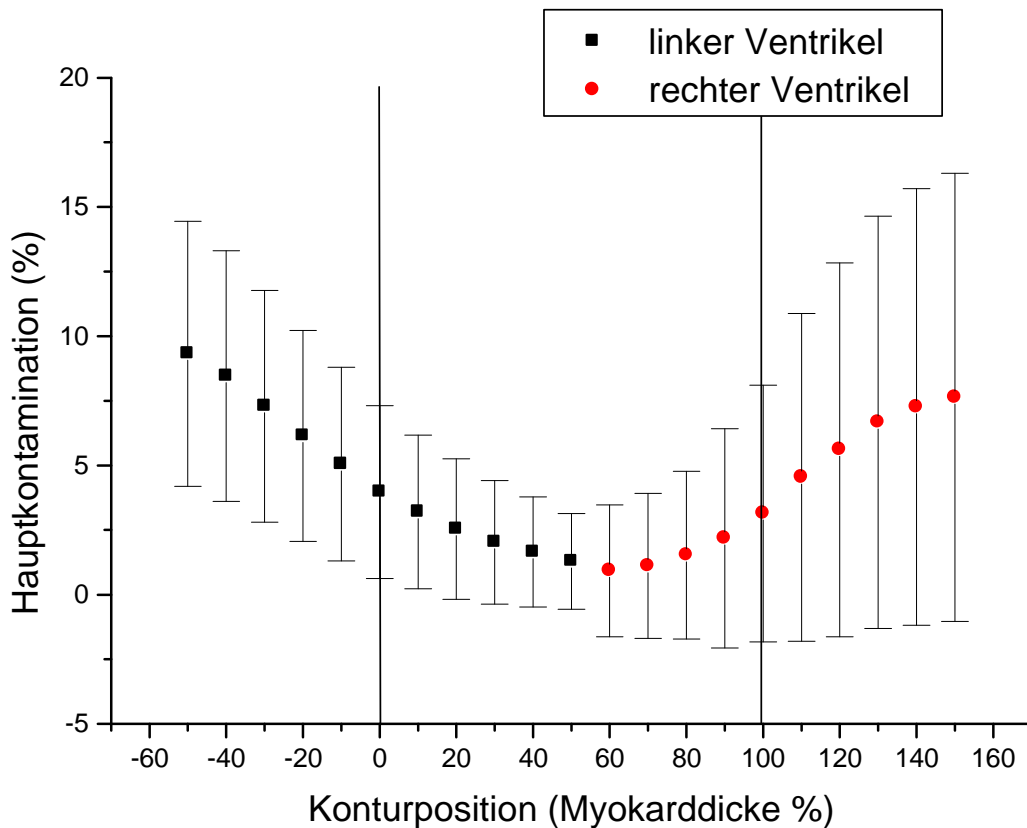


Abbildung 16: Kontamination in Abhängigkeit von der Konturposition

4.1.2 Unterschied der subendo- zur subepikardialen Perfusion

Bei der Untersuchung des Verhältnisses von subendo- zu subepikardialer Perfusion an gesunden Probanden konnte eine höhere Perfusion des subendokardialen Myokards aufgezeigt werden.

Die Konzentrations-Zeit-Kurven von subendokardialer und subepikardialer Perfusion in Abbildung 17 zeigen einen geringen Unterschied bezüglich der Signaländerung. Dennoch ist ein steilerer Anstieg der subendokardialen Perfusion erkennbar.

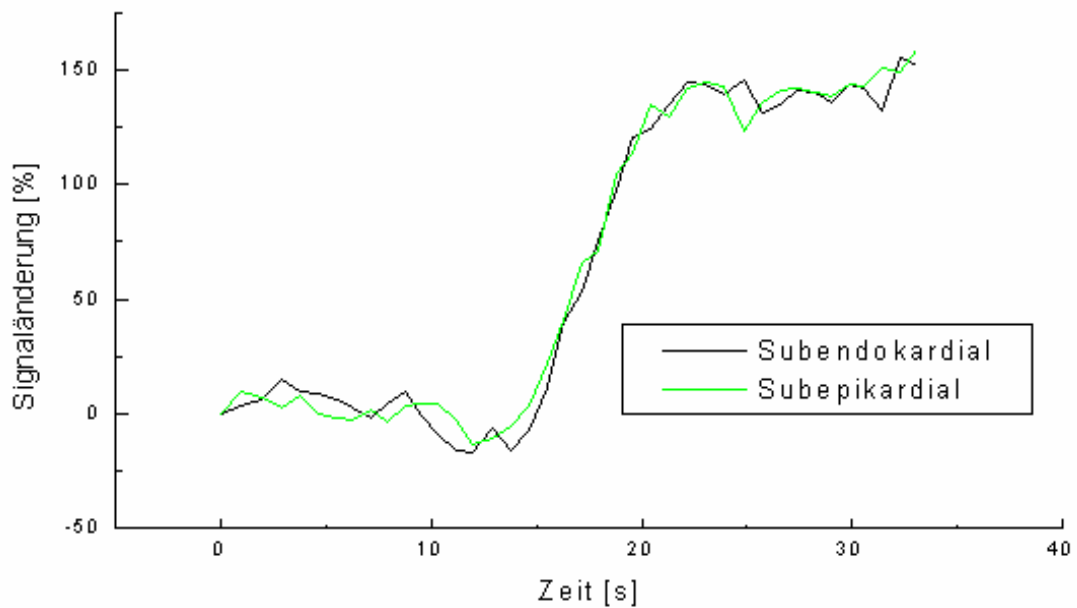


Abbildung 17: Konzentrations-Zeit-Kurven

Von endokardialer zu epikardialer Perfusion ergab sich bei der Standardsequenz ein mittleres Verhältnis von $1,19 \pm 0,31$.

Abbildung 18 zeigt ein Histogramm, also die graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung des subendo- zur subepikardialen Perfusionsverhältnisses. Diese Darstellung erlaubt zusätzlich zum Mittelwert und der Standardabweichung den tatsächlichen Verlauf der Häufigkeitsverteilung.

Bei der Standardsequenz war in 28% der Sektoren das Verhältnis kleiner als eins und in 72% größer als eins.

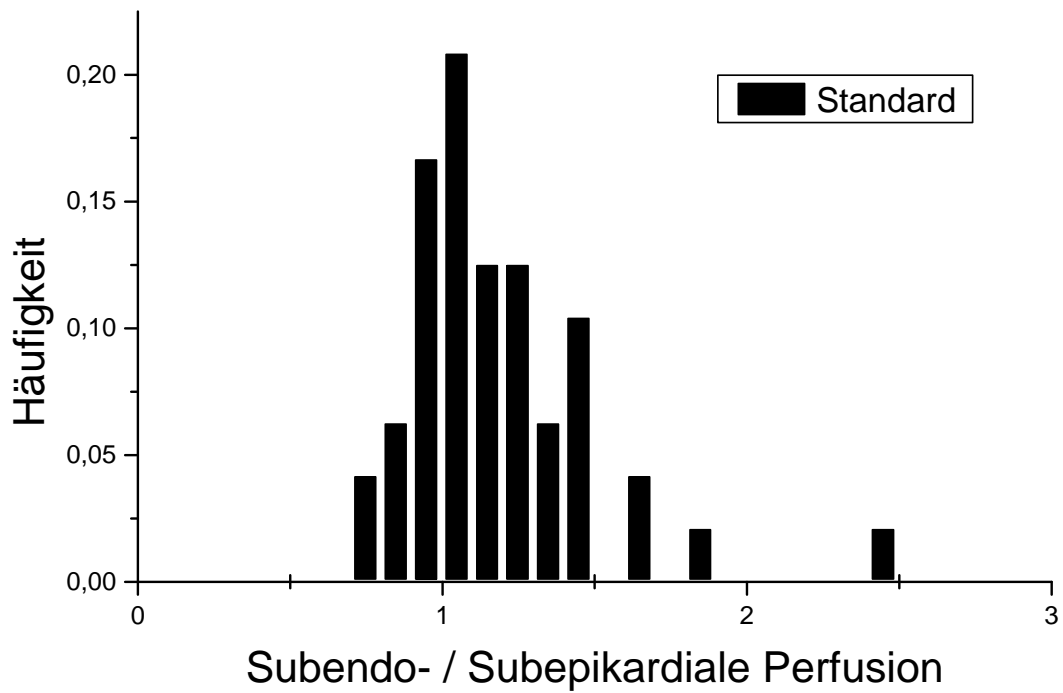


Abbildung 18: Histogramm des Verhältnisses von subendo- zu subepikardialer Perfusion

4.2 Modellfunktionen im Vergleich

Bei der Auswertung der Ergebnisse mit der Exponentialfunktion wurde ein deutlich höherer Perfusionswert bestimmt als bei Verwendung der Fermifunktion (0,88 ml/g/min bzw. 0,72 ml/g/min) bei vergleichbarer relativer Standardabweichung.

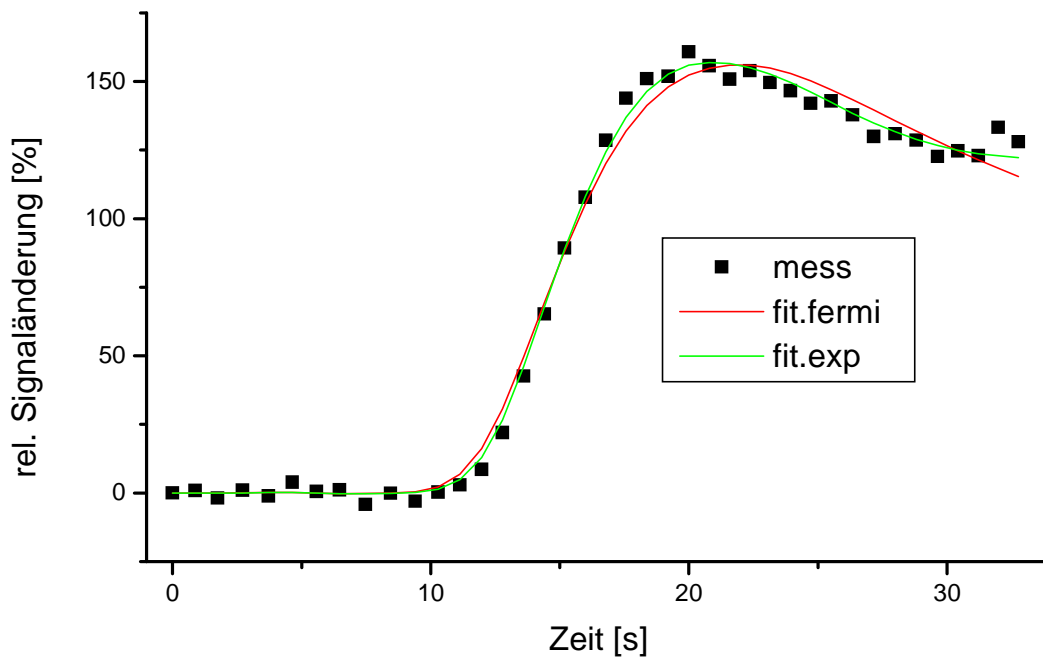


Abbildung 19: Gemessene Kurve der relativen Signaländerung (schwarz) im Myokard und die Fitfunktionen der Modellfunktionen gefaltet mit der AIF.

Abbildung 19 zeigt die Messpunkte der relativen Signaländerungen eines Myokardsektors und die angepassten Funktionen (Fit-Funktionen) für die Auswertung mit der Fermifunktion und der Exponentialfunktion. Der Fit mit der Fermifunktion beginnt eher und insgesamt etwas flacher. Optisch fitten beide sehr gut, der grüne Fit der Exponentialfunktion geringfügig besser.

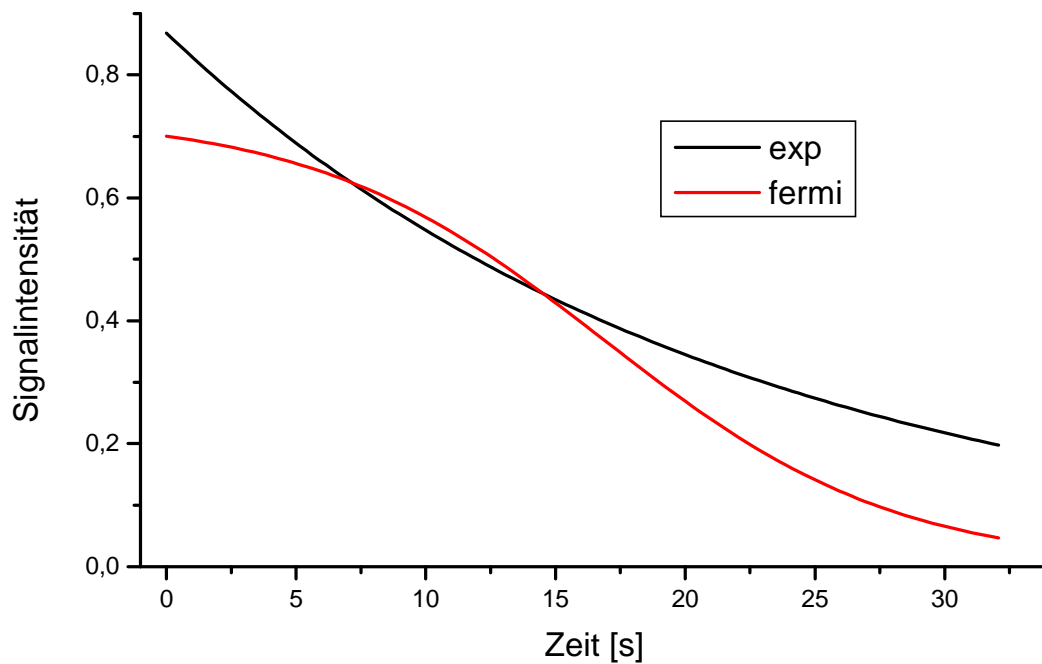


Abbildung 20: Modellfunktionen für die Messwerte aus Abbildung 19

Abbildung 20 zeigt die Modellfunktionen für die oben genannten Messwerte. Der niedrigere Fluss (Wert des ersten Punktes) bei der Fermifunktion wird durch den zunächst geringeren Abfall bedingt.

In Abbildung 21 sind die Mittelwerte und die Differenzen beider Perfusionswerte dargestellt. Je höher die Mittelwerte der Flüsse sind, desto größer wird die Differenz der Perfusionswerte zwischen Fermi- und Exponentialfunktion.

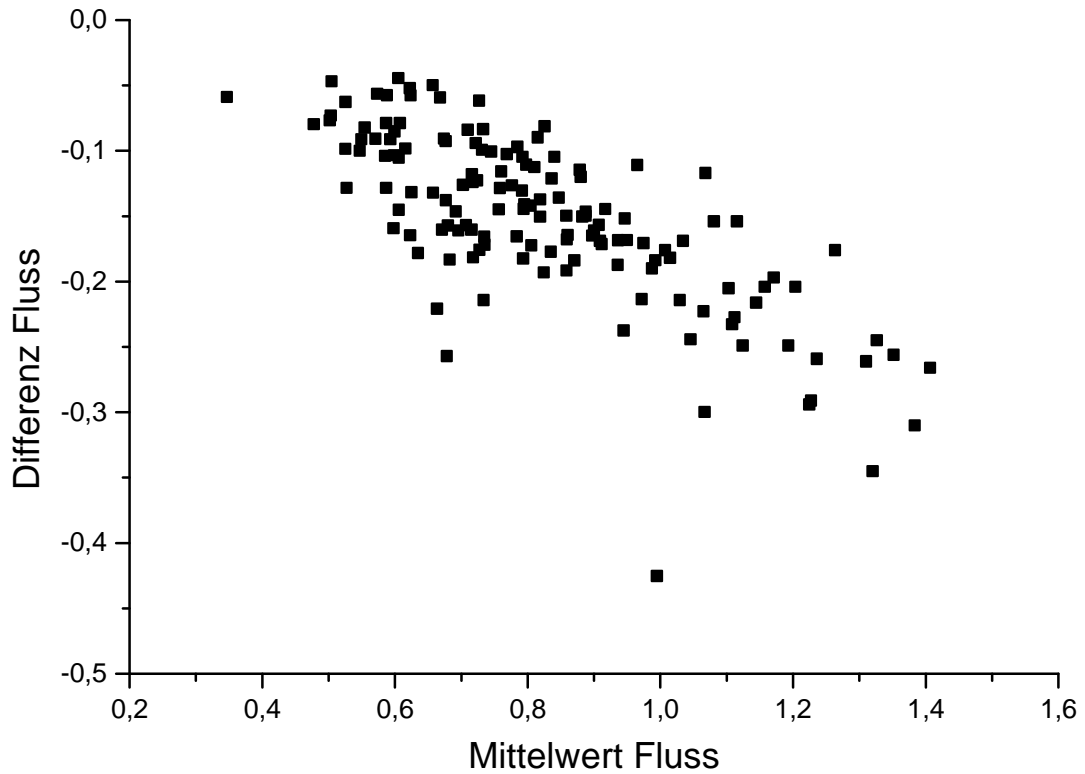


Abbildung 21: Mittelwerte und Differenzen der Perfusionswerte der Fermi- und Exponentialfunktion

Abbildung 22 zeigt die Perfusionswerte bei Auswertung mit der Fermifunktion gegen die Perfusionsbestimmung mit der Exponentialfunktion. Die rote Linie entspricht der Fitfunktion, die schwarze Linie der Winkelhalbierenden. Die Perfusionswerte der beiden Auswertungen zeigten einen linearen Zusammenhang: $F_{\text{fermi}} = (0,04+0,01) + (0,79+0,01) * F_{\text{exp}}$ mit einer Korrelation von $R = 0,98$ (Abbildung 22).

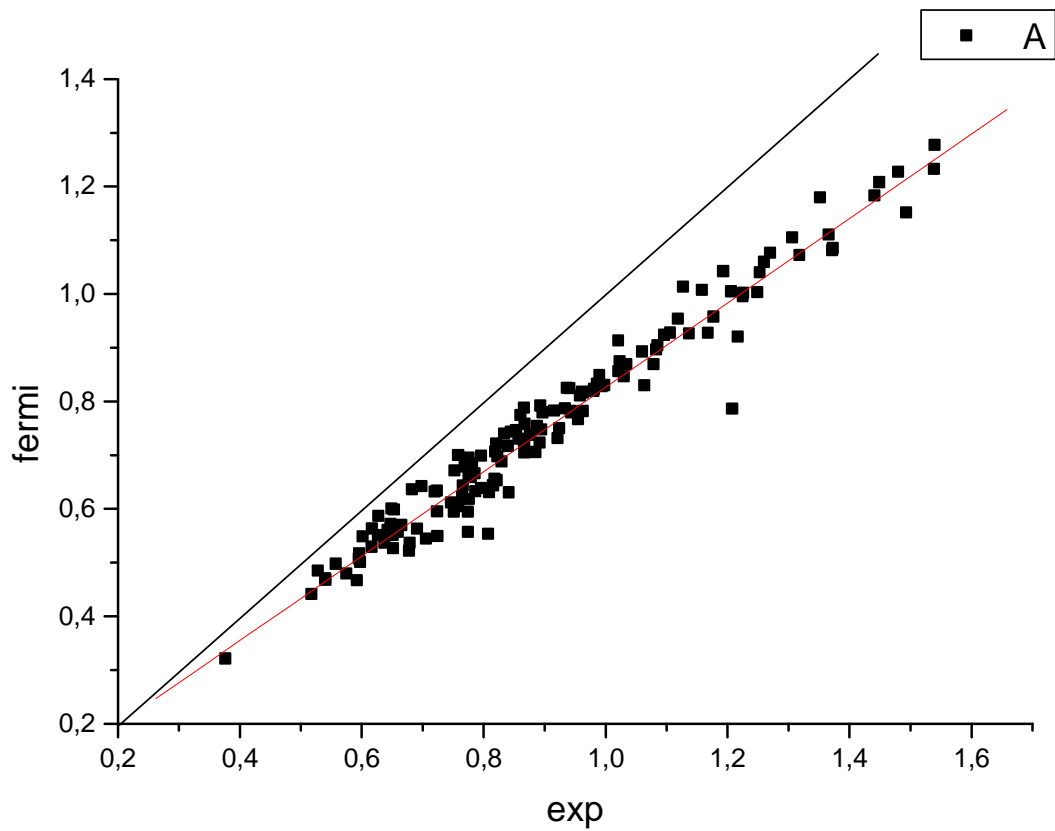


Abbildung 22: Fermifunktion gegen Exponentialfunktion

Da ein linearer Zusammenhang zwischen der Fermi- und der Exponentialfunktion besteht, ist es möglich, die Exponentialfunktion in die Fermifunktion umzurechnen. Abbildung 23 zeigt den Vergleich der umgerechneten Exponentialfunktion mit der gefitteten Fermifunktion in einem Bland-Altman Plot.

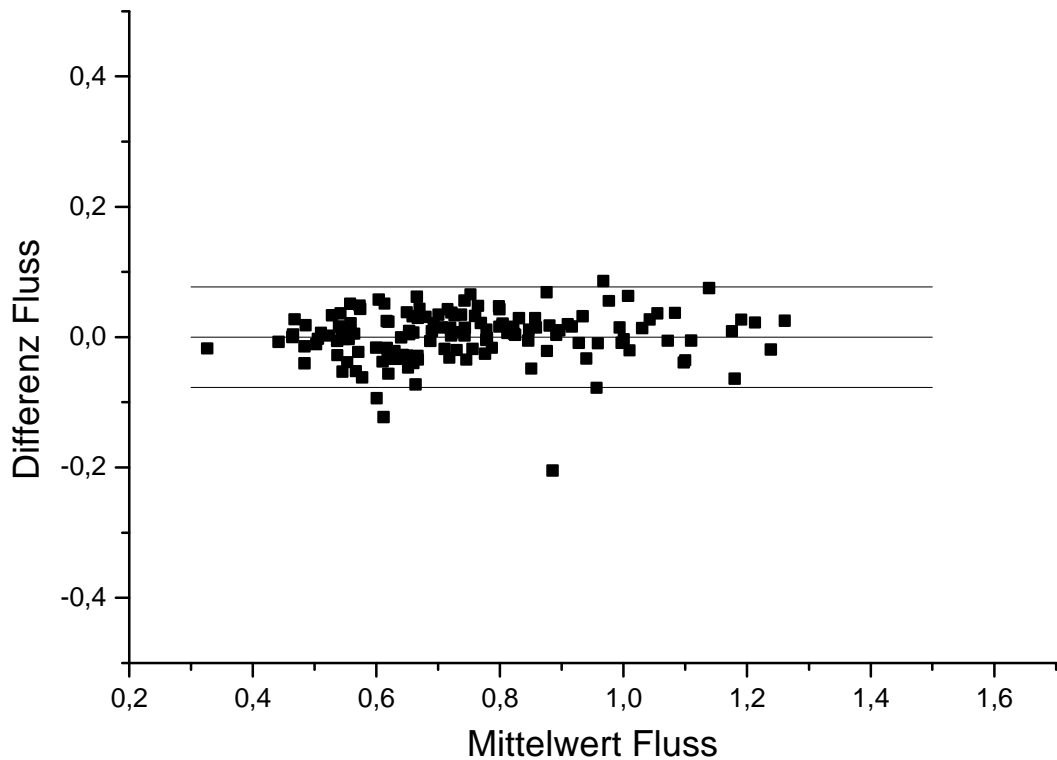


Abbildung 23: Vergleich der umgerechneten Fermifunktion mit der ursprünglichen Fermifunktion

Wenn der lineare Zusammenhang herausgerechnet wird, entsteht ein 95 % Konfidenzintervall von 0,08 bis -0,08.

4.3 Zeitliche Auflösung

Es wurde untersucht, in wie weit es sich auf die Aussagekraft der Perfusionsbestimmung auswirkt, wenn nicht die Daten aller Herzschläge untersucht werden, sondern nur die jedes n-ten Herzschlages. Dazu wurden zunächst die Daten jedes zweiten, anschließend jedes dritten und letztlich nur jedes vierten Herzschlages ausgewertet. In einer weiteren Auswertung wurden die jeweils um einen Herzschlag

verschobenen Daten berücksichtigt, d.h. wenn nur jeder zweite Herzschlag verwendet wird, können die ungeraden (Auswertung 1) oder geraden Punkte (Auswertung 2) verwendet werden. Entsprechend können bei den Auswertungen, die nur jeden dritten und vierten Herzschlag verwenden, drei bzw. vier verschiedene Auswertungen durchgeführt werden.

Bei der statistischen Auswertung nach Wilcoxon zeigte sich ein p-Wert zur Standardauswertung von 0,000-0,003 bei allen n-ten Auswertungen. Damit besteht ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Standardauswertung und den Ergebnissen der n-ten Auswertungen.

Verglichen mit dem Fluss der Standardauswertung, der im Mittelwert bei 0,70 ml/min/g liegt, unterscheiden sich die Ergebnisse der verschiedenen Auswertungen nur um 0,01-0,03 ml/min/g.

Tabelle 1 zeigt den Unterschied der Differenzen zur Standardauswertung im Mittelwert von 0,01 bis 0,03 [ml/min/g]. Die Perfusionsuntersuchungen wurden dabei mit der Hälfte oder weniger Punkten durchgeführt. Sie unterscheiden sich jeweils im zeitlichen Abstand in Herzschlägen zwischen zwei Aufnahmen derselben Schicht und dem Startpunkt der erzeugten Daten (Tabelle 1).

	jeder zweite Punkt Auswertung 1	jeder zweite Punkt Auswertung 2	jeder dritte Punkt Auswertung 1	jeder dritte Punkt Auswertung 2	jeder dritte Punkt Auswertung 3	jeder vierte Punkt Auswertung 1	jeder vierte Punkt Auswertung 2	jeder vierte Punkt Auswertung 3	jeder vierte Punkt Auswertung 4
Mittelwert der Differenzen [ml/min/g]	0,016	0,018	0,024	0,021	0,026	0,015	0,011	0,018	0,025
Standardabweichung [ml/min/g]	0,024	0,020	0,020	0,026	0,019	0,029	0,029	0,025	0,026
Median [ml/min/g]	0,013	0,012	0,025	0,024	0,026	0,011	0,010	0,013	0,027

Tabelle 1: Perfusionswerte der Differenzen

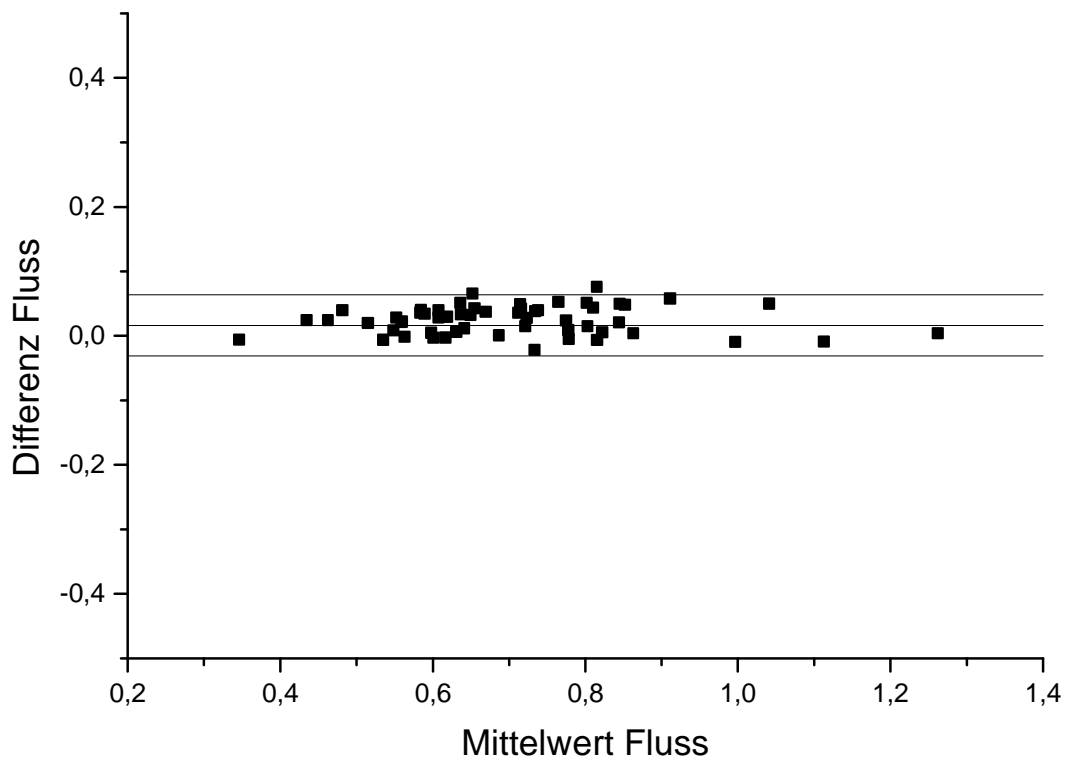


Abbildung 24: Bland-Altman Diagramm der Auswertung am Beispiel der Hälfte der Messungen, wobei jeweils die ungeraden Punkte ausgewählt wurden

Die Mittelwerte und Standardabweichungen waren bei allen Auswertungen ähnlich. Die Mittelwerte lagen zwischen 0,011 - 0,026 ml/min/g, die Standardabweichungen ergaben sich zwischen 0,019 - 0,029 ml/min/g (Abbildung 24).

4.4 Interobserver-Variabilität

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, fanden sich bei Bestimmung der Perfusionswerte durch zwei Auswerter vergleichbare Mittelwerte und Standardabweichung (0,756 ml/g/min \pm 0,198 ml/g/min bzw. 0,745 \pm 0,196 ml/g/min). Der Wilcoxon-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p= 0,167$). Auch die Mediane unterschieden sich kaum (0,719 bzw. 0,694).

	Untersucher 1	Untersucher 2
Mittelwert (ml/g/min)	0,756	0,745
Standardabweichung(ml/g/min)	0,197	0,195
Median (ml/g/min)	0,717	0,693

Tabelle 2: Interobserver-Variabilität: Durch zwei Untersucher für die Perfusion bestimmte Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane

Im Bland-Altman-Diagramm fand sich keine Tendenz zu einer systematischen Über- oder Unterschätzung der Perfusion durch einen der beiden Auswerter (Abbildung 25).

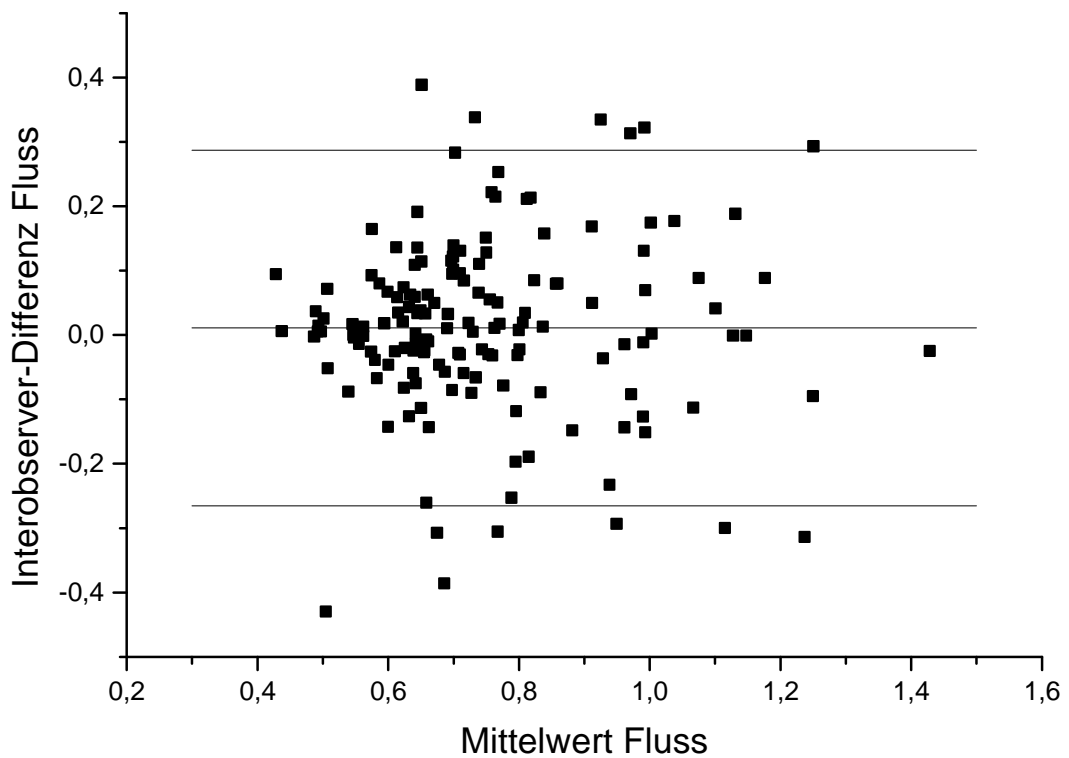


Abbildung 25: Bland-Altman Diagramm der Interobserver-Variabilität in Abhängigkeit von den Flusswerten

5. Diskussion

5.1 Kritik der Methode

Für die quantitative Bestimmung der Myokardperfusion wurde die Präbolus-Technik sowie eine Multislice-Saturation-Recovery TrueFISP-Sequenz bei herzgesunden Probanden eingesetzt.

In einer Studie von Schreiber et al. (2001) konnte gezeigt werden, dass mit einer Saturation-Recovery TrueFISP-Pulssequenz im Gegensatz zu den bisher verwendeten gespoilten Gradientensequenzen ein besseres Signal-zu-Rausch Verhältnis erreicht werden kann⁸⁵. Dies liegt daran, dass bei der TrueFisp Sequenz die Transversalmagnetisierung nach dem Auslesen refokussiert wird und sofort wieder für weitere Anregungen zur Verfügung steht.

Die Präbolus-Technik erlaubt die Verwendung höherer Kontrastmitteldosen für quantitative Perfusionsmessungen. Canet et al. (1995) beschrieben bereits die Ermittlung der AIF durch niedrige Kontrastmitteldosen. Sie ermittelten für niedrig dosierte Konzentrationen eines Gd-Chelates entsprechend dem Kontrastmittelvolumen von 1,5 ml die AIF, ohne dass Sättigungseffekte zu erkennen waren⁸⁶. In der vorliegenden Studie und in den Untersuchungen von Köstler (2004) konnte das Präbolus-Volumen auf 1 ml reduziert werden.

Durch die Kombination mit einem nachfolgenden höheren Bolus konnte eine Verbesserung des Signal-zu-Rausch Verhältnisses und eine deutliche Verbesserung der visuellen Auswertung bei gleichzeitigem Vermeiden von Sättigungseffekten festgestellt werden⁸⁷. Man erhält eine größere Signalzunahme für die Konzentrationszeit-Kurven, und die Standardabweichung der erhaltenen Perfusionswerte wird reduziert. Erstmals konnten mit dieser Technik von Köstler et al. (2004) quantitative Perfusionswerte für eine Mehrschicht MR-Technik bestimmt werden⁸⁸. Die Eignung der Präbolus-Technik für die Mehrschichttechnik, die Quantifizierung der Perfusion und der verbesserte SNR sind eine wichtige Voraussetzung für klinische Akzeptanz. Eine weitere Ausdehnung

auf das gesamte menschliche Herz ist durch die Kombination der Präbolus-Technik mit partiellen parallelen Perfusionstechniken möglich.⁸⁹

Gegenwärtig ist die Kontamination aus den Ventrikeln in First-Pass-Perfusionsuntersuchungen am Menschen nicht zu vermeiden. Diese Arbeit nutzte die Vorteile der von Köstler et al. (2004) an Probanden getesteten Korrektur der Partialvolumeneffekte für alle myokardialen Signalintensitäts-Zeit-Kurven der Präbolus-Technik für quantitative First-Pass Untersuchungen. Dadurch lassen sich genauere Perfusionsergebnisse erhalten.⁹⁰

Dem Problem der Thoraxexkursionen wurde durch die Atemanhaltetechnik begegnet, die es erfordert, ca. 30 Sekunden den Atem anzuhalten. Für gesunde Probanden wie bei dieser Studie stellt dies kein Problem dar. Bei herzkranken Patienten kann ein solcher Atemstopp eine ganz erhebliche Anstrengung bedeuten. Diese Technik kann zwar bei herzkranken Patienten angewendet werden, der Aufwand bei der Auswertung durch manuelle Segmentation ist allerdings höher, da nicht so lange die Luft angehalten werden kann. Für die klinische Anwendung bei herzkranken Patienten wäre eine automatische Segmentation hilfreich.

Des Weiteren wäre die Beurteilung der Perfusion des gesamten Herzens wünschenswert. Bislang konnten nur drei bis vier Schichtbilder von der Herzdurchblutung beim Menschen aufgenommen werden. Mit der in Würzburg entwickelten Auto-SENSE-Technik, einem parallelen MR-Bildgebungsverfahren, gelingt es, die Durchblutung des ganzen Herzens aufzuzeichnen.

MR-Herzperfusionsuntersuchungen liefern bereits heute die gewünschten Informationen. Die klinische Anwendung wird durch die Auswertesoftware limitiert.

Die gemessenen Daten wurden, wie auch bei anderen Arbeitsgruppen, manuell segmentiert^{91,92}. Damit können Fehler, die bei computergestützter automatischer Segmentation entstehen, vermieden werden. Das praktische Problem im klinischen Alltag ist der enorme zeitliche Aufwand und eine mögliche interindividuelle Schwankung, die mit einer derartigen Segmentierung verbunden ist. Erst automatische

Algorithmen zur Detektion des Myokards werden die Auswertezeiten deutlich verkürzen. Hierfür bestehen bereits einige Ansätze, die jedoch noch in der breiten Anwendung evaluiert werden müssen. Seit kurzem steht hierfür eine Software der Firma Siemens Medical Solutions zur Verfügung, deren klinische Einsatzfähigkeit sich noch zeigen muss.

Die Auswertung der Perfusionsstudien erfolgte mit in ROIs gemittelten Signalintensitäten. Die Positionierung solcher ROIs ist zeitaufwendig und vor allem an der Grenzfläche zu rechtem und linken Ventrikel problematisch. Dadurch kann es zu Fehlern bei der Mittelwertbildung durch Einschluß von Pixeln aus dem „blood pool“ kommen.

Die Verwendung von Korrekturen für Empfindlichkeitsunterschiede der Oberflächenspule und Kontaminationen aus den Ventrikeln muss in den Auswerteprogrammen verfügbar sein, um stabil die Perfusion bestimmen zu können. Die Quantifizierung der Perfusionsergebnisse, wie sie heute bereits möglich ist, soll in Zukunft den Vergleich von MR-Perfusionsmessungen mit anderen Modalitäten erleichtern. Zur größeren klinischen Akzeptanz der Methode müssen die Ergebnisse in anschaulicher Form wie z.B. in Form des Bull's Eye Plot, dargestellt werden können.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Optimierte Segmentierung

5.2.1.1 Optimale Kontur

Bei quantitativen First-Pass Perfusionsuntersuchungen des Herzens ist eine Segmentierung des Myokards notwendig. Um Partialvolumeneffekte mit dem Blut in den Ventrikeln zu vermeiden, wird dabei meist nur ein kleiner Teil des Myokards

ausgewählt. Durch Verwendung einer Kontaminationskorrektur werden die Fehler der Partialvolumeneffekte beseitigt. Ziel war es, eine optimierte Segmentationsstrategie für eine Auswertung mit Kontaminationskorrektur zu bestimmen.

Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz einer Kontaminationskorrektur bei der Perfusionsuntersuchung des Herzens die Verwendung von Segmentationsgrenzen erlaubt, die den tatsächlichen Myokardgrenzen entsprechen. Durch die Messung im gesamten Myokard werden das Signal-zu-Rausch Verhältnis verbessert und die Variabilität der Perfusionswerte verkleinert. Für quantitative Perfusionsuntersuchungen des Myokards entspricht die optimale Segmentation also den tatsächlichen myokardialen Konturen.

5.2.1.2 Unterschied der endo- zur epikardialen Perfusion

Untersuchungen an Tiermodellen zeigten im Vergleich zu den subepikardialen Anteilen des Herzmuskels in den subendokardialen Anteilen eine höhere Perfusion.

In einer Studie von Kondo et al. (1999) wurde bei sieben Hunden in drei Schichten eine Doppler Flußmessung in der linken Herzkranzarterie (LAD), die mittels LAD-Occluder verschlossen wurde, durchgeführt und der regionale myokardiale Blutfluss mit Hilfe von Mikrosphären gemessen. Das Verhältnis der endo- zur epikardialen Perfusion betrug in dieser Studie $1,06 \pm 0,15$ bei ungestörtem Fluss.⁹³

Ebenfalls ermittelten Masugata et al. (2000) mit Hilfe der Doppler Bildgebung und der Mikrosphären Technik an neun Hunden mit LAD Occluder ein endo-/epikardiales Verhältnis von $1,11 \pm 0,11$ bei offenen Gefäßen.⁹⁴

Mühling et al. (2003) stellten bei 27 Patienten nach Herztransplantation fest, dass allein die Verminderung des Verhältnisses der subendo- zur subepikardialen Perfusion auf eine Vaskulopathie im Rahmen einer Abstoßungsreaktion hinweist. Der Grenzwert wurde in dieser Studie auf 1,3 festgelegt.⁹⁵ Die Perfusionsdaten wurden hierbei allerdings nicht mit Partialvolumenkorrektur ausgewertet und nicht quantifiziert.

Mit MR-Untersuchungen ist es möglich, die Quantifizierung der Perfusion mit hoher räumlicher Auflösung festzustellen. Dies ermöglichte es bei dieser Untersuchung das Verhältnis der subendo- zu subepikardialer Perfusion in einzelnen Myokardsegmenten an gesunden Probanden zu bestimmen.

MR-Perfusionsmessungen in der vorliegenden Studie an Probanden zeigen in Übereinstimmung mit den Tierversuchen eine ca. 15% höhere Perfusion der subendokardialen Anteile. Dabei ist die Standardabweichung mit Messungen mit Mikrosphären an Tieren vergleichbar. Ob die Streuung der Verhältnisse der subendo- zur subepikardialen Perfusion durch eine höhere räumliche Auflösung verringert werden kann, muss in weiteren Studien gezeigt werden. So konnte bereits unter Verwendung einer hochauflösenden GRAPPA-Sequenz eine bessere Messgenauigkeit mit einem Endo-/Epi- Verhältnis von $1,15 \pm 0,23$ bestimmt werden⁹⁶.

Im subendokardialen Myokard manifestiert sich eine Minderperfusion aufgrund des Endstromgebietes der Koronararterien („letzte Wiese“) und der ventrikulären Druckbelastung bei Patienten oftmals zuerst. Eine Verminderung der Endo-/Epi-Ratio ist der sensitivste Parameter zum Nachweis eines Perfusionsdefizites⁹⁷. Sie ermöglicht es, minderperfundiertes Myokard frühzeitig zu erkennen. Auch in magnetresonanztomographischen Studien von Epstein et al. konnte dies gezeigt werden⁹⁸.

Panting et al. (2002) untersuchte Patienten mit dem Syndrom X, einer ätiologisch heterogenen Gruppe von Patienten mit Angina Pectoris, pathologischem Ergometriebefund und unauffälligen Koronarangiogrammen. Es zeigte sich, dass die pectangiösen Beschwerden mit einer magnetresonanztomographisch nachweisbaren subendokardialen Perfusionsminderung einhergehen.⁹⁹ Aufgrund der geringen räumlichen Auflösung bei bisherigen nuklearmedizinischen Methoden wie PET und SPECT kann sie mit diesen Methoden nicht ausreichend genau bestimmt werden. Vor dem klinischen Einsatz der Bestimmung des Verhältnisses der endo- zur epikardialen Perfusion in der MRT müssen allerdings noch größere Kollektive zur Ermittlung von Normwerten und Patientenstudien untersucht werden.

5.2.2 Modellfunktion: Fermi- oder Exponentialfunktion

Wenn quantitative Perfusionswerte mit verschiedenen Modellannahmen ausgewertet wurden, sind die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar.

In dieser Studie konnte ein linearer Zusammenhang der Ergebnisse der beiden Modellannahmen festgestellt werden. Dieser lineare Zusammenhang zeigt, dass relative Aussagen wie Perfusionsreserve oder Perfusionsminderung im Infarktareal im Vergleich zum Restmyokard mit beiden Modellfunktionen gleichermaßen möglich sind. Es ist eine Kalibrierung der Ergebnisse von verschiedenen Auswerteverfahren möglich und damit auch nötig, falls man die Perfusionswerte verschiedener Auswerteverfahren quantitativ vergleichen möchte.

5.2.3 Zeitliche Auflösung

Durch eine Reduktion der Aufnahmefrequenz pro Schicht lässt sich die räumliche Abdeckung des Herzens verbessern, da in den frei werdenden Herzschlägen zusätzliche Schichten aufgenommen werden können. Dazu wurden verschiedene Aufnahmeintervalle von MR Herzperfusionsmessungen verglichen.

Eine Studie von Thiele et al. (2003) ergab eine starke Beeinträchtigung der Zuverlässigkeit, sofern nicht für jeden Herzschlag eine Untersuchung ausgewertet wurde. In dieser Studie wurde die maximale Steigung der Konzentrations-Zeit-Kurven und ein Index für die myokardiale Perfusionsreserve (MPRI) berechnet.¹⁰⁰

In der vorliegenden Studie konnten für die Auswertung jedes n-ten Herzschlages Perfusionswerte geliefert werden, die zwar signifikant geringer sind, aber nur minimal kleiner als bei der Standardauswertung jedes einzelnen Herzschlages. Die Ergebnisse der verschiedenen Auswertungen unterscheiden sich nur um 0,01-0,03 ml.

Somit konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, ein mit dem Original vergleichbares Ergebnis zu erhalten, auch wenn nur jeder zweite, dritte oder sogar vierte Herzschlag ausgewertet wird. Es ist also erreichbar, mit sogar nur einem Datensatz pro vier Herzschläge die Perfusion quantitativ korrekt zu bestimmen.

Der Unterschied der vorliegenden Ergebnisse zu Thiele kann mit den verwendeten Auswertetechniken erklärt werden. Die Entfaltung der Konzentrations-Zeit-Kurven erweist sich als deutlich unempfindlich auf das Fehlen einzelner Datenpunkte.

Atemabhängige Bewegungsartefakte und Herzrhythmusstörungen können zu fehlenden Punkten in den Konzentrations-Zeit-Kurven führen. Aus den in unserer Studie erhaltenen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass mit der verwendeten Auswertemethode der Ausfall einzelner Datenpunkte kompensiert werden kann. Andererseits kann der zeitliche Abstand der Datenaufnahme der einzelnen Schichten absichtlich erhöht werden, und dafür können zusätzliche Schichten für eine bessere räumliche Abdeckung des Herzens aufgenommen werden.

Untersucht wurden allerdings nur junge und gesunde Probanden. Ob sich dieses Ergebnis auch auf Patientenstudien übertragen lässt, muss noch gezeigt werden.

5.2.4 Interobserver-Variabilität

Für die Variabilität zweier unterschiedlicher Auswerter existieren bislang für die hier verwendete Methode noch keine Literaturwerte. Bei der Interobserver-Variabilität konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der Unterschied der Auswertung zweier unterschiedlicher Observer ist in derselben Größenordnung wie die Streuung der Perfusionswerte bei gesunden Probanden.

Bei der Untersuchung der zeitlichen Auflösung erfolgte eine Auswertung derselben Probanden. Somit konnte aufgezeigt werden, dass bei der Auswertung nur jedes n-ten Herzschlags geringere Unterschiede bezüglich der Perfusionswerte festzustellen sind als

bei der Auswertung zweier verschiedener Observer. Der Austausch des Auswerters wirkt sich demnach auf die Veränderung der Messwerte stärker aus als die Auswertung nur jedes n-ten Herzschlages.

6. Zusammenfassung und Ausblick

In der Diagnostik der KHK und für die richtige Therapieentscheidung ist die myokardiale Perfusion von besonderem Interesse. Die verminderte Mikrozirkulation als funktionelle Folge einer Stenose korreliert mit den Beschwerden und der Prognose für einen Patienten mit KHK besser als die Morphologie der Stenose selbst. In der koronaren Angiographie wird die vaskuläre Situation der Herzkranzgefäße beurteilt und in Stenosegrade eingeteilt. Die Stenosen bedingen aber häufig nicht die entsprechende myokardiale Minderdurchblutung, so dass oft zusätzliche Untersuchungen der Ischämiediagnostik wie beispielsweise die Myokardszintigraphie oder die Stressechokardiographie erforderlich sind. Die MR-Perfusionsmessung kann bereits zur KHK-Primärdiagnostik eingesetzt werden. Die Bestimmung der hämodynamischen Relevanz einer Stenose und der Nachweis einer mikrovaskulären Obstruktion nach Infarkt und die Therapiekontrolle nach Revaskularisierung ist möglich. Hier könnte in Zukunft die quantitative MR Perfusionsmessung den Vergleich von MR Perfusionsmessungen mit anderen Modalitäten erleichtern.

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung verschiedener Aspekte der Auswerteverfahren in der Herzperfusionsdiagnostik, um die Auswertung optimieren zu können. Die Untersuchungen für die quantitative Bestimmung der Myokardperfusion erfolgten mittels Präbolus-Technik und einer Multislice SSFP-Sequenz.

Zur Bestimmung einer optimierten Segmentation des Myokards bei der quantitativen Bestimmung der Herzperfusion in der MRT ist es möglich, die tatsächlichen Myokardgrenzen zu verwenden, wenn eine Kontaminationskorrektur eingesetzt wird. Dabei wird das Signal-zu-Rausch-Verhältnis verbessert und die Variabilität der Perfusionswerte vermindert.

Die subendokardiale und subepikardiale Perfusion können bestimmt werden. Die Untersuchung der Perfusion der subendo- und subepikardialen Schicht des menschlichen Herzens zeigte bei den untersuchten gesunden Probanden eine höhere

Perfusion der subendokardialen Anteile. Künftig könnten auch in der klinischen Routine subendo- und subepikardiale Schichten getrennt ausgewertet werden, um somit eine Differenzierung eines Perfusionsdefizites zu ermöglichen. Ziel ist es, auch kleine Durchblutungsstörungen oder eine Minderdurchblutung nur der inneren Schichten des Herzmuskels quantitativ nachzuweisen. Hierzu müssen die Ergebnisse dieser Studie mit Ergebnissen von Patienten verglichen werden.

Werden die Werte von quantitativen Perfusionsauswertungen mit einer Fermi- oder Exponentialfunktion ausgewertet, zeigt sich ein linearer Zusammenhang der Ergebnisse, die ineinander umgerechnet werden können. Beide Modellfunktionen sind somit für die Auswertung der Herzperfusionsuntersuchung einsetzbar.

Des Weiteren wurde gezeigt, dass es durch die Entfaltung der Konzentrations-Zeit-Kurven möglich ist, die myokardiale Perfusion bei gesunden Probanden korrekt zu messen, auch wenn nur die Bilder jedes n-ten Herzschlages berücksichtigt werden. Patientenstudien müssen zeigen, ob dies auch für minderperfundierte Areale zutrifft und ob diese eindeutig determiniert werden können.

Die Interobservervariabilität liegt in der Größenordnung der Streuung der Flusswerte bei gesunden Probanden.

Diese Arbeit liefert einen Beitrag zur Optimierung der Auswertung der Herzperfusion und hilft damit den Stellenwert der MR-Herzperfusionsmessung zu verbessern. Die MRT könnte auf Grund der hohen räumlichen Auflösung und der Möglichkeit der Quantifizierung in Zukunft zum Goldstandard bei Herzperfusionsuntersuchungen werden.

7. Literatur

¹ WHO. The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: WHO, 2002.

² Düren C: Perfusionsmessungen am menschlichen Herzen mit der Magnetresonanztomographie. Quantifizierung mit der Spin Labeling Technik. Inaugural – Dissertation. Medizinische Fakultät der Universität Würzburg, 2004, S. 1

³ Wilke N, Jerosch-Herold M, Stillmann AE, Kroll K, Tsekos N, Merkle H, Parrish T, Hu X, Wang Y, Bassingthwaight J, Bache RJ, Ugurbil K (1994) Concepts of myocardial perfusion imaging magnetic resonance imaging. *Mag Reson Quart* 10: 249-286

⁴ Kannel WB Incidence, prevalence and mortality of coronary artery disease. In: Fuster V, Ross R, Topol E (eds) *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia, Lippincott, (1996): 13-24

⁵ Sans S, Kestelout H, Kromhout D: The burden of cardiovascular diseases mortality and morbidity statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-1248

⁶ Klever-Deichart G, Hinzpeter B, Hunsche E, Lauterbach KW. Kosten der koronaren Herzkrankheiten über die verbleibende Lebenszeit von KHK-Fällen – eine Analyse des aktuellen Bestandes an KHK-Fällen in Deutschland aus gesellschaftlicher Perspektive. *Z Kardiol* 1999;88: 991-1000

⁷ Parker AB, Waller BF, Gering LE: Usefulness of the 12-lead electrocardiogram in detection of myocardial infarction: Electrocardiographic-anatomic correlations. *Clin Cardiol* 1996; 19: 55-61, 141-148

⁸ Hamm, CW, (Guidelines: acute coronary syndrome (ACS). 1: ACS without persistent ST segment elevations.) *Z Kardiol*, 2004, 93(1): 72-90

⁹ White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza CF, Eastham CL, Harrison DG, Marcus ML: Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? N Engl J Med 310, 1984: 819-824

¹⁰ Braun J, Renz-Polster H: Basislehrbuch Innere Medizin kompakt – greifbar - verständlich. 2. Aufl. München/Jena: Urban & Fischer, (2001): 125-309

¹¹ Gould KL, Lipscomb K: Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. Am J Cardiol 34, 1974: 48-55

¹² Shelton ME, Sennel MJ, Ludbrook PA, Sobel BE, Bergmann SR: Concordance of nutritive myocardial perfusion reserve and flow velocity reserve in conductance vessel patients with chest pain with angiographical normal coronary arteries. J Nucl Med 34: 717-722 (1993)

¹³ Sandstede J, Beer M, Pabst T, Köstler H, Hahn D: Primärdiagnostik der koronaren Herzerkrankung mit MRT und CT. Fortschr Röntgenstr. 2003; 175: 477-483

¹⁴ Sandstede JK, KF., Kivelitz, D, Miller S, Wintersperger B, Gutberlet M, Becker C, Beer M, Pabst Th, Kopp A, Hahn D: Klinischer Einsatz von MRT und CT in der Herzdiagnostik. Dtsch Ärzteblatt, 2002. 99(27): A1892-1897

¹⁵ Sandstede J: Kardiale Magnetresonanztomographie – Koronarangiographie, Funktionsdiagnostik und Vitalitätsbestimmung. Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät der Universität Würzburg, 2001, S.1

¹⁶ Saeed M, Wendland WF, Yu K, Higgings CB (1992) Delineation of acute myocardial infarction with dysprosium DTPA-BMA: influence of dose of magnetic susceptibility contrast medium. J Am Coll Cardiol 20: 634-1641

- ¹⁷ Schmiedl U, Sievers RE, Brasch RC (1989): Acute myocardial ischemia and reperfusion: MR imaging with albumin-Gd-DTPA. *Radiology* 170: 351-361
- ¹⁸ Atkinson DJ, Burstein D, Edelmann RR: First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology* 1990;174: 757-762
- ¹⁹ Manning WJ, Atkinson DJ, Grossmann W, Paulin S, Edelmann RR: First pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium DTPA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 959-965
- ²⁰ Smekal A v, Seelos KC, Ostgathe CH, Biersach HJ, Reiser M: Mapping of first pass myocardial perfusion imaging at 0.5 T, *Proc. SMRM* 1992;11: 2532
- ²¹ Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, Huang Y, Christensen BV, Stillman AE, Ugurbil K, McDonald K, Wilson RF: Myocardial perfusion reserve: assesment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging. *Radiology* 1997; 204: 373-384
- ²² Larsson HB, Fritz-Hansen T, Rostrup E, Sondergaard L, Ring P, Henriksen O: Myocardial perfusion modeling using MRI. *Magn Reson Med* 1996; 35: 716-726
- ²³ Lauerma K, Virtanen KS, Sipilä LM, Hekali P, Aronen HJ: Multislice MRI in assessment of myocardial perfusion in patients with single-vessel proximal left anterior descending coronary atery disease before and after revascularization. *Circulation* 1997;96: 2859-2867
- ²⁴ Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE: Magnetic resonance quantification of myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Med Phys* 1998;25: 73-84
- ²⁵ Vallée JP, Lazeyras F, Kasuboski L, Chatelain P, Howarth N, Righetti A, Didier D: Quantification of myocardial perfusion with FAST sequence and Gd bolus in patients with normal cardiac function . *J Magn Reson Imag* 1999;9: 197-203

- ²⁶ Köstler H, Ritter C, Lipp M, Beer M, Hahn D, Sandstede J: Prebolus Quantitative MR Heart Perfusion Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 52: 296-299 (2004)
- ²⁷ Neubauer SK, Hahn D: Magnetresonanz-Verfahren in der Herzdiagnostik. *Deutsches Ärzteblatt*, 1988. 95(41): A-2540-2546
- ²⁸ Wilke NJHM: Quantification of Myocardial Perfusion with Magnetic Resonance: Clinical Implications and Potential. *Magnetic Resonance in cardiovascular disease*, 1998: 211-234
- ²⁹ Köstler H, Ritter C, Lipp M, Beer M, Hahn D, Sandstede J: Prebolus Quantitative MR Heart Perfusion Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 52: 296-299 (2004)
- ³⁰ Maier R, Fürnau M, Wonisch F.M, Fruhwald W, Klein N, Watzinger N: Kardiale Magnetresonanztomographie – Anatomie und Planung. *J Kariol* 2003; 10 (1-2)
- ³¹ Horowitz AL. *MRI Physics for radiologists – a visual approach*. 3rd edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1994
- ³² Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B: *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, 4. Aufl., 2001, S. 10
- ³³ Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B: *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, 4. Aufl., 2001, S. 11
- ³⁴ Sandstede J: *Kardiale Magnetresonanztomographie – Koronarangiographie, Funktionsdiagnostik und Vitalitätsbestimmung*. Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät der Universität Würzburg, 2001, S. 7

³⁵ Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B: Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung, 4. Aufl., 2001, S. 24

³⁶ Sandstede J: Kardiale Magnetresonanztomographie – Koronarangiographie, Funktionsdiagnostik und Vitalitätsbestimmung. Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät der Universität Würzburg, 2001, S. 5

³⁷ Cardoza JD, Herfkens RJ (Hrsg.): Bildaufbau und Bildanalyse. Kapitel 1 in : MRT-Basiskurs. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1999: 1-16

³⁸ Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung, 4. Aufl., 2001, S. 91

³⁹ Kaiser B, Globits S, Mittendorfer M, Mayr H, Salmonowitz E: Myokardiale First-Pass-Perfusionsdiagnostik mittels Magnetresonanztomographie. J Kardiol 2003; 10 (1-2)

⁴⁰ Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung, 4. Aufl., 2001, S. 92

⁴¹ Schwitter J, Saeed M, Wendland MF, Derugin N, Canet E, Brasch RC, Higgins CB: Influence of severity of myocardial injury on distribution of macromolecules: extravascular versus intravascular gadolinium-based magnetic resonance contrast agents. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1086-1094

⁴² Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: Radiologie. 2., erw. Aufl., 2001 Urban&Fischer S.113

⁴³ Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: Radiologie. 2., erw. Aufl., 2001 Urban&Fischer S.114

⁴⁴ Heinrich M, Uder M: Nephrogenic fibrosis after application of gadolinium-based contrast agents- a status paper. *RöFo* 2007; 179: 613-617

⁴⁵ Laniado M, Kopp AF: Gegenwärtiger Stand der klinischen Entwicklung von MR-Kontrastmitteln. *Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Bildgeb Verfahr* 1997; 167: 541-550

⁴⁶ Achenbach S, Moshage W, Diem B, Bieberle T, Schibgilla V, Bachmann, K: Effects of magnetic resonance imaging on cardiac pacemakers and electrodes. *Am Heart J* 1997; 137: 467-473

⁴⁷ Shellock FG, Morisoli SM, Kanal E: MR procedures and biomedical implants, materials, and devices: 1993 update. *Radiology* 1993; 189: 587-599

⁴⁸ Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B: Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung, 4. Aufl., 2001, S. 117

⁴⁹ Cranney GB, Blackwell GG, Lotan CS: Angulated imaging planes for cardiovascular MRI exams. Chapter 4 in: Blackwell GG, Granney GB, Pohost GM (eds.): *MRI: Cardiovascular System*. Gower Medical Publishing, 1992: 4. 1-4.13

⁵⁰ Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B: Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung, 4. Aufl., 2001, S. 108

⁵¹ Sandstede J: Kardiale Magnetresonanztomographie – Koronarangiographie, Funktionsdiagnostik und Vitalitätsbestimmung. Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät der Universität Würzburg, 2001, S. 7

⁵² Sandstede J: Kardiale Magnetresonanztomographie – Koronarangiographie, Funktionsdiagnostik und Vitalitätsbestimmung. Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät der Universität Würzburg, 2001, S. 8

- ⁵³ Sandstede J, Kreitner K-F, Kivelitz D, Miller S, Wintersperger B, Gutberlet M, Becker C, Beer M, Pabst T, Kopp A, Hahn D: Klinischer Einsatz von MRT und CT in der Herzdiagnostik. Dtsch Arztebl 2002; 99: A 1892-1897 (27)
- ⁵⁴ Sechtem U, Pflugfelder PW, White RD, Gould RG, Holt W, Lipton MJ, Higgins CB: Cine MR imaging: Potential for the evaluation of cardiovascular function. Am J Roentgenol 1987; 148: 239-246
- ⁵⁵ Pflugfelder PW, Sechtem UP, White RD, Higgins CB: Quantification of regional myocardial function by rapid cine MR imaging. Am J Roentgenol 1988; 150: 523-529
- ⁵⁶ Hahn D, Beer M, Sandstede J: MR tomographie of the heart. Radiologie 2000. 40(10): 888-96
- ⁵⁷ Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, Huang Y, Christensen BV, Stillman AE, Ugurbil K, McDonald K, Wilson RF: Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging. Radiology 1997; 204: 373-384
- ⁵⁸ Epstein FH, London JF, Peters DC, Goncales LM, Agyeman K, Taylor J, Balaban RS, Arai AE: Multislice first-pass cardiac perfusion MRI: validation in a model of myocardial infarction. Magn Reson Med 2002; 47: 482-491
- ⁵⁹ Schreiber WG, Schmitt M, Kalden, P, Mohrs OK, Kreitner K-F, Thelen M: Dynamic contrast-enhanced myocardial perfusion imaging using saturation-prepared TrueFISP. J Magn Reson Imaging 2002; 16(6): 641-652
- ⁶⁰ Manning WJ, Atkinson DJ, Grossmann W, Paulin S, Edelmann RR: First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using Gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 959-965

⁶¹ Köstler H, Ritter C, Reiss-Zimmermann M, Beer M, Hahn D, Sandstede J: Correction for Partial Volume Errors in MR Heart Perfusion Imaging. *Magn Reson Med*, 51, 848-852 (2004)

⁶² Crnac J, Schmidt C, Theissen P, Sechtem U: Beurteilung von Myokardperfusion mit Magnetresonanzverfahren. BNK Bundesverband Niedergelassener Kardiologen e.V. Ausgabe Nr. 1/1997, 16-28

⁶³ Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillmann AE: Magnetic Resonance quantification of myocardial perfusion reserve with a Fermi funktion model for constrained deconvolution. *Med Phys* 1998; 25: 73-84

⁶⁴ Larsson HB, Fritz-Hansen T, Rostrup E, Søndergaard L, Ring P, Henriksen O: Myocardial perfusion modeling using MRI. *Magn Reson Med* 1996; 35: 716-726

⁶⁵ Fitz-Hansen T, Rostrup E, Søndergaard L, Ring PB, Amtorp O, Larsson HB: Capillary transfer constant of Gd-DTPA in the myocardium at rest and during vasodilation assessed by MRI. *Magn Reson Med* 1998; 40: 922-929

⁶⁶ Vallee JP, Ivancevic M, Lazeyras F, Kasuboski L, Chatelain P, Righetti A Didier D: Use of high flip angle in T1-prepared FAST sequences for myocardial perfusion quantification. *Eur Radiol* 2003; 13: 507-514

⁶⁷ Canet E, Douek P, Janier M, Bendid K, Amaya J, Millet P, Revel D: Influence of bolus volume and dose of gadolinium chelate for first-pass myocardial perfusion MR imaging studies. *J Magn Reson Imag* 1995; 5: 411-415

⁶⁸ Epstein FH, London JF, Peters DC, Goncalves LM, Agyeman K, Taylor J, Balban RS, Arai AE: Multislice first-pass cardiac perfusion MRI: validation in a model of myocardial infarction. *Magn Reson Med* 2002; 47: 482-491

⁶⁹ Christian TF, Aletras AH, Balaban RS, Arai AE: Absolute quantification of high contrast dose perfusion imaging can be repeated at two hours despite shortened baseline T1 relaxivity. In: Proc. 10th Annual Meeting ISMRM, Honolulu, 2002

⁷⁰ Köstler H, Ritter C, Lipp M, Beer M, Hahn D, Sandstede J: Prebolus quantitative MR heart perfusion imaging. *Magn Reson Med* 2004; 52(2): 296-299

⁷¹ Duerinckx AJ: MR angiography of the coronary arteries. *Top Magn Reson Imaging* 1995; 7: 267-85

⁷² Walpoth BH, Muller MF, Genyk I, Aeschbacher B, Kipfer B, Althaus U, Carrel TP: Evaluation of coronary bypass flow with color-doppler and magnetic resonance imaging techniques: Comparison with intraoperative flow measurements. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 795-802

⁷³ Rebergen SA, van der Wall EE, Doornbos J, de Roos A: Magnetic resonance measurement of velocity and flow: Technique, validation, and cardiovascular applications. *Am Heart J* 1993; 126: 1439-1456

⁷⁴ Beer M, Sandstede J, Landschuetz W, Viehring M, Harre K, Horn M, Meininger M, Pabst T, Kenn W, Haase A, von Kienlin M, Neubauer S, Hahn D: Altered energy metabolism after myocardial infarction assessed by ³¹P-MR-spectroscopy in humans. *Eur Radiol* 2000; 10: 1323-1328

⁷⁵ Beer M, Hahn D, Neubauer S: Human cardiac MR spectroscopy – clinical methods and applications. *MAGMA* 1998; 6: 113-115

⁷⁶ Neubauer S, Beer M, Landschuetz W, Sandstede J, Seyfarth T, Lipke C, Koestler H, Papst T, Kenn W, Meininger M, von Kienlin M, Horn M, Harre K, Hahn D: Absolute quantification of high energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied and failing human myocardium. *MAGMA* 2000; 11: 73-74

⁷⁷ Schreiber WG, Schmitt M, Kalden P, Mohrs OK, Kreitner K-F, Thelen M: Dynamic contrast-enhanced myocardial perfusion imaging using saturation-prepared TrueFISP. *J Magn Reson Imag* 2002; 16: 641-652

⁷⁸ Cerqueira MD, et.al.: Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *J Nucl Cardiol*, 2002. 9(2): 240-5

⁷⁹ Köstler H, Ritter C, Lipp M, Beer M, Hahn D, Sandstede J: Prebolus quantitative MR heart perfusion imaging. *Magn Reson Med* 2004; 52(2): 296-299

⁸⁰ Köstler H, Ritter C, Reiss-Zimmermann M, Beer M, Hahn D, Sandstede J: Correction for Partial Volume Errors in MR Heart Perfusion Imaging. *Magn Reson Med* 2004; 51: 848-852

⁸¹ Bayer HealthCare Pharmaceuticals
2007:http://berlex.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Magnevist_PI.pdf accessed in 02.10.2007.

⁸² Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillmann AE. Magnetic resonance quantification of myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Med Phys* 1998; 25: 73-84

⁸³ Köstler H, Ritter C, Trumpp M, Beer M, Hahn D, Sandstede J: Optimierte Segmentation des Myokards bei der quantitativen Bestimmung der Herzperfusion in der MRT. *Röfo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2004, S. 176

⁸⁴ Köstler H, Ritter C, Lipp M, Beer M, Hahn D, Sandstede J: Prebolus quantitative MR heart perfusion imaging. *Magn Reson Med* 2004, 52(2): 296-299

⁸⁵ Schreiber WG, Schmitt M, Kalden P, Horstick G, Gumbrich T, Petersen S, Mohrs O, Kreitner K-F, Voigtländer T, Thelen M: MR-Perfusionsbildgebung des Herzens mit TrueFISP. *Röfo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2001; 173: 205-210

⁸⁶ Canet E, Douek P, Janier M, Bendid K, Amaya J, Millet P, Revel D: Influence of bolus volume and dose of Gadolinium chelate for first-pass myocardial perfusion MR imaging studies. *J Magn Reson Imaging* 1995, 5: 411-415

⁸⁷ Köstler H, Ritter C, Lipp M, Beer M, Hahn D, Sandstede J: Prebolus quantitative MR heart perfusion imaging. *Magn Reson Med* 2004, 52(2): 296-299

⁸⁸ Köstler H, Ritter C, Lipp M, Beer M, Hahn D, Sandstede J: Prebolus quantitative MR heart perfusion imaging. *Magn Reson Med* 2004, 52(2): 296-299

⁸⁹ Köstler H, Sandstede J, Lipke C, Landschütz W, Beer M, Hahn D: Auto-SENSE perfusion imaging of the whole human heart. *J Magn Reson Imaging* 2003, 18: 702-708

⁹⁰ Köstler H, Ritter C, Reiss-Zimmermann M, Beer M, Hahn D, Sandstede J: Correction for Partial Volume Errors in MR Heart Perfusion Imaging. *Magn Reson Med* 2004; 51: 848-852

⁹¹ Ritter C, Brackertz A, Sandstede J, Beer M, Hahn D, Köstler H: Absolute Quantification of Myocardial Perfusion Under Adenosine Stress. *Magn Reson Med* 2006; 56: 844-849

⁹² Köstler H, Ritter C, Reiss-Zimmermann M, Beer M, Hahn D, Sandstede J: Correction for Partial Volume Errors in MR Heart Perfusion Imaging. *Magn Reson Med* 2004; 51: 848-852

⁹³ Kondo M, Kawata K, Azuma A, Yamada H, Kohno H, Yagi T, Sawada T, Tatsukawa H, Sugihara H: Relationship between coronary blood flow velocity waveform and transmural distribution of myocardial blood flow in coronary artery. *Jpn Heart J* 40 (6), 1999: 783-790

⁹⁴ Masugata H, Cotter B, Peters B, Ohmori K, Mizushige K, DeMaria A: Assessment of coronary stenosis severity and transmural perfusion gradient by myocardial contrast echocardiography. Comparison of gray-Scale B-Mode with power doppler imaging. *Circulation* 102 (12), 2000 :1427-1433

⁹⁵ Mühlhling OM, Wilke M, Panse P, Jerosch-Herold M, Betsy VW, Wilson BV, Wilson RF, Miller LW: Reduced Myocardial Perfusion Reserve and Transmural Perfusion Gradient in Heart Transplant Arteriopathy Assessed by Magnetic Resonance Imaging. *JACC* 42, 2003: 1054-1060

⁹⁶ Ritter C, Beer M, Hahn D, Köstler H: Ratio of Subendocardial to Subepicardial Myocardial Perfusion in Humans. In *RSNA2005*. 2005. Chicago, USA

⁹⁷ Bache RJ, Schwartz JS: Effect of perfusion pressure distal to a coronary stenosis on transmural myocardial blood flow. *Circulation*, 1982. 65(5): 928-935

⁹⁸ Epstein FH, et al.: Multislice first-pass cardiac perfusion MRI: validation in a model of myocardial infarction. *Magn Reson Med* 2002; 47(3): 482-491

⁹⁹ Panting JR, et al.: Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med*, 2002. 346(25): 1948-53

¹⁰⁰ Thiele H, Plein S, Ridgway JP, Breeuwer M, Higgins D, Schuler G, Sivananthan M: Effects of missing dynamic images on myocardial perfusion reserve index calculation: comparison between an every heartbeat and an alternate heartbeat acquisition. J Cardiovasc Magn Reson, 2003. 5(2): 343-352

Danksagung:

Bei Herrn **Prof. Dr. med. D. Hahn** möchte ich mich herzlich bedanken, dass er mir die Durchführung dieser Dissertation ermöglichte und das Koreferat bereitwillig und spontan übernahm.

Herrn **Priv.-Doz. Dr. med. J. Sandstede** gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Dissertationsthemas und die konstruktive Kritik und schnelle Durchsicht der Arbeit.

Besonderer Dank gilt Herrn **Priv.-Doz. Dr. H. Köstler**. Ohne seine stete Hilfe, intensive Betreuung und unermüdliches Engagement wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ganz herzlichen Dank nochmals hierfür.

Herrn **Dr. med. C. Ritter** danke ich für die kritische Durchsicht der Arbeit und die hilfreichen Ratschläge.

Herrn **Dr. med. M. Kreißl** danke ich ganz besonders für die hilfreiche Unterstützung, die stete Ansprechbarkeit und Hilfsbereitschaft während der gesamten Zeit.

Für die spontane Übernahme des Rigorosums danke ich Herrn **Priv.-Doz. Dr. ret. nat. M. Laßmann** recht herzlich.

Bei Herrn **M. Lipp** bedanke ich mich für die freundliche und ausdauernde Einweisung in die Grundlagen zur Segmentation.

Nicht zuletzt bedanke ich mich herzlich bei allen **Mitarbeitern** des Instituts für Röntgendiagnostik.

Ihnen allen nochmals recht herzlichen Dank.