

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

**Entwicklung und Erprobung eines standardisierten
Auswerteverfahrens für die Bestimmung der
Myokardperfusion mit der MRT**

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

vorgelegt von
Martin Reiss-Zimmermann
aus Leipzig

Würzburg im Oktober 2008

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

Koreferent: Prof. Dr. med. D. Hahn

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 10. März 2009

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	4
2.1. Historische Entwicklung	4
2.2. Physikalische Grundlagen	5
2.3. Kontrastmittel in der MRT	8
2.4. Parallele Bildgebungsverfahren	11
2.5. Herzanatomie und Untersuchungsplanung	14
2.5.1. Anatomie & Physiologie	14
2.5.2. Pathologie	14
2.5.3. Anatomische Untersuchungsplanung	15
3. Material und Methoden	17
3.1. Bildakquisition	17
3.2. Auswertung der Bilddaten	20
3.2.1. Segmentierung der Bilddaten	20
3.2.2. Korrektur von Feldinhomogenitäten und Kontamination	24
3.2.3. Semiquantitative und quantitative Auswertung der Myokardperfusion	30
3.3. Probanden	33
3.4. Statistische Auswertung	33
4. Ergebnisse	34
4.1. Kontaminationskorrektur	34
4.1.1. Kontaminationssimulation	34
4.1.2. Kontaminationskorrektur am Probanden	40
4.2. Validierung an Probandenuntersuchungen	45
4.2.1. Absolute Perfusionswerte	46
4.2.2. Korrelation zwischen Perfusion und Sektorenwahl	46
4.2.3. Korrelation zwischen Perfusion und Schichtwahl	48

4.2.4. Korrelation zwischen Perfusion und repetitiven Untersuchungen	49
4.3. Evaluation von Auto-SENSE	51
4.3.1. Absolute Perfusionswerte	51
4.3.2. Korrelation zwischen Perfusion und Sektorenwahl	51
5. Diskussion	53
5.1. Etablierung eines semiautomatischen Auswertalgorithmus	53
5.2. Validierung des Auswertalgorithmus	55
5.3. Einsatz von Parallel-Imaging-Verfahren	58
5.4. Ausblick	59
6. Zusammenfassung	61
7. Literatur	63
8. Danksagung	
9. Curriculum vitae	

Verzeichnis der häufig verwendeten Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung [SI-Einheit]
γ	Gyromagnetisches Verhältnis [A·kg/s]
$\vec{\mu}$	Magnetisches Dipolmoment [A/m]
χ^2	Summe der Abstandsquadrate zwischen Messwerten und geglätteter Ausgleichskurve
ω	Larmorfrequenz [Hz = 1/s]
AIF	Arterielle Input-Funktion
B	Magnetische Flussdichte [Vs/m ²]
B₀	Stationäres äußeres Magnetfeld des MR-Tomographen [Vs/m ²]
CT	Computertomographie (engl. Computed Tomography)
Delay	Zeit zwischen SI-Anstieg in AIF und Myokard [s]
EBCT	Electron Beam Computed Tomography
EKG	Elektrokardiogramm
FID	Freier Induktionszerfall (engl. free induction decay)
Fit	Geglättete Ausgleichskurve
FLASH	Fast low angle shot, Gradientenechosequenz
Fourier-Transformation	Mathematisches Verfahren, um ein Signal in das Frequenzspektrum aufzulösen, aus dem es besteht.
FOV	Field of View
Gd	Gadolinium
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate [ml/min/1,73m ²]
HF	Hochfrequenz [Hz = 1/s]
\vec{I}	Kernspin (Quantenzahl)
k-Raum	Mathematischer Datenraum vor Fourier-Transformation
KG	Körpergewicht

KHK	Koronare Herzkrankheit
MDCT	Multi Detector Computed Tomography
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NSF	Nephrogene Systemische Fibrose
p	Signifikanzniveau
PET	Positron Emission Tomography
R	Impulsantwort
RES	Retikuloendotheliales System
ROI	Meßfläche (engl. region of interest)
Scout	Übersichtsmessung
SD	Standardabweichung
SENSE	Sensitivity encoding
SI	Signalintensität
SIM	Signalintensitätsmaximum
SMASH	Simultaneous acquisition of spatial harmonics
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis (engl. signal to noise ratio)
SPACE-RIP	Sensitivity profiles from an array of coils for encoding and reconstruction in parallel
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
T1	Spin-Gitter-Relaxationszeit [ms]
T2	Spin-Spin-Relaxationszeit [ms]
TE	Echozeit (engl. time to echo) [ms]
TR	Repetitionszeit (engl. time to repetition) [ms]
TTP	Zeit bis zum Erreichen des SIM (engl. time to peak) [s]
Upslope	Steigung des linearen Fits

1. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in den westlichen Industrieländern die häufigste Todesursache. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern führen die chronische ischämische Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt diese Diagnosegruppe an, auch wenn die Inzidenz in den letzten Jahren gering abnimmt [137].

Die Diagnostik der koronaren Herzerkrankung (KHK) sollte einem Stufenschema folgen, welches zunächst Anamnese, körperlichen Befund und Ruhe-EKG, gefolgt von der Ergometrie umfasst. Die einzelnen bildgebenden Modalitäten sind in der heutigen kardiovaskulären Diagnostik für unterschiedliche Untersuchungsstrategien etabliert (Tabelle 1). So kann mittels Echokardiographie sowohl die Morphologie dargestellt werden als auch eine Funktionsdiagnostik des Herzens erfolgen [36]. Nuklearmedizinische Untersuchungen gehören in den USA mit über 5 Millionen Patienten pro Jahr zu den am häufigsten eingesetzten diagnostischen Verfahren am Herzen [51]. Hauptaufgabengebiet ist dabei die Myokardszintigraphie mittels SPECT oder PET sowie die Vitalitätsdiagnostik [115]. Indikationen der Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) sowie der Mehrzeilen-Computertomographie (MDCT) sind vor allem die Detektion von Koronarkalk sowie die Darstellung von Koronararterienstenosen [107]. Zwar kann auch eine Funktionsdiagnostik mittels

Methode	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Studien	Patienten
Belastungs-EKG	68	77	132	24074
Myokard-SPECT	87	76	27	3237
PET	92	89	8	853
Stressechokardiographie	76	88	10	1174
Stress-MRT (Dobutamin)	86	84	7	385
MR-Perfusion	90	88	3	176
EBCT	94	42	6	2717

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität verschiedener nichtinvasiver Methoden zur Primärdiagnostik bei Verdacht auf KHK. Referenz ist eine koronarangiographisch nachgewiesene, mehr als 50%ige Stenose in einem Koronargefäß [2,19,71,112,113]

MDCT erfolgen [34,74], jedoch sollten wegen der notwendigen Strahlenexposition alternative Verfahren (Echokardiographie, MRT) bevorzugt werden.

Aufgrund der derzeit noch eingeschränkten örtlichen und zeitlichen Auflösung in der CT und MRT ist die invasive Koronarangiographie Goldstandard in der Beurteilung der Koronargefäße [103]. Dies zeigt auch ein deutlicher Anstieg der Zahl diagnostischer Angiographien, welche sich in den letzten 15 Jahren mehr als vervierfacht hat [130]. Zwar ist im gleichen Zeitraum auch die Interventionsquote um ca. 50% angestiegen; trotzdem lässt die Statistik erkennen, dass in lediglich 38% der Fälle auch eine koronararterielle interventionelle Revaskularisierung folgte, welche eine invasive Diagnostik zwingend voraussetzt. Im gleichen Zeitraum stieg die Anzahl kardiopulmonaler Bypass-OPs um lediglich 15% mit Stagnation bzw. gering rückläufigen Zahlen in den letzten 5 Jahren [35]. Insgesamt bedeutet dies allerdings im Umkehrschluss, dass für jeden zweiten Patient ein mögliches alternatives, kostengünstigeres und vor allem nicht-invasives Verfahren, möglicherweise auch ohne Anwendung ionisierender Strahlung, zum Ausschluss oder Nachweis einer KHK ausreichend gewesen wäre.

Die rasanteste Entwicklung in der letzten Zeit kann die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie aufweisen, welche zunehmend Einzug in die klinische Routine hält [41]. Die Darstellung der Morphologie des Herzens und der Gefäße [52], die Analyse der Pumpfunktion [3,104], von Durchblutungsparametern und Vitalfunktionen sowie die Darstellung und Bewertung von Raumforderungen [40] bzw. von entzündlichen Veränderungen [119] werden durch dieses nicht-invasive Verfahren in bisher nicht gekannter Qualität ermöglicht. Waren bisher SPECT bzw. PET der Goldstandard in der Myokard-Perfusion, so hat sich die MRT in den letzten Jahren aufgrund der besseren örtlichen Auflösung, der fehlenden Anwendung von Radionukliden bzw. ionisierender Strahlung sowie der kürzeren Untersuchungszeit bei ähnlichen Werten bezüglich Sensitivität / Spezifität zu einem zumindest ebenbürtigen Kontrahenten entwickelt [44].

Die Beurteilung der Myokardperfusion in der MRT dient der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit durch den Nachweis pharmakologisch induzierter Durchblutungsstörungen. Dieses Verfahren ist bereits seit den frühen 90er Jahren bekannt [4,10]. Wichtig ist eine kombinierte Untersuchung sowohl in Ruhe als auch unter pharmakologischer Belastung, da viele hämodynamisch relevante Stenosen erst unter Belastungsbedingungen zu einer Minderperfusion führen [110]. Die pharmakologische Wirkung beruht auf einer Vasodilatation der nicht betroffenen Koronararterien und führt somit konsekutiv durch einen „Steal-Effekt“ zu einer Minderversorgung im Versorgungsgebiet der stenosierten Koronararterie [38]. Methode der Wahl in der Myokardperfusion ist die Parameter-Erhebung, während das Kontrastmittel zum ersten Mal das Myokard erreicht – die sogenannte Firstpass-Technik [27,50]. Die Analyse der erhaltenen Daten kann zum einen qualitativ erfolgen. Hierbei wird, wie in der Nuklearmedizin [82], ein visueller Vergleich des Kontrastmittel-Enhancements in den unterschiedlichen Myokard-Arealen vorgenommen. Die absolute Quantifizierung der myokardialen Perfusion ist derzeit Gegenstand der Forschung und aufgrund fehlender Auswertungsprogramme noch nicht im klinischen Alltag etabliert.

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Erprobung eines standardisierten Auswerteverfahrens für die quantitative Bestimmung der Myokardperfusion mittels der MRT. Aufgrund der großen Datenmengen sollte die Auswertung in einem sinnvollen Maß automatisiert werden, um einen klinischen Einsatz zu ermöglichen. Die Entwicklung und Erprobung erfolgte anhand repetitiver Untersuchungen an einer herzgesunden Probandengruppe.

2. Grundlagen

2.1. Historische Entwicklung

Nachdem Stern et al. [121] bereits 1933 den Nachweis eines Protonenspins erbringen konnten, wurde die Molekularstrahl-Magnetresonanz-Detektionsmethode erstmalig von Rabi et al. 1939 beschrieben [97]. Bloch [9] und Purcell [96] stellten wenige Jahre später unabhängig voneinander die zugrundeliegenden Zusammenhänge der magnetischen Kernresonanz (NMR) dar. Nachdem kurz darauf die Aufspaltung der Spektren durch chemische Verschiebungen und skalare Kopplung erkannt wurde, begann die NMR sich zu einer wichtigen Methode in der analytischen Chemie zu entwickeln. Dabei gelang es, mit der Technik der Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) nicht-invasiv Aussagen über die chemische Zusammensetzung verschiedener Stoffe zu erhalten, welche eine Beurteilung des biochemischen Aufbaus und des Stoffwechsels von Organen ermöglicht. Bereits ab Anfang der 60er Jahre waren schon kommerzielle NMR-Impulsspektrometer in Deutschland erhältlich. Weitere Fortschritte konnten Ernst et al. Mitte der 60er Jahre durch die Entwicklung der gepulsten NMR erreichen [24].

Erst mit der Entwicklung einer Ortskodierung mittels magnetischer Gradientenfelder durch Lauterbur [70] konnte eine Bildgebung auf der Grundlage der NMR ermöglicht werden. Für eine praktische Umsetzung dieser Entdeckung war die Entwicklung von Echo-Planar-Sequenzen durch Sir Peter Mansfield [75] mitentscheidend. Ihm ist zusätzlich die Einführung magnetisch abgeschirmter Gradientenspulen zu verdanken.

Vor allem durch verbesserte Sequenzen [37] sowie leistungsfähigere MR-Systeme und Nachverarbeitungsmöglichkeiten entwickelte sich die Magnetresonanztomographie, welche sowohl die Bildgebung (Magnetic Resonance Imaging – MRI) als auch die metabolische Darstellung (MRS) umfasst, in der Folgezeit zu einem der wichtigsten diagnostischen Verfahren in der Medizin.

Alle in diesem kurzen geschichtlichen Überblick namentlich genannten Personen erhielten für ihre Errungenschaften in der Entwicklung der NMR bzw. der MRT Nobelpreise der Physik, Chemie, Physiologie bzw. Medizin.

2.2. Physikalische Grundlagen

Die physikalische Grundlage der MRT bildet die Kernspinresonanz, wobei die Tatsache ausgenutzt wird, dass Protonen ebenso wie Neutronen einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzen. Atome, welche eine ungerade Nukleonenanzahl aufweisen, verfügen über ein magnetisches Kernmoment $\vec{\mu}$. Der Wasserstoffatomkern ist der einfachste Atomkern mit einer ungeraden Nukleonenanzahl und besitzt zudem das größte magnetische Kernmoment aller stabilen Isotope. In einem äußeren Magnetfeld B_0 richten sich die Protonen entlang der Magnetfeldachse, der z-Achse, aus. Durch einen Hochfrequenzimpuls (HF-Puls), welcher ein Transversalmagnetfeld B_T erzeugt, können Protonen in eine Transversalebene ausgelenkt werden, wodurch die Longitudinalmagnetisierung verringert wird. Die Protonen führen eine Kreisbewegung um die z-Achse aus, welche als Präzession bezeichnet wird. Die Präzessionsfrequenz der Spins wird als Resonanz- oder Larmorfrequenz bezeichnet und beträgt $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$. Das gyromagnetische Verhältnis γ bezeichnet eine Konstante zwischen magnetischem Moment $\vec{\mu}$ und dem Kernspin \vec{I} und besitzt für jedes Element einen typischen Wert. Für Protonen beträgt $\gamma = 2\pi \cdot 42,58 \frac{Mhz}{T}$.

In der Empfängerspule, welche wie die Sendespule senkrecht zum äußeren Magnetfeld orientiert ist, kann daraufhin ein gedämpftes, zeitlich periodisches Signal mit der Frequenz ω_0 beobachtet werden. Dies wird als der freie Induktionszerfall (FID) bezeichnet. Die Dämpfung des Signals wird im Wesentlichen durch zwei Relaxationsprozesse, die T1- und T2-Relaxation, hervorgerufen. Die T1-Relaxationszeit (Spin-Gitter-Relaxationszeit) ist ein Maß für die Wiederherstellung der Longitudinalmagnetisierung durch Ausrichten der Spins parallel zum äußeren Magnetfeld. Die T2-Relaxationszeit (Spin-Spin-Relaxationszeit) beschreibt die Stärke der Kopplung der magnetischen Momente untereinander und stellt den Zerfall der Transversalmagnetisierung durch ein Auffächern (Dephasierung) der Spins in der Transversalebene dar.

Voraussetzung für die Bildrekonstruktion ist die exakte Kenntnis über den jeweiligen Entstehungsort des MR-Antwortsignals. Dafür sind drei Zusatzfelder (magnetische

Gradientenfelder) notwendig, die durch Spulen erzeugt werden und eine Änderung des Gesamtmagnetfeldes in jedem Volumenelement bewirken.

Der *Schichtselektionsgradient* erzeugt eine Veränderung der Larmorfrequenz in Richtung der z-Achse. Wird nun ein HF-Puls mit Larmorfrequenz appliziert, so wird dadurch lediglich eine Schicht angeregt.

Der *Phasenkodiergradient* führt zu einer kontrollierten Dephasierung der Spins, so dass in jeder Bildzeile die Spins eine andere Phasenlage haben.

Der dritte Gradient (*Auslesegradient* oder *Frequenzkodiergradient*) wird für die Zeit der Datenaufnahme orthogonal zu den beiden anderen Gradienten geschaltet und bewirkt, dass sich die Larmorfrequenzen der bereits angeregten Spins in Ausleserichtung ändern.

Insgesamt sind genau so viele Frequenz- und Phasenkodierschritte nötig, wie das erzeugte Schnittbild Bildpunkte in x- und y-Richtung (Matrix) haben soll. Der Ablauf dieses komplizierten Prozesses aus HF-Pulsen, Gradientenschaltungen und Datenaufnahme wird durch ein sogenanntes Sequenzprotokoll gesteuert (Abbildung 1). Durch Veränderung einzelner Messparameter, wie z.B. Echozeit (TE) und Relaxationszeit (TR), kann dabei die Gewichtung (z.B. T1-/T2-Wichtung) beeinflusst werden.

Die Signalintensität der Volumenelemente (Voxel) wird in Grauwerten kodiert abgebildet. Da sie durch zahlreiche Parameter (z.B. Magnetfeldstärke und Messparameter) bestimmt wird, gibt es keine Normwerte für das Signal bestimmter Gewebe und keine definierte Einheit, wie es sie z.B. in der CT (Hounsfield-Einheiten) gibt. Die Bildinterpretation stützt sich stattdessen auf den Gesamtkontrast, die jeweilige Gewichtung der Messsequenz und die Signalunterschiede zwischen einzelnen Gewebetypen.

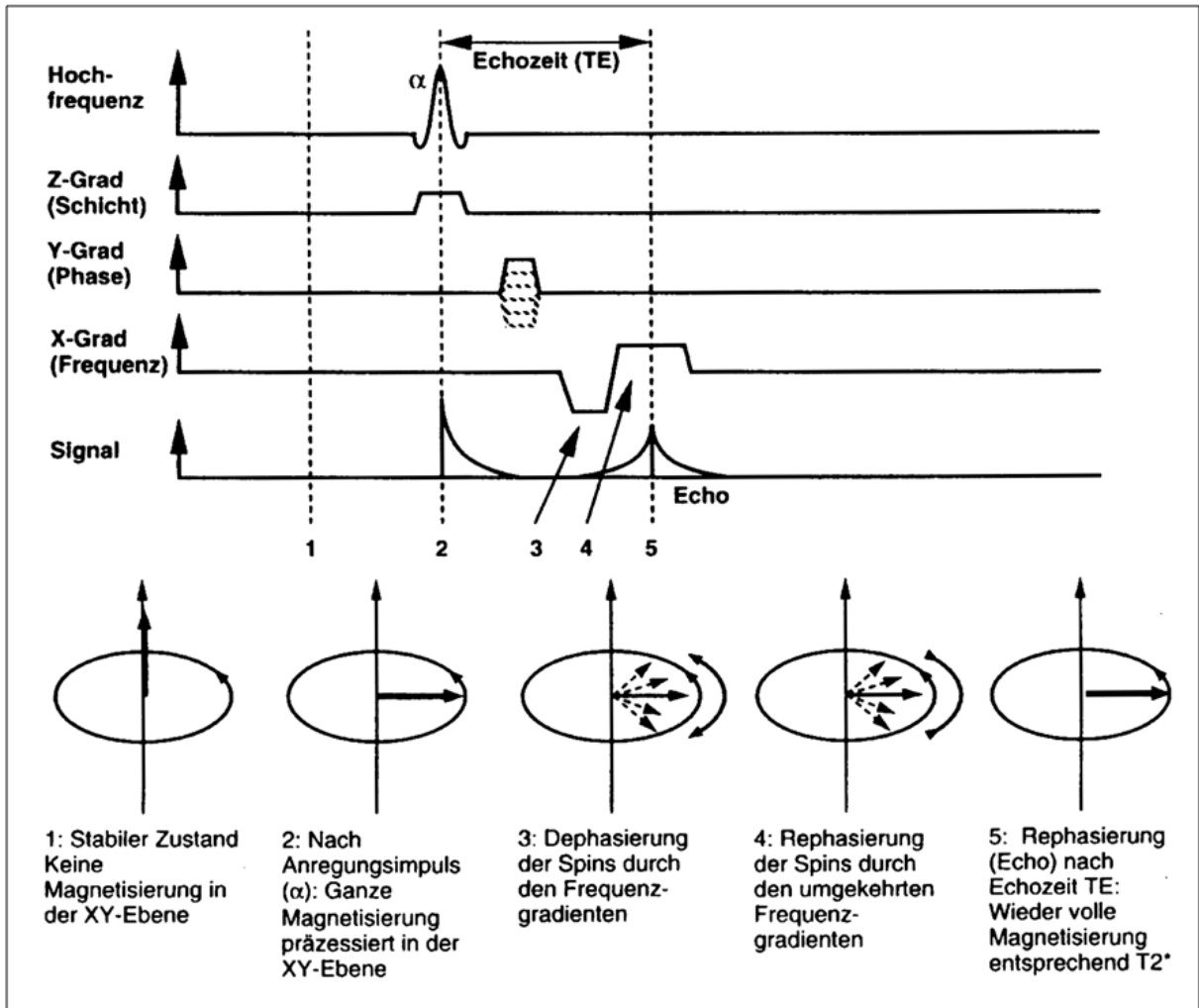


Abbildung 1: Pulssequenzschema einer Gradienten-Echo-Sequenz: Der Pulswinkel des Anregungspulses ist kleiner als 90° , es wird ein Gradienten-Echo durch Umschaltung des Frequenzkodiergradienten erzeugt (nach Weishaupt / Köchli / Marincek [136])

2.3. Kontrastmittel in der MRT

Die einfache Veränderung der Kontraste von Geweben mit Hilfe der Messparameter ließen zu Beginn der Anwendung der Magnetresonanztomographie Kontrastmittel überflüssig erscheinen. Die Erfahrung lehrte jedoch, dass die Diagnostik durch Kontrastmittel verbessert werden kann [116].

Paramagnetische Substanzen auf der Basis von Gadolinium-Derivaten (Gd) sind die zurzeit am häufigsten verwendeten MR-Kontrastmittel. Laniado et al. [66] beschrieben 1984 die erste Anwendung von Kontrastmittel am Menschen. Das erste MR-Kontrastmittel wurde in der Bundesrepublik Deutschland 1988 zugelassen (Gd-DTPA, Schering, Handelsname Magnevist[®], Konzentration 500 mmol/l).

Gadolinium ist ein chemisches Element im Periodensystem der Elemente mit dem Symbol Gd und der Ordnungszahl 64. Durch das starke magnetische Moment, welches 600 – 800 mal stärker ist als das eines Protons, verändert es die T1- und T2-Relaxationszeiten im umliegenden Gewebe [87]. Im Vergleich zu anderen paramagnetischen Substanzen (Cr^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{3+}) bietet Gd^{3+} in Hinblick auf die Anzahl ungepaarter Elektronen, Anzahl der Ligandenstellen für Wassermoleküle, Mobilität der hydratisierten Moleküle und den Effekt auf die T1-Relaxationszeit die günstigsten Eigenschaften [132]. Da freies Gadolinium jedoch in den Interzellularraum diffundieren und Kalziumbindungsstellen blockieren kann, besitzt es eine hohe Toxizität auf die myokardiale Kontraktilität, die Koagulation, auf Kalzium-abhängige Enzymreaktionen, die Neurotransmission und auf Mitochondrien. Die Anwendung erfolgt daher in Form von stabilen Komplexen wie zum Beispiel Gd-DTPA mit einer Stabilitätskonstante von 10 [21,22], die durch eine schnelle renale Elimination als sicher einzustufen sind [132].

Man kann zwischen extrazellulären und intravaskulären (blood pool) Kontrastmitteln unterscheiden. Zu den extrazellulären Kontrastmitteln zählen Gd-DTPA, Gd-DOTA (Dotarem[®]), das nichtionische Gadodiamid (Omniscan[®]) sowie Gadoteriol (ProHance[®]), die alle ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften besitzen und innerhalb von 24h zu 95% renal eliminiert werden. Gd-DTPA ist stark hydrophil und wird im Körper weder biotransformiert noch an Plasmaproteine gebunden. Nach intravenöser Applikation

kommt es zu einem Anstieg (Peak) der Plasma-Kontrastmittel-Konzentration, der innerhalb der ersten fünf Minuten durch die Diffusion des Kontrastmittels in den extrazellulären Raum wieder abfällt.

Es wird angenommen, dass extrazelluläre Kontrastmittel schon beim ersten Durchgang durch die Gewebe zu etwa 50% extrahiert werden [88]. Dies bedeutet, dass sich das Kontrastmittel nach einigen Umläufen (ca. 2-3 min) auf das gesamte extrazelluläre Volumen, etwa 250 ml / kg KG, verteilt hat. Intravasale Kontrastmittel haben hingegen die Eigenschaft, dass sie entweder gar nicht oder nur teilweise durch das Endothel diffundieren. Das heißt, im Idealfall bleibt ihre Verteilung auf das Plasmavolumen, etwa 50 ml / kg KG, beschränkt. Die Konzentration von intravasalen Kontrastmitteln kann daher bei Erreichen der Gleichgewichtsverteilung fünfmal höher sein, als die eines extrazellulären Kontrastmittels mit gleicher Dosierung.

Bei den intravasalen Kontrastmitteln kann man zwei grundlegend verschiedene Ansätze unterscheiden, die beide auf bereits bekannte Technologien aufbauen. Der erste Ansatz beruht auf superparamagnetischen Partikeln auf Eisenoxidbasis (Clariscan®) als magnetischen Baustein, wodurch die korpuskulare Natur des Kontrastmittels als Beschränkung der Verteilung genutzt wird [118]. Diese Kontrastmittel werden vom retikulo-endothelialen System (RES) aufgenommen und aus dem Kreislauf entfernt, woraus sich deren Anwendung als Negativ-Kontrastmittel für die Leberdiagnostik ableitet.

Der zweite Ansatz hingegen basiert auf Chelaten des Gadolinium-Ions, die entweder eine kovalente Bindung der Chelate an ein Makromolekül (Gd-DTPA-Albumin [18], Gd-DTPA-Polylysin [131], Gd-DTPA-Dextran [32]) oder eine reversible Bindung eines niedermolekularen Kontrastmittels an ein endogenes Makromolekül (MS-325 / Vasosist® [90], B-22956 [65]) aufweisen und aufgrund des resultierend hohen Molekulargewichts an der Diffusion in den extrazellulären Raum gehindert werden. Makromolekulare Kontrastmittel auf Gadoliniumbasis weisen durch ihre freie Diffusion durch die Fenestrae des glomerulären Filtrationsapparates eine ähnlich kurze Plasmahalbwertszeit auf wie extrazelluläre Kontrastmittel. Allerdings sind die

Plasmakonzentrationen zu jedem Zeitpunkt um ein vielfaches höher.

Kontrastmittel mit niedermolekularer Natur (Molmasse etwa 1000 Dalton) enthalten im Wesentlichen zwei Strukturelemente, nämlich einen Gadolinium-Chelat-Komplex als magnetisch aktives Element und ein weiteres Strukturelement, das eine hohe Affinität für Serumalbumin hat. Diese intravaskulären Kontrastmittel gestatten die Abbildung vaskulärer Strukturen mit höherem Kontrast und während eines größeren Zeitfensters als traditionelle extrazelluläre Kontrastmittel, wie ein direkter Vergleich zwischen Gd-DTPA und Vasovist[®] bei Kaninchen zeigte [12].

Erst seit wenigen Jahren gibt es ernst zu nehmende Hinweise, dass die Möglichkeit einer Assoziation zwischen der Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel mit einer seltenen Sklerodermie-ähnlichen Systemerkrankung, der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF), besteht. In der Vergangenheit konnte dies vor allem nach Anwendung von Gadodiamid (Omniscan[®], GE Healthcare) und ausschließlich bei Patienten mit Nierenschädigung beobachtet werden [39]. Am häufigsten sind dabei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung betroffen, wobei ca. 90% der Patienten auf eine Dialyse angewiesen sind. Ob freies Gadolinium, der Gadolinium-Chelat-Komplex oder der Chelator zur Entstehung der NSF beiträgt, ist weiterhin unklar [63]. Sieber et al. [117] zeigten, dass das Risikopotential für lineare Kontrastmittel wie Gadodiamid und Gadoversetamid (OptiMARK[®], Covidien) deutlich höher ist als bei zirkulär konfigurierten Makrolid-Kontrastmitteln, wie z.B. Gadoteratmeglumin (Dotarem[®], Guerbet) oder Gadobutrol (Gadovist[®], Bayer Schering Pharma) und vermuten, dass die Stabilität des Gadolinium-Chelat-Komplex eine Schlüsselrolle für die Gd-assoziierte NSF spielt.

Aufgrund der potentiell schwerwiegenden Risiken gelten derzeit eine eingeschränkte Nierenfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) als Kontraindikation für die Gabe von Magnevist[®] und Omniscan[®]. Zusätzlich ist Omniscan[®] auch bei Patienten mit erfolgter bzw. geplanter Lebertransplantation kontraindiziert. Alle anderen Gd-haltigen Kontrastmittel sollten ebenso bei Risikopatienten nur mit Vorsicht und in möglichst geringer Dosierung eingesetzt werden [39].

2.4. Parallele Bildgebungsverfahren

Für eine bestmögliche Detektion und Klassifizierung von Krankheiten ist nicht nur ein optimaler Bildkontrast, sondern auch eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung notwendig. Dies resultierte in den Anfangszeiten der MRT in Messzeiten von bis zu einer Stunde pro Sequenz. Um eine deutliche Verkürzung der Messzeiten zu erreichen, erfolgte in der Vergangenheit eine stetige Verbesserung der Gradientensysteme, welche immer höhere Gradientenstärken und schnellere Schaltzeiten aufwiesen. Eine weitere Verkürzung mittels noch leistungsfähigerer Gradientensystemen ist jedoch zum einen technisch schwierig zu realisieren und zum anderen kann es dadurch zu peripherer Neurostimulation und Überschreitung zulässiger akustischer Grenzwerte kommen. Der bisher erfolgreichste alternative Ansatz bestand in der Entwicklung von Mehr-Kanal-Spulen-Anordnungen und damit verknüpft der Einführung der parallelen Bildgebung in den späten 90er Jahren [53,54].

Verschiedene Verfahren wie SMASH (Simultaneous acquisition of spatial harmonics), SENSE (Sensitivity encoding) und SPACE RIP (Sensitivity profiles from an Array of coils for encoding and reconstruction in parallel) haben Möglichkeiten zur Verkürzung von Messzeiten demonstriert [64,93,120]. Diese Methoden nutzen sowohl Gruppen von mehreren parallel betriebenen und an der Körperoberfläche platzierten Empfangsspulen als auch die räumliche inhomogene Sensitivität der einzelnen Spulenelemente zur räumlichen Kodierung des Resonanzsignals [45,94,101]. Dabei kann die simultane Kodierung durch mehrere verschiedene Sensitivitäten die sequentielle Gradientenkodierung ersetzen und ermöglicht so eine erhebliche Verkürzung der Messzeit.

Die parallelen Verfahren erlauben den Abstand der abgetasteten k-Raum-Linien zu erhöhen und so deren Anzahl zu reduzieren. Bei herkömmlicher Bildrekonstruktion für jede Einzelspule hat dies zur Folge, dass sich das Field-of-view (FOV) in der Phasenkodierrichtung proportional verkleinert. Über das FOV hinausragende Bildanteile werden dabei am gegenüberliegenden Bildrand als Faltungsartefakte dem eigentlichen Bild superponiert. Dies bedeutet, dass jeder Bildpunkt im reduzierten FOV

die Überlagerung zweier oder mehrerer Signalanteile von äquidistanten Ursprungsorten repräsentiert. Die Bilder der einzelnen Spulen sind daher diagnostisch nicht verwendbar. Aufgrund der parallelen Akquisition mit mehreren Spulen können Faltungsartefakte jedoch eliminiert werden. Entscheidend ist, dass bei der Superposition äquidistanter Signalanteile jede Komponente mit der lokalen Sensitivität der verwendeten Spule individuell gewichtet wird [95]. Da die einzelnen Spulenelemente stark verschiedene Sensitivitätsprofile aufweisen, müssen Spulen-Sensitivitäts-Profile erstellt werden. Dies erfolgt zumeist separat vor Akquisition der parallelen Bilder. Um Fehler zu vermeiden, die durch Änderung der Spulensensitivitäten zwischen Erstellung des Spulenprofils und der eigentlichen Akquisition entstehen können, wurden verschiedene Methoden zur Auto-Kalibration vorgestellt [47,79]. Diese Methoden müssen zusätzliche Linien im k-Raum akquirieren und erreichen somit nicht die Geschwindigkeit der Methoden, bei denen das Spulen-Intensitäts-Profil bereits im Voraus bekannt ist.

Die in dieser Arbeit verwendete Auto-SENSE-Technik [58] ist eine Kombination dieser beiden Methoden für dynamische Aufnahmen (selbst-kalibrierende sowie separat erstellte Spulen-Sensitivitäts-Profile), wodurch die Vorteile beider Verfahren genutzt werden können: zum Einen die Eliminierung einer fehlerhaften Kalibrierung durch Bewegungsartefakte zwischen beiden Messungen und zum Anderen ein maximaler Beschleunigungsfaktor (Akzeleration) der parallelen Bildgebung.

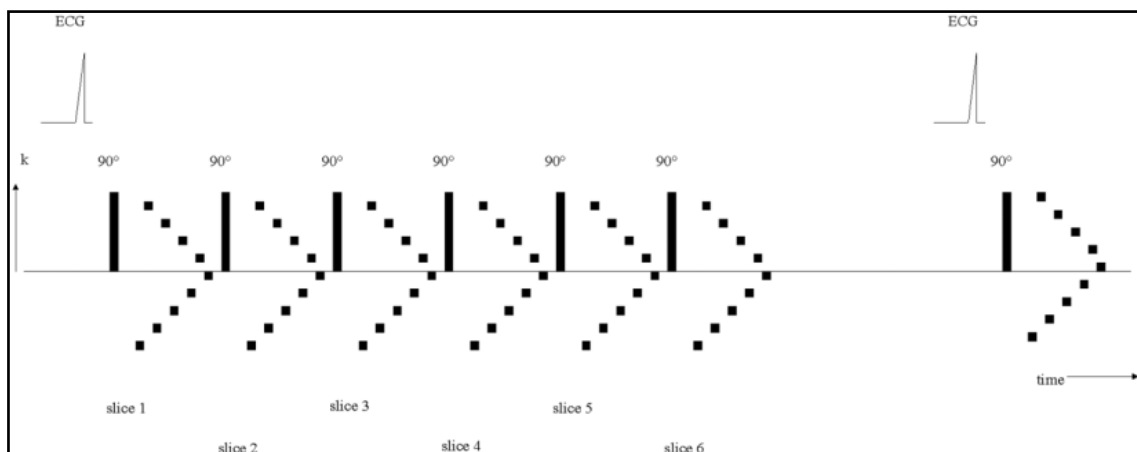


Abbildung 2: Darstellung einer Auto-SENSE-Sequenz in der Perfusionsbildgebung (nach Köstler et al. [58])

Für die Herzperfusionsbestimmung werden nach EKG-Triggerung alle Spins mit einem 90°-Puls gesättigt. Daraufhin wird das Bild der ersten Schicht durch eine Gradientenecho-Sequenz mit niedrigen Flipwinkeln (sog. Fast Low Angle Shot-Sequenz) akquiriert, dem FLASH-Modul. Nach erneuten Sättigungs-Pulsen werden weitere Schichten während des selben Herzschlages gemessen (Abbildung 2). Abhängig von der Herzfrequenz können somit sechs bis zehn Schichten während eines Herzzyklus akquiriert werden. Nach jedem Herzschlag werden die gemessenen k-Raum-Linien anhand eines dynamischen Schemas gewechselt. Die Bestimmung des Spulen-Intensitäts-Profiles erfolgt durch Kombination von aufgenommenen Bildern über mehrere Herzschläge, in denen sich das Objekt nicht ändert. Mit den Informationen dieser Kombination werden die eingefalteten Bilder zu einem vollständigen FOV entfaltet. Wie bei UNFOLD [73] rekonstruiert Auto-SENSE vollständige FOV-Bilder aus alternierend-reduzierten FOV-Daten. Die Phasenkodierlinien wurden in umgekehrt zentrischer Reihenfolge aufgenommen – die äußeren Linien des k-Raums sofort nach dem Sättigungspuls und das k-Raum-Zentrum nach ca. 80 ms. Dadurch wird der gleiche Kontrast erreicht, wie bereits Jerosch-Herold et al. [48] zeigen konnten.

2.5. Herzanatomie und Untersuchungsplanung

2.5.1. Anatomie & Physiologie

Das Herz ist ein nicht-paariges, muskuläres Hohlorgan. Es befindet sich innerhalb des Herzbeutels im Mediastinum und liegt dem Zwerchfell breitbasig auf. Somit werden die Bewegungen des Zwerchfells bei der Atmung auf das Herz übertragen. Nach lateral wird das Herz durch die Pleura der beiden Lungenhälften begrenzt. Kranial des Herzens teilt sich die Trachea in die beiden Hauptbronchien, wobei der linke Hauptbronchus vom Aortenbogen überquert wird. Nach ventral liegt das Herz unmittelbar dem Sternum an, nach dorsal grenzt es an den Ösophagus. Makroskopisch besteht das Herz aus 4 Kammern. Die Herzwand kann von außen nach innen in Epikard, Myokard und Endokard unterteilt werden.

Der Herzmuskel durchläuft bei gesunden Erwachsenen in Ruhe etwa 60 – 80 Kontraktionszyklen pro Minute. Ein Kontraktionszyklus setzt sich aus Systole und Diastole zusammen. Die Dauer der Systole ist sowohl in Ruhe als auch unter Belastung in etwa konstant. Die Diastole hingegen verkürzt sich unter Belastung und dient somit als Zeitpuffer für höhere Herzfrequenzen.

Das Koronararteriensystem, welches im Sinus von Valsalvae entspringt und zwischen Epikard und Myokard liegt, versorgt über drei Hauptarterien den Herzmuskel. Die Koronararterien sind so genannte „funktionelle Endarterien“. Dies bedeutet, dass eine einzelne Arterie zwar mit anderen Arterien anastomosiert ist, diese Verbindungen jedoch zu schwach sind, um bei Mangelversorgung eine Durchblutung des Gewebes auf einem anderen Weg zu gewährleisten.

2.5.2. Pathologie

Die KHK ist eine Erkrankung der Koronararterien. Sie wird durch Atherosklerose verursacht – also durch Ablagerungen in den Gefäßwänden, die zu einer Verringerung des Gefäßinnendurchmessers und einer Versteifung der Gefäße führen. Infolgedessen kann die Durchblutung des Herzmuskels beeinträchtigt werden, so dass die Sauerstoffversorgung unter Umständen nicht ausreicht. Es entsteht ein Missverhältnis

zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot, welches als Koronarinsuffizienz bezeichnet wird. Die Folge des Sauerstoffmangels im Herzmuskelgewebe ist die Ischämie.

Die KHK ist primär als chronische Erkrankung zu bewerten, die sich im Verlauf von Jahrzehnten sukzessive durch einen schleichenden Prozess der Atherosklerose verschlechtert. Leitsymptom der KHK sind einschnürende Schmerzen im Brustkorb (Angina pectoris), die vor allem bei Belastung auftreten. Mit zunehmender Progredienz der Erkrankung verschlechtern sich die Lebensqualität des Patienten und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Begleiterkrankungen, wie Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz. Zudem erhöht sich das Risiko von akuten, lebensbedrohlichen Komplikationen wie dem Herzinfarkt.

2.5.3. Anatomische Untersuchungsplanung

Eine genaue und reproduzierbare anatomische Planung ist Grundlage einer guten MR-Untersuchung, insbesondere, da die Darstellung des Herzens jeweils an die Anatomie des Patienten angepasst werden muss. Dies erfolgt unter Verwendung von doppelt angulierten Schnittführungen, welche dann den Achsen des Herzens und nicht den Achsen des Raumes entsprechen. Durch die Wahl dieser doppelt angulierten Schnitte, die weitgehend aus der Echokardiographie übernommen wurden, ist es möglich, eine Vielzahl anatomischer Strukturen in wenigen Bildern zu erfassen.

Für die Perfusionsbildgebung werden Kurzachsenschnitte verwendet. Dafür werden nacheinander drei Übersichtsmessungen (Scouts) gemessen, wobei der zweite Scout auf den ersten und der dritte Scout auf den zweiten geplant werden. Auf dem resultierenden doppelt angulierten dritten Übersichtsscan (sog. Pseudo-Vierkammerblick) können dann doppelt angulierte Kurzachsenschnitte geplant werden, welche streng orthogonal zum Ventrikelmyokard liegen. Eine fehlerhafte Planung der Kurzachsenschnitte führt zu einem Schräganschnitt des linken Ventrikels, der sich dann als ovale – und nicht korrekt als kreisrunde – Figur darstellt (Abbildung 3).

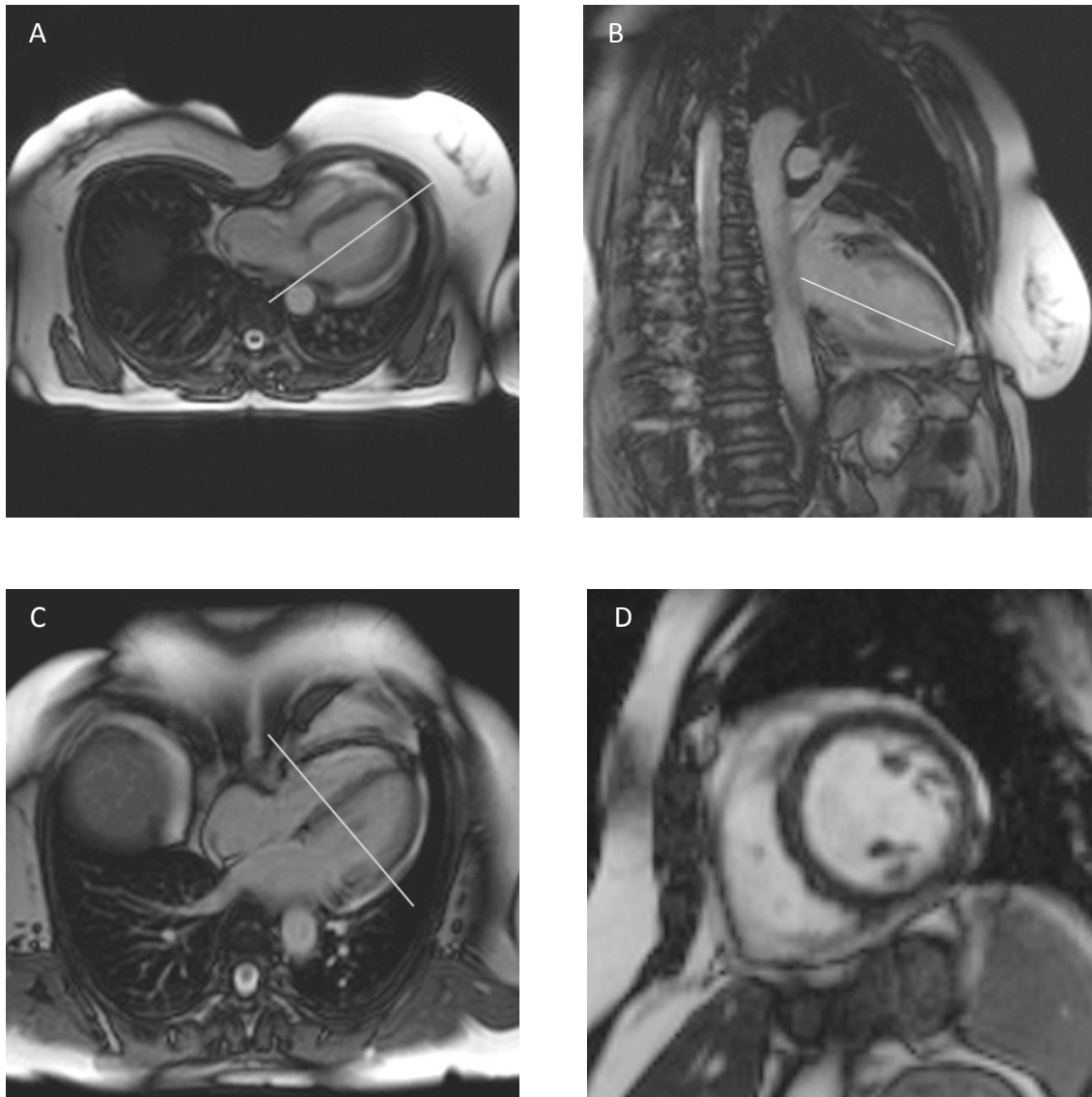


Abbildung 3: Der doppel-angulierte Kurzachsenschnitt (D) ist ein Querschnitt von linkem (und rechten) Ventrikel und rechtwinklig zu beiden linksventrikulären Längsachsen. Die Planung erfolgt anhand von 3 Übersichtsscans:

1. Mit Hilfe eines nicht angulierten transversalen Übersichtsscans (A) wird ein zweiter Scan geplant, der den linken Ventrikel in seiner maximalen Längsausdehnung erfasst (B). Dazu wird die Schnittebene durch die Spitze des linken Ventrikels und die Mitte der Mitralklappe gelegt. Es resultiert ein einfach-angulierter Übersichtsscan, der sog. Pseudo-Zweikammerblick.
2. Der Übersichtsscan 3 (C) wird senkrecht zum Übersichtsscan 2 (B) geplant - der vorangegangene Scan also um 90° gekippt. Der Schnitt wird ebenso durch Ventrikelspitze und Koarktationspunkt der Mitralklappe gelegt. Es resultiert ein doppelt-angulierter Übersichtsscan, der sog. Pseudo-Vierkammerblick.
3. Anhand des dritten Übersichtsscans können die Kurzachsenschnitte (D) geplant werden. Bei korrekter Planung stellt sich dann das Myokard des linken Ventrikels kreisrund dar.

3. Material und Methoden

3.1. Bildakquisition

Sämtliche Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla MR-System Magnetom VISION (Siemens Medizintechnik, Erlangen) durchgeführt. Zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR) und für die parallele Bildgebung wurde eine 4-Kanal-phased-array Körperspule verwendet. Betriebssystem und Benutzersoftware basierten auf einem UNIX Computersystem Sun Ultra-Sparc 20 (SUN Microsystems, Grassbrunn).

Die Probanden wurden in Rückenlage und Atemanhalte-Technik untersucht. Zunächst wurde auf Scouts die zu erfassenden Bildebenen gewählt. Die Aufnahmeebenen für die Kurzachsenschnitte wurden doppelt anguliert, d.h. sie liegen quer zur langen Herzachse. Bei Akquisition von 6-10 Schichten pro Herzschlag und einer Schichtdicke von jeweils 8-10 mm konnte somit das gesamte linksventrikuläre Myokard erfasst werden. Bei einer Bildauflösung von 2-3 mm konnte eine differenzierte Beurteilung von Subendokard und Subepikard ermöglicht werden. Als Sequenz dienten eine Arrhythmie-insensitive, EKG-getriggerte Turbo-FLASH-Sequenz [139] sowie die bereits vorgestellte Auto-SENSE-Sequenz.

Für die Auto-SENSE-Aufnahmen wurden folgende Parameter verwendet: FOV 400 x 300 mm, Repetitionszeit (TR) 2,4 ms, Echozeit (TE) 1,2 ms, Flipwinkel 18°, Abstand zwischen Sättigungspuls und Beginn der FLASH-Sequenz 10 ms, in Abhängigkeit der Herzfrequenz 24-40 Phasenkodierschritte, Schichtdicke 8-10 mm. Ein Vorteil der Auto-SENSE-Technik war die Erhöhung der Schichtanzahl, wodurch eine Beurteilung des gesamten Myokards ohne Zwischenschichtabstand erfolgen konnte. Um unter Verwendung der Turbo-FLASH-Sequenz eine möglichst repräsentative Aufnahme des Myokards zu erreichen, musste zusätzlich ein Zwischenschichtabstand verwendet werden, welcher der Schichtdicke entsprach (Abbildung 4). Beide Sequenzen wiesen den Vorteil einer kurzen Akquisitionszeit auf, woraus eine Minimierung von Bewegungsartefakten resultierte.

Über eine Antekubital-Vene wurde das extrazelluläre Kontrastmittel Gd-DTPA (Magnevist®, Schering, Berlin) in einer Dosierung von 0,025 mmol/kg KG, gefolgt von

20 ml physiologisch konzentrierter Natriumchloridlösung appliziert. Dies erfolgte automatisch unter Verwendung eines Injektomaten (Medrad, Volkach) mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 4 ml/s. Die parallel zum Untersuchungsbeginn gestartete Kontrastmittelgabe war somit durch eine möglichst kompakte Bolusform charakterisiert. Durch die niedrige KM-Dosierung wurde gewährleistet, dass bei den verwendeten Sequenz-Einstellungen auch im linken Ventrikel annähernd von einem linearen Zusammenhang zwischen Kontrastmittelkonzentration und gemessenem Signal ausgegangen werden konnte. Nach Messungen von Jerosch-Herold et al. wird die Konzentration des Kontrastmittels unter Annahme eines linearen Zusammenhangs zwischen Signal- und Kontrastmittelkonzentration bei einer Konzentration von 2 mmol/l im linken Ventrikel um höchstens 11% unterschätzt [48]. Höhere KM-Dosen hätten zwar zu einem verbesserten myokardialen Enhancement geführt, jedoch würde die höhere KM-Konzentration in den Ventrikeln zu Sättigungseffekten führen, welche sich negativ auf die Quantifizierung einer Perfusionsreserve auswirkt und zusätzlich Artefakte im Übergang zwischen Ventrikel und Myokard verursachen könnte [51].

In Atemanhalte-Technik erfolgte anschließend die Aufnahme von 40 aufeinanderfolgenden Bildern, wobei die zeitliche Auflösung ein Bild pro Herzschlag betrug. Bei einer Akquisitionszeit von < 200ms konnten unter Verwendung der Turbo-FLASH-Sequenz je nach Herzfrequenz (RR-Intervall – Zeit zwischen zwei Herzaktionen) 3-5 Schichten pro Herzschlag akquiriert werden. Durch das parallele Bildgebungsverfahren Auto-SENSE konnten 6-10 Schichten pro Herzschlag aufgenommen werden. Die Schichten wurde so gewählt, dass sowohl die am weitesten basal als auch die am weitesten apikal gelegene Schicht ein Lumen aufwies, welches vollständig von Myokard umgeben war. Es wurden die Schichten in einer versetzten Anordnung (Reihenfolge der Datenakquisition z.B. 1./3./2./4. Schicht) aufgenommen.

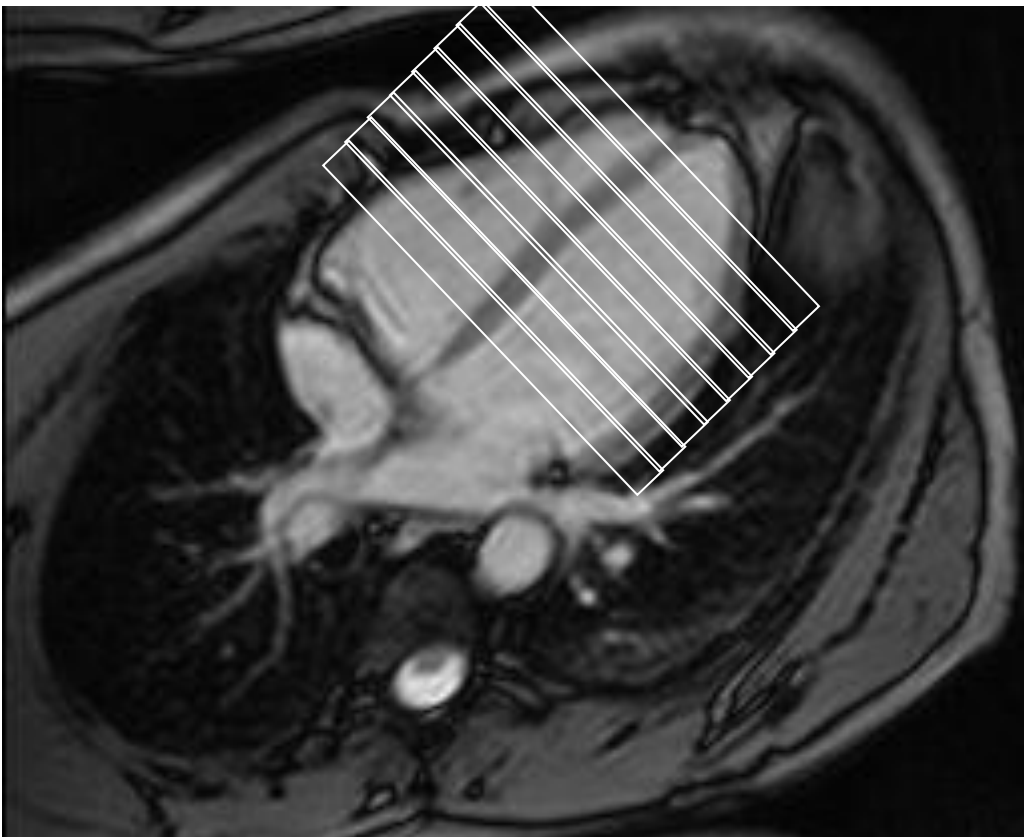
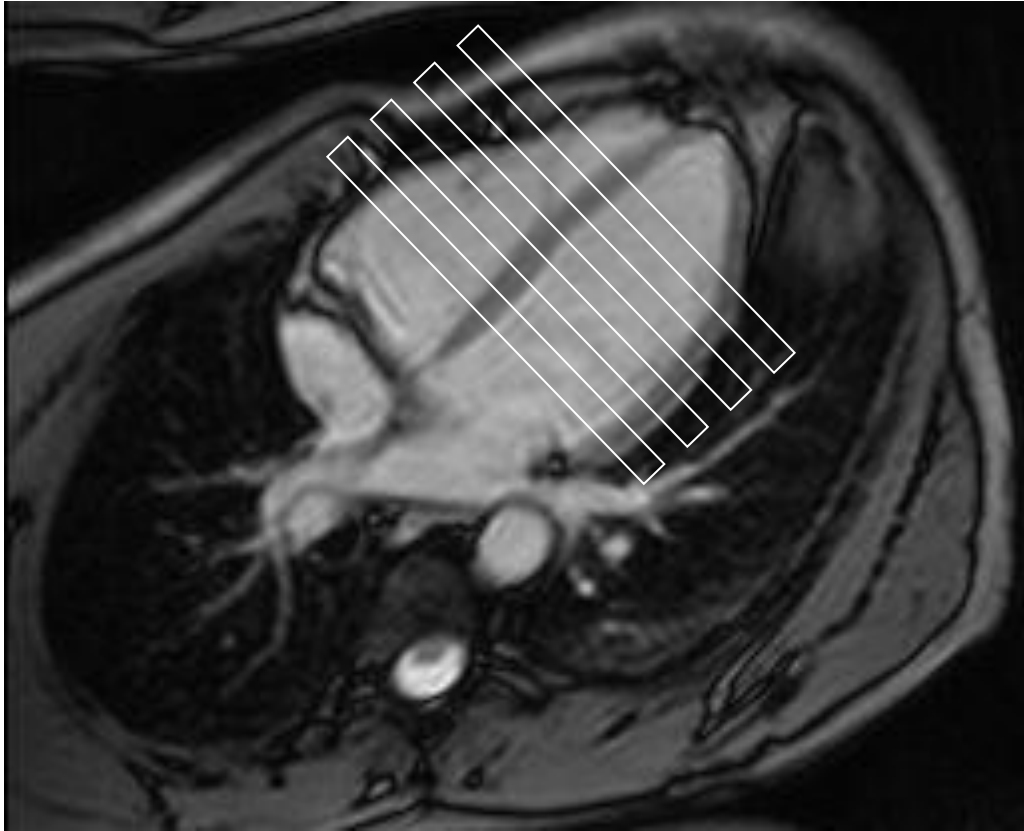


Abbildung 4: Exemplarische Schichtführung an einem nicht doppelt-anguliertem Modell unter Verwendung einer Turbo-FLASH-Sequenz (oben) sowie mittels Auto-SENSE (unten).

3.2. Auswertung der Bilddaten

Die Datenauswertung erfolgte auf einem PC mit Linux Betriebssystem (SuSe Linux 8.0) anhand von selbst entwickelten Software-Applikationen. Mittels des Segmentationsprogrammes CPER (CardioPerfusion), des Programmes zur Umrechnung der Signalintensitäts-Zeit-Kurven in Kurven mit Konzentrationsänderung CPER2DECO (CardioPerfusion to Deconvolution) und des Entfaltungsprogrammes DECO (Deconvolution) wurden 1656 Sektoren in 207 Schichten analysiert. Während das Segmentationsprogramm CPER auf Linux-Basis programmiert wurde, erfolgte für die beiden anderen Programme (CPER2DECO und DECO) die Verwendung der Programmiersprache IDL (Interactive Data Language, Version 5.2 für Windows; Research Systems, Inc.).

Anhand dieser Programme erfolgte eine Korrektur des B_1 -Feldes (Basislinienkorrektur), eine Kontaminationskorrektur sowie die Entfaltung der Signalintensitätszeitkurven auf die arterielle Inputfunktion (AIF).

3.2.1. Segmentierung der Bilddaten – CPER

Für jede Schicht wurde ein Referenzbild vor Anfluten des Kontrastmittels definiert (Abbildung 5). Unter Verwendung eines weiteren Referenzbildes zu einem Zeitpunkt mit möglichst hohem Kontrast zwischen Ventrikellumen (deutliche Aufhellung durch den Kontrastmittel-Bolus) und Myokard wurden manuell endo- und epikardiale Myokardkonturen eingezeichnet sowie je eine Messfläche (Region of Interest, ROI) in das Lumen von linkem und rechtem Ventrikel gelegt (Abbildung 6). Die Papillarmuskeln wurden zum Lumen gezählt, aber von der Ventrikellumen-ROI ausgeschlossen. Die Myokardkonturen wurden relativ restriktiv eingezeichnet, um Kontamination aus den Ventrikeln durch „spill-over“ (Partialvolumeneffekte sowie Kontamination durch eine limitierte Anzahl der Phasenkodierschritte) zu minimieren. Das bedeutet, dass das Myokard wesentlich schmaler als die eigentliche Wanddicke eingezeichnet wurde. Anschließend wurde das eingezeichnete Ventrikelmyokard in acht gleich große Sektoren eingeteilt. Per definitionem war die Verlängerung des anterioren Übergangs zwischen linkem und rechtem Ventrikelmyokard die Grenze zwischen erstem und

achtem Sektor [105]. Die acht Sektoren wurden dem Uhrzeigersinn entgegengesetzt angeordnet. Durch einen automatischen Algorithmus wurden die zuvor getroffenen Einstellungen auf alle 40 Bilder einer Schicht übertragen.

Aufgrund der langen Aufnahmezeiten von bis zu 45 s und der gewählten Atemanhaltetechnik kam es bei einigen Perfusionsstudien zu atembedingten Bewegungsartefakten durch die Atemverschiebung des Herzens. Alle Bilder pro Schicht mussten deshalb manuell kontrolliert und gegebenenfalls die Myokardkonturen auf die veränderte Situation der Einzelbilder angepasst werden. Dafür konnten einzelne Begrenzungspunkte sowohl hinzugefügt als auch entfernt werden. Der automatische Algorithmus stellte somit lediglich eine Hilfe dar.

Mittels des Unterprogrammes PCALC (Perfusion Calculation) wurden für alle acht Sektoren und die beiden ROIs einer Schicht sowie für alle Schichten jeweils ein Mittelwert pro Bild errechnet und damit die Änderung der Signalintensität für die Zeit von 40 Herzschlägen im Sinne von Signalintensitäts-Zeit-Kurven sowohl graphisch als auch tabellarisch dargestellt.

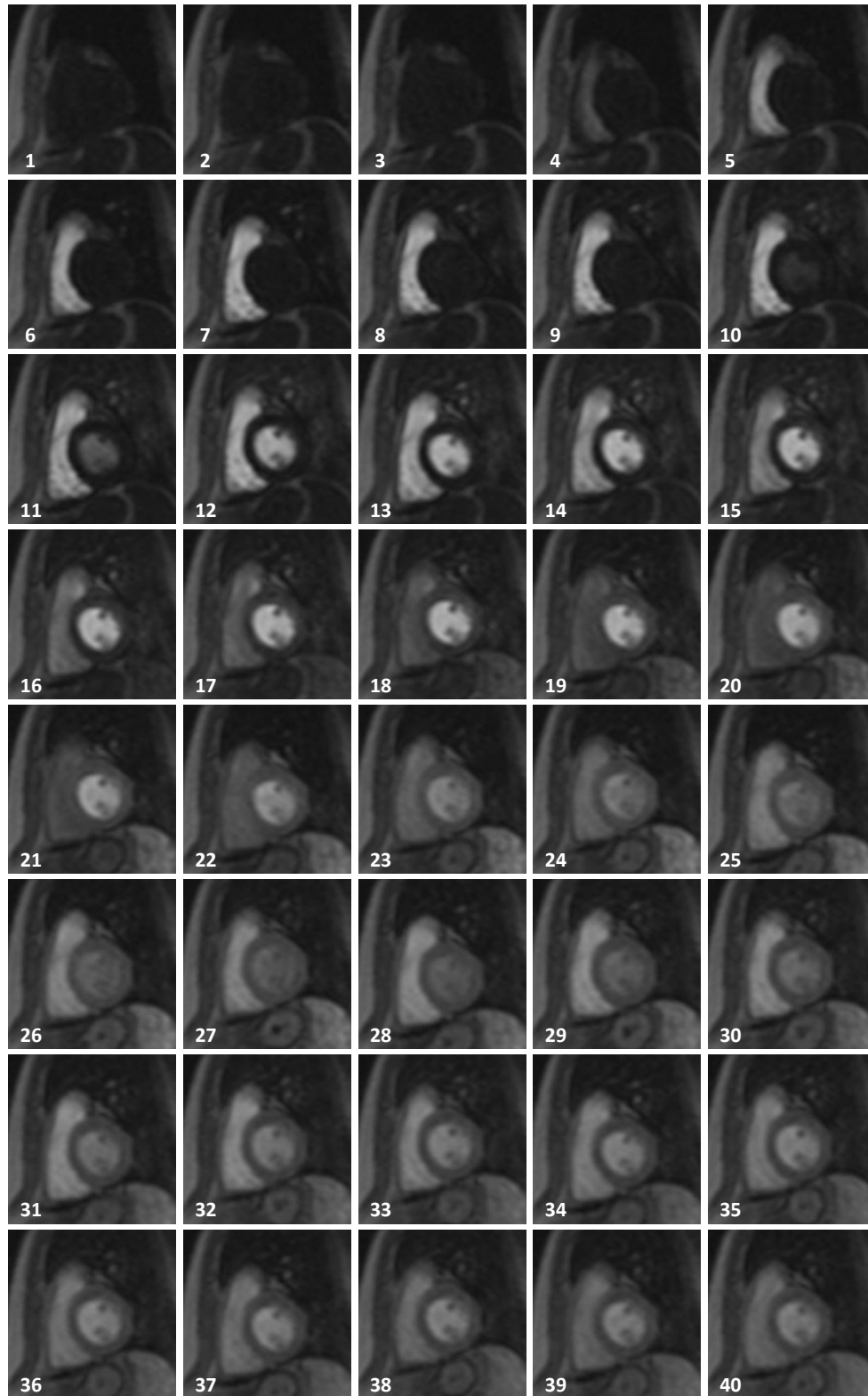


Abbildung 5: Perfusionsserie mit Akquisition von 40 konsekutiven Aufnahmen während der KM-Gabe. Anhand der Aufnahmen erfolgt die Definition eines Referenzbildes vor Anflutung des KM (z.B. Bild 3) und mit optimalem Kontrast zur Markierung der Myokardkonturen (z.B. Bild 13 oder Bild 23).

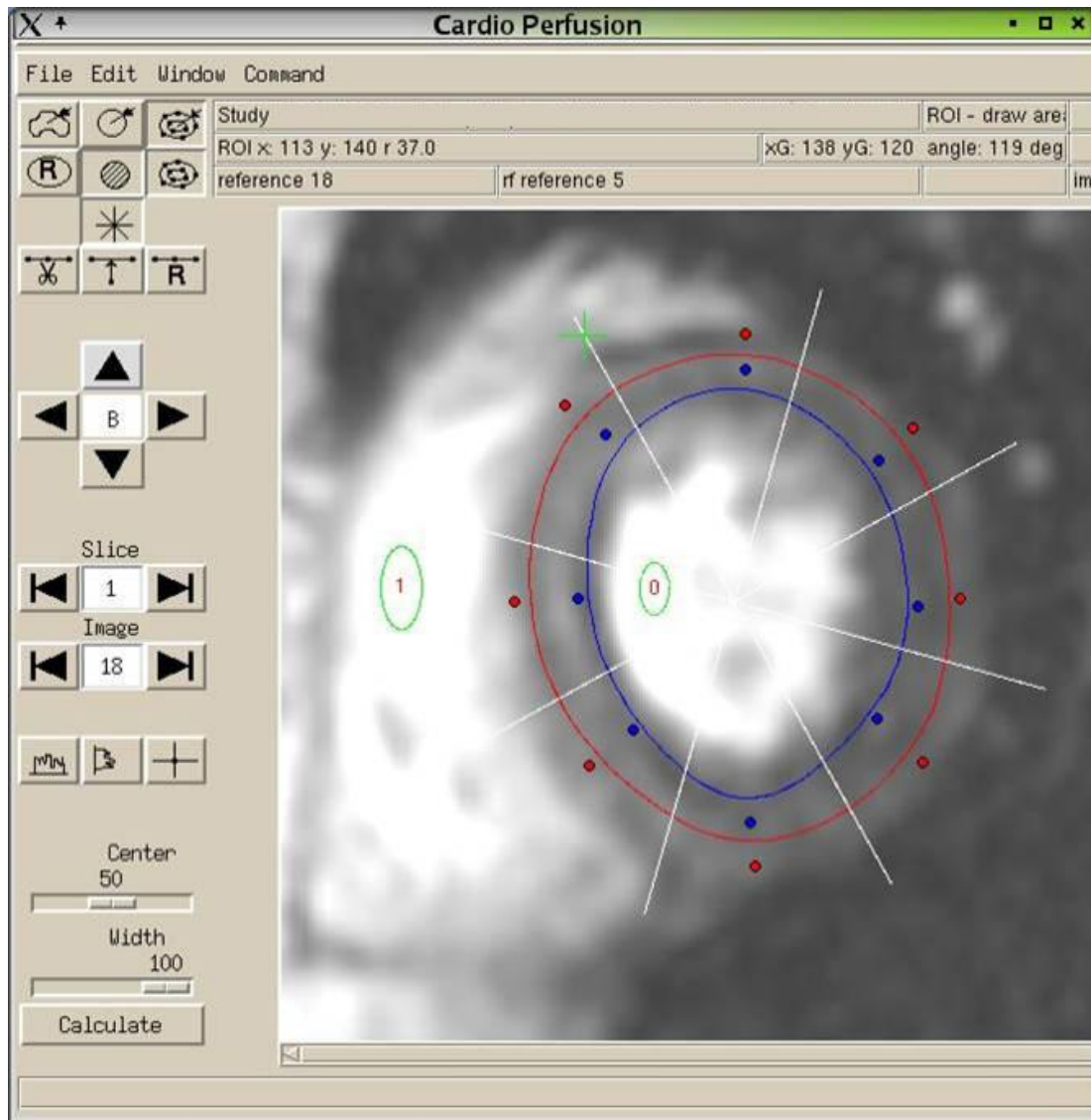


Abbildung 6: Screenshot des Segmentierungsprogramms CPER. Anhand der roten und blauen Punkte kann die subendo- und subepikardiale Kontur definiert bzw. korrigiert werden. Sowohl die rote als auch die blaue Linie verhält sich dabei ähnlich eines Gummibandes. Im linken Teil des Programmfensters kann das darzustellende Bild (Image) und die Schicht (Slice) angewählt sowie die Myokardkontur und die ROI's bearbeitet werden. Zudem können die Fensterung der Bilder verändert (Center, Width) und Histogramme angezeigt werden. ROI-0 (grüne Umrandung) kennzeichnet den linken Ventrikel, ROI-1 den rechten Ventrikel. Das grüne Kreuz kennzeichnet den Übergang von rechtem zu linkem Ventrikel ventralseitig und definiert somit die Grenze zwischen erstem und achtem Segment. Die Segmente sind dem Uhrzeigersinn entgegengesetzt angeordnet. Mit „Calculate“ wird das Unterprogramm PCALC gestartet.

3.2.2. Korrektur von Feldinhomogenitäten und Kontamination – CPER2DECO

Mit CPER2DECO wurden unumgängliche Artefakte durch ein inhomogenes B₁-Feld (Basislinienkorrektur) sowie durch Kontamination (Partialvolumeneffekte, limitierte Auflösung und Bewegungsartefakte) erkannt und entfernt. Die Geometrie der resultierenden korrigierten Signalintensitäts-Zeit-Kurven der einzelnen Sektoren ließ somit eine relative Beurteilung des Schweregrads einer regionalen Perfusionsminderung zu.

3.2.2.1. B₁-Feld-Korrektur

Durch die Inhomogenität des B₁-Feldes [50] besaßen die ohne Korrektur berechneten Signalintensitäts-Zeit-Kurven unterschiedliche Basislinien. Dabei wurde deutlich, dass oberflächen- und somit spulennahe Sektoren (also die Sektoren im anterioren Myokardbereich) eine höhere Intensität aufwiesen als spulenerne Sektoren. Um diese Inhomogenität des B₁-Feldes auszugleichen (Abbildung 7), erfolgte eine Normierung der Signalintensitätswerte (SI-Werte) entsprechend der mittleren Signalintensität der Basislinie. Dies bedeutet, dass das Signal der Basislinie vom Signal der Intensitätskurve subtrahiert und die resultierende Signalintensitäts-Zeit-Kurve durch die Basislinie dividiert wurde [60].

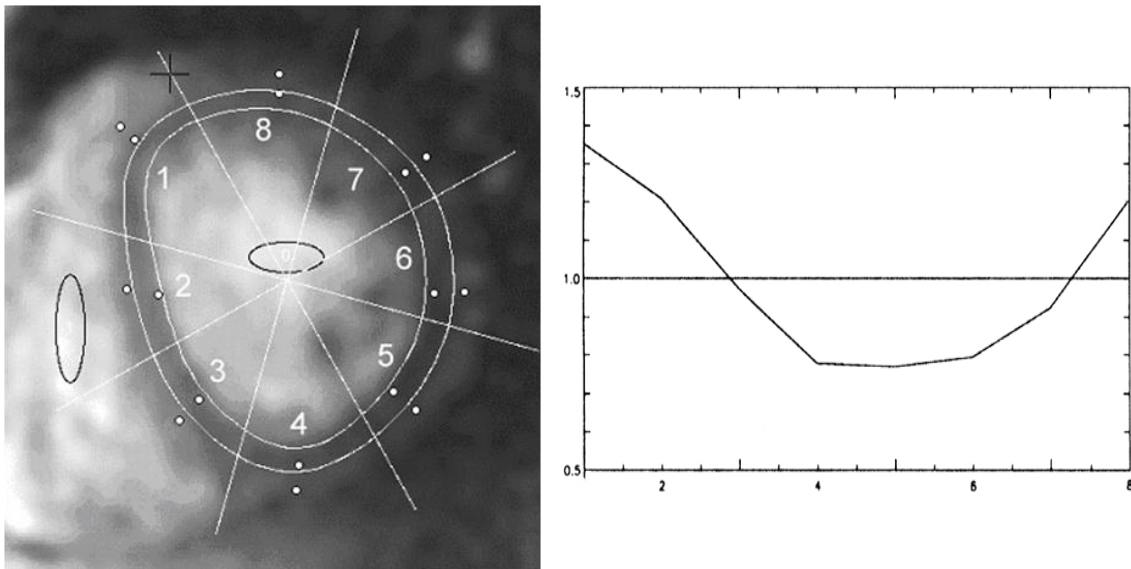


Abbildung 7: Darstellung der einzelnen Segmente, wobei Segment 1 fast unmittelbar retrosternal liegt (links) und somit der Abstand zur Spule am kürzesten ist. Rechts Darstellung der Funktion der B₁-Feldkorrektur zur Normierung der Basislinien.

Um eine Quantifizierung bzw. Semi-Quantifizierung zu ermöglichen, musste die arterielle Input-Funktion (AIF) gemessen werden. Dies erfolgte durch die Bestimmung der Signalintensitätsveränderungen im ROI des linken Ventrikels während der Kontrastmittelbolus im ersten Körperkreislauf („first-pass-effect“) das Herz erreicht. Es erfolgte eine Normierung, indem die Signalintensitäts-Zeit-Kurve der Messfläche des linken Ventrikels mit dem Mittelwert der Basislinien aller acht Sektoren einer Schicht skaliert wurde. Um Artefakte zu Beginn der gemessenen Perfusionsstudien zu verringern, wurden die beiden ersten Messwerte (nach einer und nach zwei Sekunden bzw. Bild 1 und 2) ignoriert.

Das Ergebnis der B_1 -Feld-Korrektur waren Signalintensitäts-Zeit-Kurven mit einer normierten Intensität und einem relativem Signalanstieg (Abbildung 8).

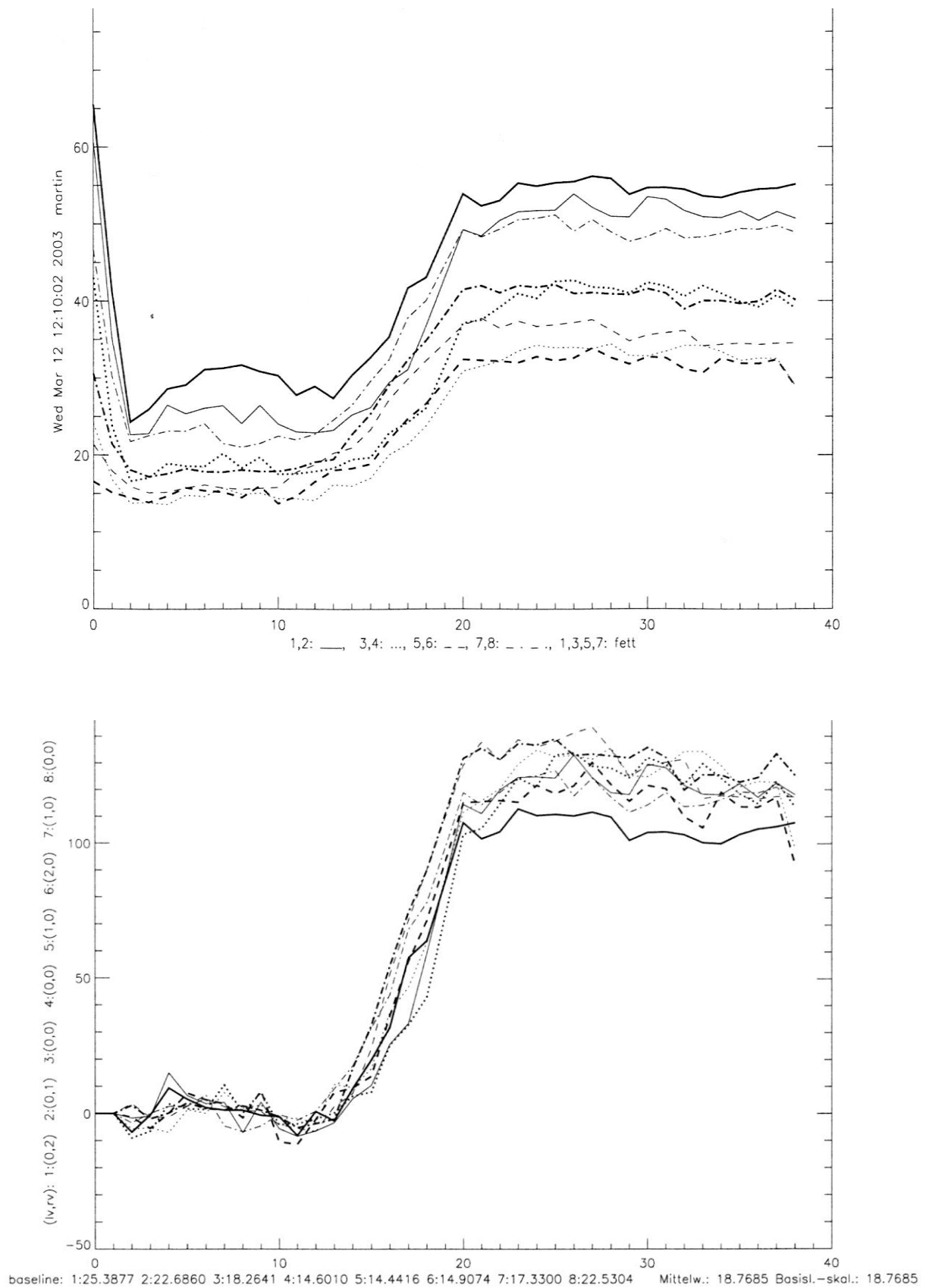


Abbildung 8: Darstellung der Signalintensitäts-Zeit-Kurven vor (oben) und nach (unten) B1-Feld- und Kontaminationskorrektur

3.2.2.2. Kontaminationskorrektur

Bei der in der Arbeit eingesetzten Untersuchungstechnik ist eine Kontamination der Signalintensitäts-Zeit-Kurven des Myokards durch Signal aus den Ventrikeln („spill-over“) in der MR-Herzperfusion unumgänglich. Sie führt zu Fehlbestimmungen der Perfusion und ist durch einen zeitigen Signalanstieg in den Signalintensitäts-Zeit-Kurven des Myokards erkennbar. Für den „spill-over“ gibt es verschiedene Gründe.

Da nicht alle Schichten orthogonal zum Myokard gelegt werden können, resultieren bei einer Schichtdicke von 10 mm Partialvolumeneffekte. Diese Kontamination ist am stärksten in den basis- und spitzennahen Schichten ausgeprägt.

Ein weiterer Grund für die Kontamination ist die limitierte Auflösung. Die Kanten-Bild-Funktion („edge spread function“) einer Sequenz zeigt, wie das Signal eines definierten Objekts in benachbarte Regionen ragt und somit sowohl in Leserichtung (FOV 400 mm, partielle Echo-Akquisition) als auch in Phasenkodierrichtung (reduziertes FOV von 300 mm) eine wesentliche Kontamination erkennbar ist (Abbildung 9).

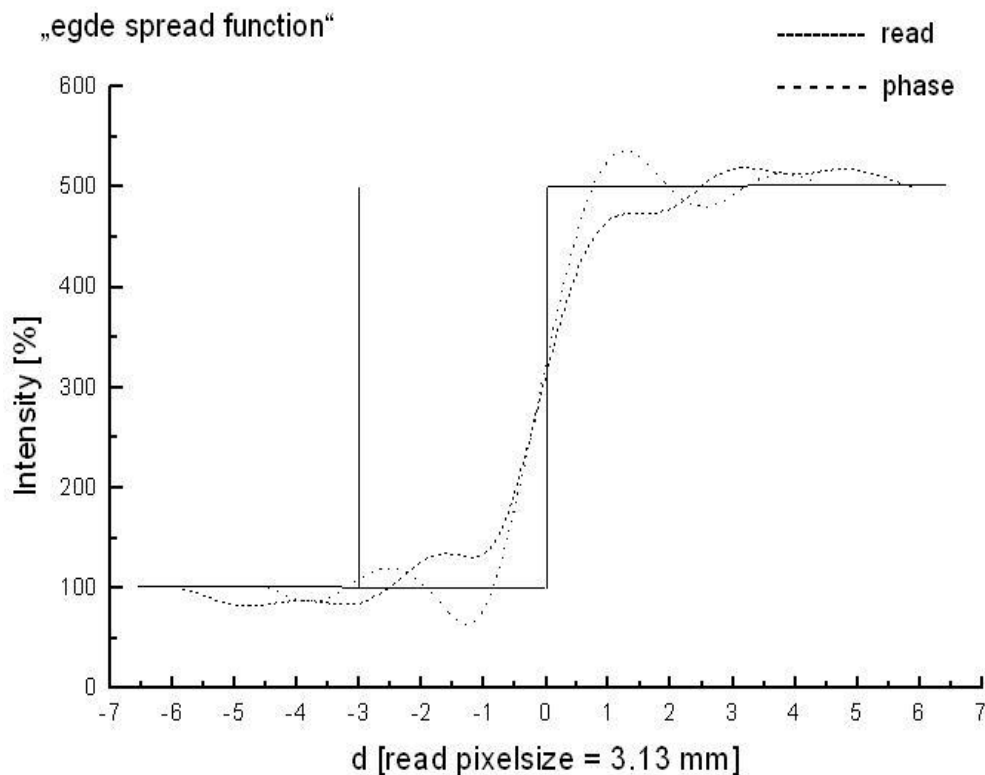


Abbildung 9: Darstellung der "edge spread function". Sowohl in der Phasenkodierrichtung als auch in der Ausleserichtung kommt es zu einer Kontamination.

Auch wenn mit den Perfusionssequenzen Akquisitionszeiten von unter 200 ms pro Herzschlag und Schicht, d.h. pro Bild, erreicht werden, können geringfügige Bewegungsartefakte entstehen, da bei Bildaufnahme die Herzbewegung fast, jedoch nicht vollständig „eingefroren“ ist. Dies ist insbesondere in der Systole zu erwarten.

Die Kontaminationskorrektur erfolgt durch eine einfache Methode, mit dem Ziel, die Signalvarianz vor Anfluten des Kontrastmittels im Myokard zu minimieren. Für jede myokardiale Signalintensitäts-Zeit-Kurve wurde ein Raster mit 21 mal 21 Zeitkurven erstellt, in denen 0-20 % der Signalintensitäts-Zeit-Kurven vom linken und rechten Ventrikel subtrahiert wurden. Aus diesem Raster wurde für jede Kurve die Basislinien-Varianz berechnet und die Kurve mit der geringsten Basislinien-Varianz ausgewählt.

Um die Effektivität der Kontaminationskorrektur nachweisen zu können, wurden sowohl am Modell, als auch anhand von Studiendaten zwei unterschiedliche Parameter geprüft, welche eine Aussage über die Kontaminationskorrektur ermöglichen. Dies ist zum einen das „Delay“, also die Zeit zwischen Signalintensitätsanstieg im linken Ventrikel (die AIF) und Anstieg im Myokard (Abbildung 10). Der zweite Parameter wird als χ^2 bezeichnet und beschreibt die Summe der Abstandsquadrate der einzelnen Meßwerte zur resultierenden Ausgleichskurve, welche aus der Entfaltung der Signalintensitäts-Zeit-Kurve mit der AIF resultiert (Abbildung 11). Für das Modell wurde eine idealisierte, rausch- und kontaminationsfreie Signalintensitäts-Zeit-Kurve verwendet. Durch Addition von Gauß'schem Rauschen sowie 3% bzw. 8% Signalintensität aus dem linken Ventrikel und 3% bzw. 8% aus beiden Ventrikeln wurden jeweils 128 verrauschte Signalintensitäts-Zeit-Kurven erstellt. Für die Probandenstudie wurden 228 Sektoren segmentiert. Nachfolgend wurden die jeweiligen Signalintensitäts-Zeit-Kurven und die Kontamination für jeden einzelnen Sektor berechnet. Sowohl anhand der Modelldaten als auch anhand der Probandenstudie wurden danach Kontaminationskorrekturen durchgeführt und die unkorrigierten gegen die korrigierten Ergebnisse bezüglich der beiden Parameter „Delay“ und „ χ^2 “ verglichen.

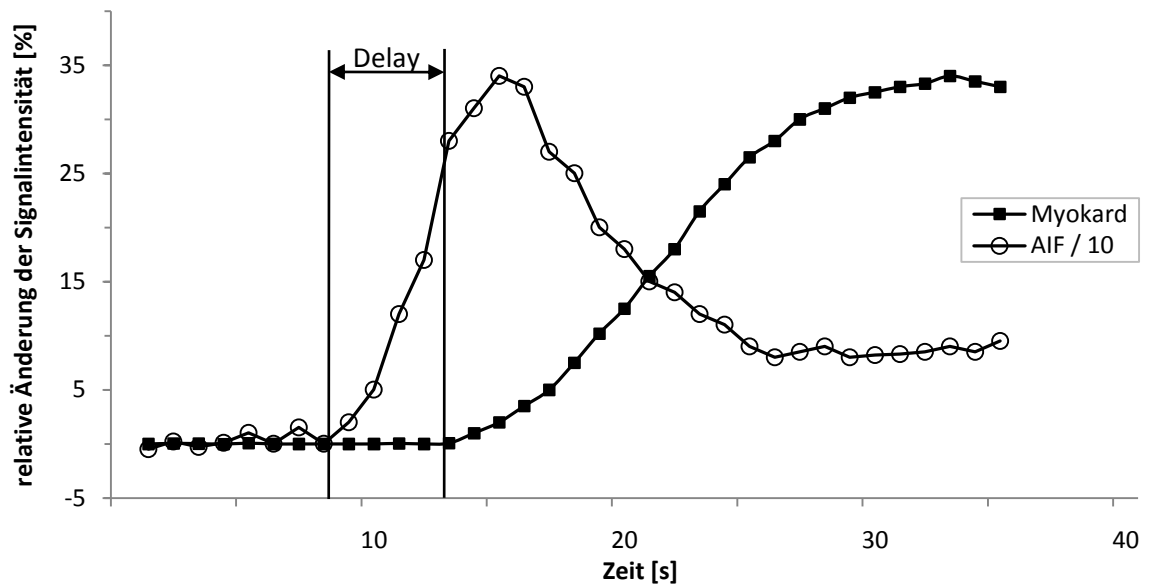


Abbildung 10: Darstellung der Signalintensitäts-Zeit-Kurven von Myokard und linkem Ventrikel (AIF, um Faktor 10 skaliert für eine bessere graphische Darstellung)

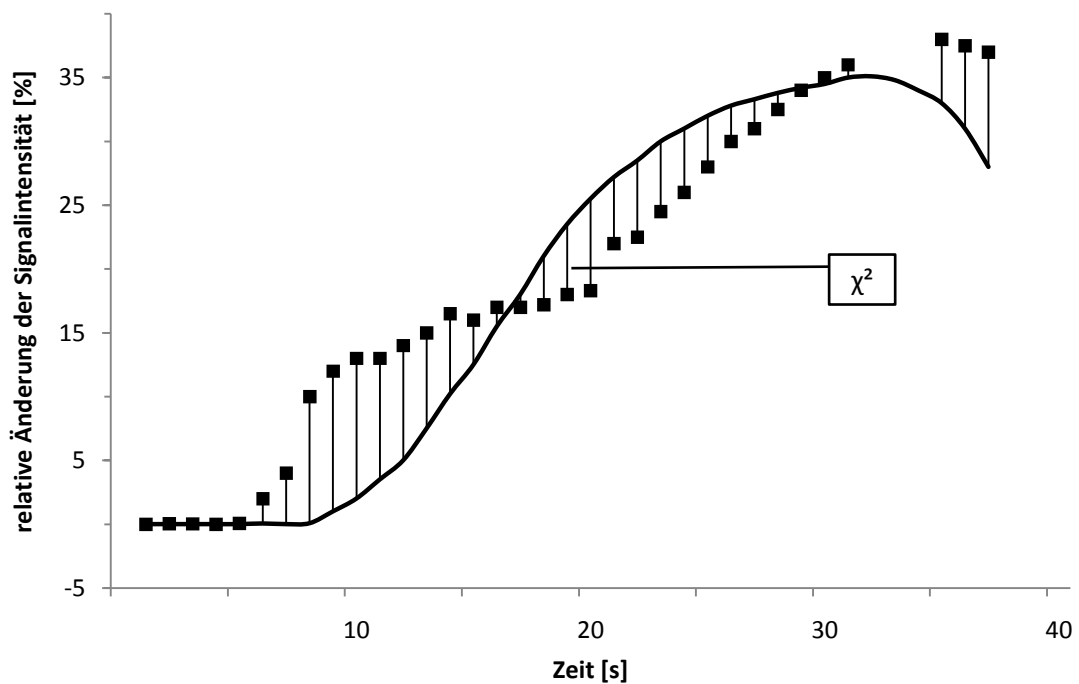


Abbildung 11: χ^2 ist definiert als die Summe der Abstandsquadrate zwischen den einzelnen Messwerten (Signalintensitäts-Zeit-Kurve) und der "fit"-Kurve.

3.2.3. Semiquantitative und quantitative Auswertung der Myokardperfusion – DECO

Eine semiquantitative Auswertung der Perfusionsuntersuchung des Myokards kann anhand verschiedener Parameter erfolgen. Zu diesen Parametern zählen die Kontrastmittelanflutungszeit („Delay“), das Signalintensitätsmaximum (SIM), die Zeit bis zum Erreichen des Signalintensitätsmaximums (TTP), die Fläche unter der Signalintensitäts-Zeit-Kurve (AUC) sowie die Steigung des linearen Fits („Upslope“) [44].

Zur Bestimmung dieser Parameter ist es nützlich, eine geglättete Annäherung an die einzelnen Werte der Signalintensitäts-Zeit-Kurven zu berechnen – dies bedeutet, dass eine Ausgleichskurve („fit“-Kurve) erstellt wird (Abbildung 12). In der vorliegenden Arbeit wurde die Modellkurve als Ausgleichskurve ausgewählt, deren Faltung mit der AIF das geringste χ^2 ergibt (siehe 3.2.2.2). Eine weitere mögliche Kurvenform ist die Gamma-variate-Funktion [125].

Bei Einsatz von kleinen Kontrastmitteldosen und T1-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenzen ist die gemessene Signalintensität weitgehend proportional zur Kontrastmittelkonzentration [57]. Im Sinne der linearen Systemtheorie kann die Signalintensitätskurve für eine Geweberegion als Faltungsintegral der arteriellen Inputfunktion $i_{art}(t)$ mit der Impulsantwort $R(t)$ dargestellt werden:

$$g(t) = \int_0^t R(s-t) \cdot i_{art}(s) \cdot ds$$

Die Gewebeimpulsantwort zum Zeitpunkt $R(t)$ gibt an, wie viel Kontrastmittel sich zu einem beliebigen Zeitpunkt nach „Impulsinjektion“ des Kontrastmittels noch in der Geweberegion befindet. Die Anfangsamplitude der Impulsantwort $R(t=0)$ steigt linear mit dem Blutfluss an – eine Tatsache, die für die Steigung von Gewebekurven nur über einen beschränkten Bereich von Blutflussgeschwindigkeiten gilt [81]. Die Impulsantwort kann nicht direkt durch Messung bestimmt werden, sondern höchstens näherungsweise bei direkter Injektion des Kontrastmittels in eine Koronararterie.

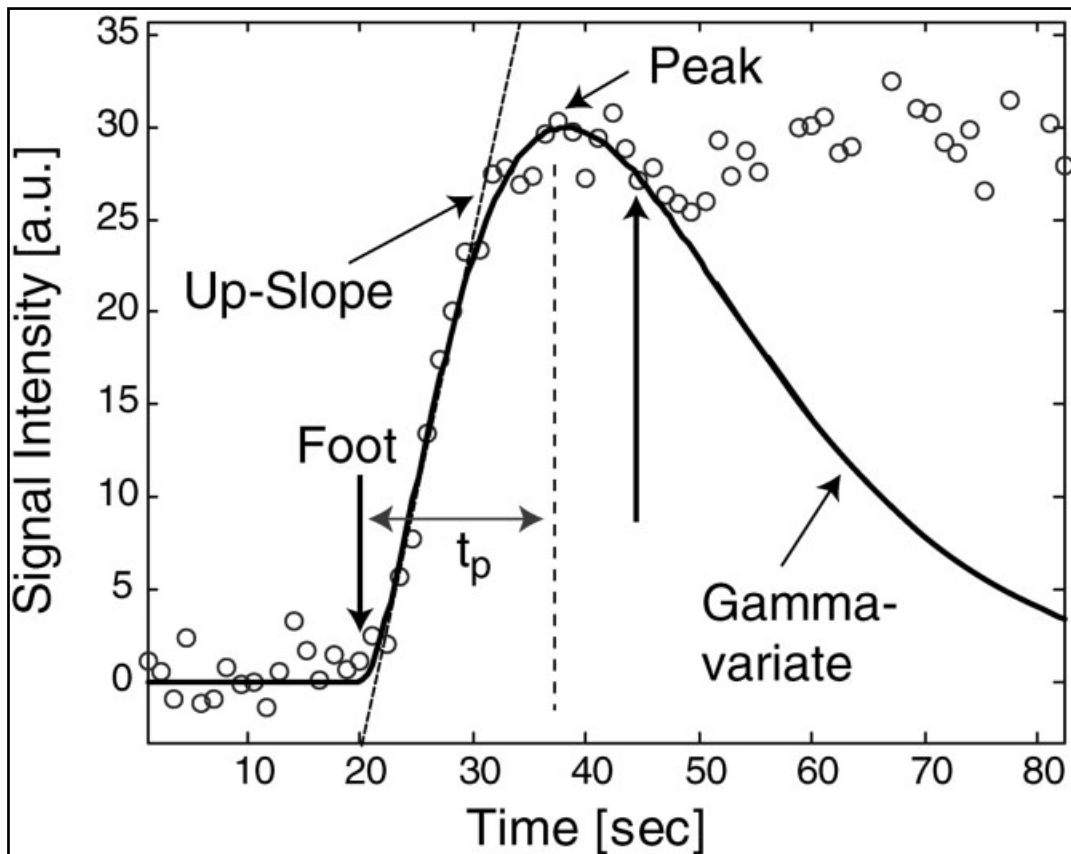


Abbildung 12: Signalintensitätszeitkurve eines Myokardsektors: Jeder Datenpunkt (Kreise) bildet den Mittelwert der gemessenen Signalintensität eines myokardialen Sektors ab. Die Gamma-variate-Funktion (durchgezogene Linie) erreicht für einen begrenzten Bereich (der Bereich zwischen den beiden vertikalen Pfeilen - somit die Zeit des ersten Kreislaufs des KM) eine Näherungskurve der einzelnen Datenpunkte. Zusätzlich sind drei semiquantitative Parameter eingezeichnet: Upslope (ΔSI), t_p (TTP = Time to Peak) sowie Peak (SI_{max}). Abbildung von Jerosch-Herold et al. [50]

Dies bedeutet, dass die Dauer der Injektion wesentlich kürzer sein müsste als die mittlere Aufenthaltsdauer des Kontrastmittels in der Geweberegion. Ein Ansatz zur Berechnung der Impulsantwort bei Patientenmessungen mit intravenöser Injektion des Kontrastmittels besteht in der Entfaltung („deconvolution“) der Signalintensitäts-Zeit-Kurve für eine Geweberegion mit der gemessenen AIF.

Die Entfaltung bei Rauschen in den Daten ist sehr instabil. Eine Linearität zwischen Kontrastmittel-Konzentration und Signalintensität ist erreichbar durch eine geringe Kontrastmittel-Konzentration. Die Unabhängigkeit von der Herzfrequenz kann durch Arrhythmie-insensitive Saturation-Recovery-Sequenzen erreicht werden [69,126]. Eine weitere Voraussetzung für die Quantifizierung der Perfusion ist, dass das Verhältnis von Signalintensität zu Kontrastmittel-Konzentration für Blut („blood pool“) und Myokard gleich ist [124]. Üblicherweise erfolgt dafür eine Bestimmung der AIF aus einer ROI aus dem linken Ventrikel, ähnlich wie es bei der Quantifizierung der Myokardperfusion mit der Positronenemissionstomographie üblich ist [135].

Mit diesen Annahmen haben Jerosch-Herold et al. [48] die Fermi-Funktion als empirisches Modell für die Impulsantwort angewendet:

$$R(T) = \frac{A}{1 + \exp[-(t - w) / \tau]}$$

Die drei variablen Parameter A , w und τ werden durch einen nichtlinearen Optimierungsalgorithmus bestimmt. Die zu optimierende Funktion ergibt sich aus der Faltung der Fermi-Funktion mit der AIF. Das dadurch ermittelte Residuum repräsentiert eine Systemantwort auf einen δ -Impuls [59]. Der erste Wert dieser Residuum-Funktion ist der quantitative Wert der myokardialen Perfusion. Mathematisch gesehen verringert eine numerische Entfaltung die Summe der Abstandsquadrate χ^2 der relativen Signalintensitäts-Zeit-Kurven und der resultierenden Ausgleichskurve. Im Gegensatz zur semiquantitativen Beurteilung mittels der Gamma-variate-Funktion kann die Auswertung der gesamten gemessenen Signalintensitäts-Zeit-Kurve verwendet werden, d.h. die Rezirkulationskomponenten müssen nicht ausgeschlossen werden und können als verzögerter „Input“ betrachtet werden [81].

3.3. Probanden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt. Die Untersuchungen wurden an insgesamt 15 Probanden (4 weibliche und 11 männliche) mit einem Altersdurchschnitt von $25,5 \pm 3,5$ Jahren (22 – 34 Jahre) durchgeführt. Alle Untersuchungen konnten erfolgreich durchgeführt werden.

Die Probanden wurden vor der Untersuchung über den Untersuchungsvorgang und dessen eventuelle Risiken aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme. Generelle Ausschlusskriterien waren:

- Ferromagnetische Gegenstände am / im Körper
- Implantierte elektronische Geräte (z.B.: Herzschrittmacher, Medikamentenpumpe, Neurostimulator, Cochlearimplantat etc.)
- Eingeschränkte Nierenfunktion und / oder erfolgte bzw. geplante Transplantation (NSF-Risikofaktoren)
- Großflächige Tätowierungen
- Schwangerschaft
- Platzangst

3.4. Statistische Auswertung

Alle gezeigten Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) aufgeführt. Für die statistische Analyse wurden der Kruskal-Wallis-Test (für k verschiedene unverbundene Stichproben), der Mann-Whitney-U-Test (für 2 verschiedene unverbundene Stichproben), der Kendall-W-Test (für k verschiedene verbundene Stichproben) sowie der Wilcoxon-Test (für 2 verschiedene verbundene Stichproben) verwendet. Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Kontaminationskorrektur

Die Signalintensitäts-Zeit-Kurven des Myokards wurden durch verschiedene Effekte aus dem linken und rechten Ventrikel kontaminiert (siehe Kapitel 3.6.2.2.). Die vorgeschlagene Kontaminationskorrektur erfolgte sowohl anhand einer Simulation als auch an Probandendaten.

4.1.1. Kontaminationssimulation

In der Simulation wurde zunächst eine Signalintensitäts-Zeit-Kurve ohne Kontamination und Bildrauschen erstellt und die beste Ausgleichskurve bestimmt (Abbildung 13). Zusätzlich wurden Signalintensitäts-Zeit-Kurven mit 3% (Abbildung 14) bzw. 8% (Abbildung 15) Kontamination aus dem linken Ventrikel und 3% (Abbildung 16) bzw. 8% (Abbildung 17) aus beiden Ventrikeln simuliert und deren Ausgleichskurven bestimmt. Bei einer geringen Kontamination zeigte sich dabei eine Abflachung des Anstiegs der Signalintensitäts-Zeit-Kurven aufgrund eines zeitigeren Beginns des Signalanstiegs. Dies führte zu einer Unterschätzung der Perfusion. Bei höheren Kontaminationswerten zeigte sich eine Umkehr der kontaminierten Signalintensitäts-Zeit-Kurve mit Überschätzung der Perfusionswerte durch einen stärkeren Signalanstieg. Dieser Signalanstieg ist jedoch ebenso wie bei einer geringen Kontamination verfrüht. Es wurde also deutlich, dass sich der Abstand zwischen einem Signalanstieg im linken Ventrikel (AIF) und im Myokard durch eine Kontamination der Signalintensitäts-Zeit-Kurve verkürzte – das Delay verringerte sich. Zusätzlich zeigte sich, dass die verwendete Modellfunktion bei starker Kontamination nur unzureichend eine Ausgleichskurve an die Signalintensitäts-Zeit-Kurve angleichen kann. Es kommt somit zu einer Vergrößerung von χ^2 .

In der Simulation von Signalintensitäts-Zeit-Kurven mit Kontamination und Rauschen sowie ohne Kontaminationskorrektur zeigte sich eine Beeinflussung der Perfusionswerte abhängig vom Grad der Kontamination (Abbildung 18). Wie in der rauschfreien Simulation führte eine geringe Kontamination zu einer Unterschätzung der Perfusionswerte. Mit steigender Kontamination konnte eine Überschätzung der

Perfusionswerte dargestellt werden. Ohne Korrektur resultierte aus der Kontamination, unabhängig vom Ausmaß, eine Verkürzung des Delays zwischen Anstieg der Signalintensitäts-Zeit-Kurve im Ventrikel und Myokard (Abbildung 19). Auch in der Simulation mit Rauschen und Kontamination konnte ein zunehmender Abstand zwischen Signalintensitäts-Zeit-Kurve und Ausgleichskurve bei größerer Kontamination dargestellt werden. Dies resultierte in einer Zunahme von χ^2 (Abbildung 20).

Durch die angewandte Kontaminationskorrektur konnte eine Normalisierung der Perfusionswerte erreicht werden. Auch Delay und χ^2 blieben konstant. Somit bestand für alle drei Parameter nach Kontaminationskorrektur keine Korrelation zum Grad der Kontamination.

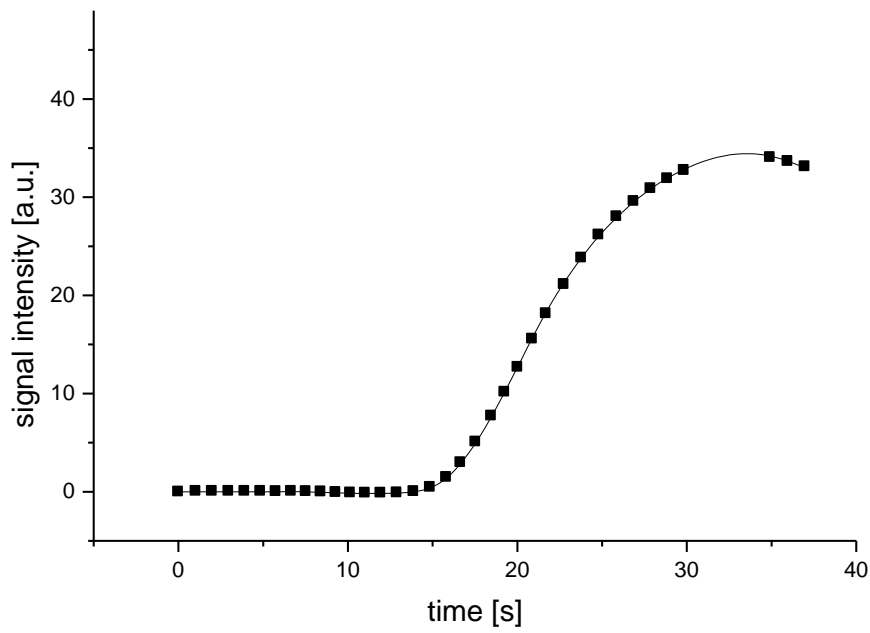


Abbildung 13: Relative Signalintensitäts-Zeit-Kurve mit idealer Ausgleichskurve für eine Simulation ohne Kontamination

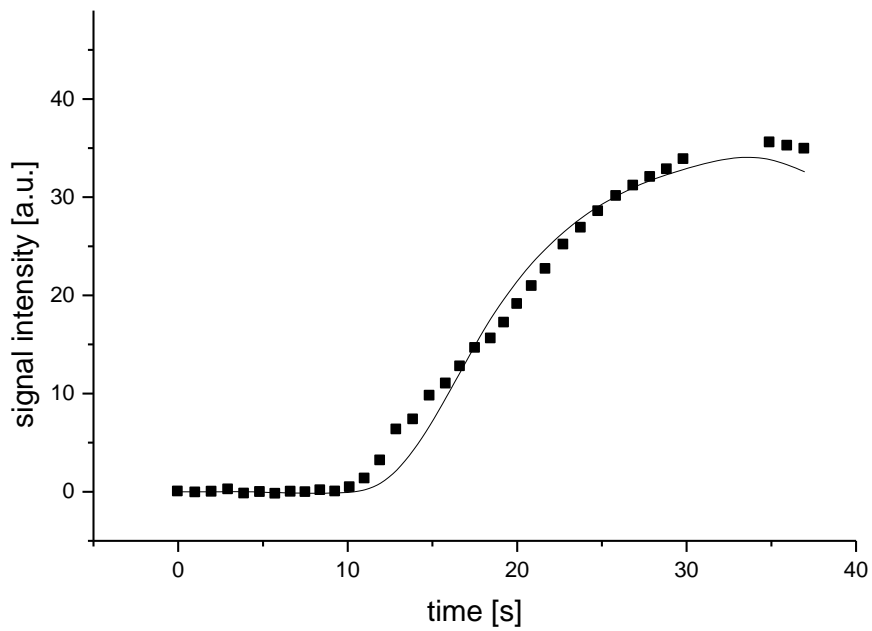


Abbildung 14: Relative Signalintensitäts-Zeit-Kurve mit Ausgleichskurve für eine Simulation mit 3% Kontamination aus dem linken Ventrikel

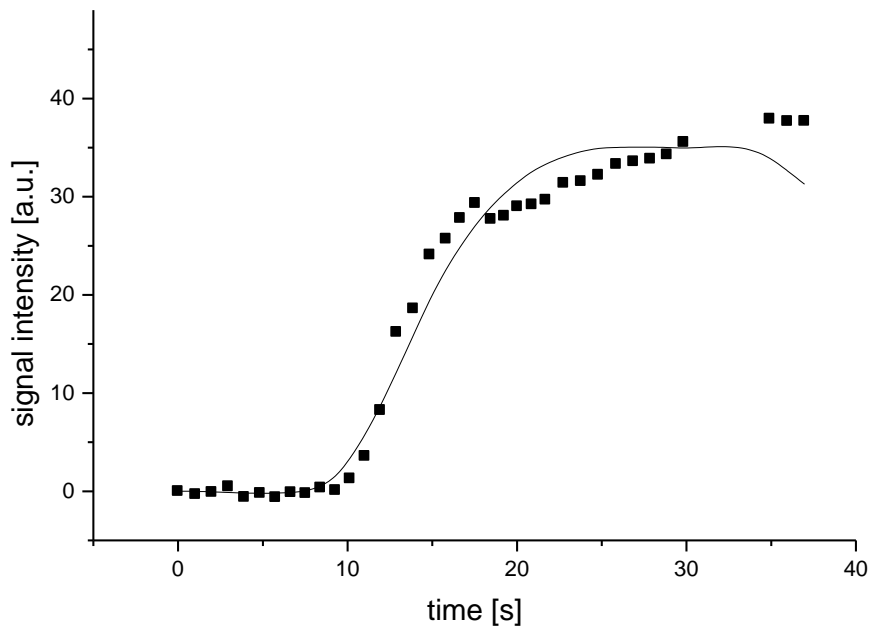


Abbildung 15: Relative Signalintensitäts-Zeit-Kurve mit Ausgleichskurve für eine Simulation mit 8% Kontamination aus dem linken Ventrikel

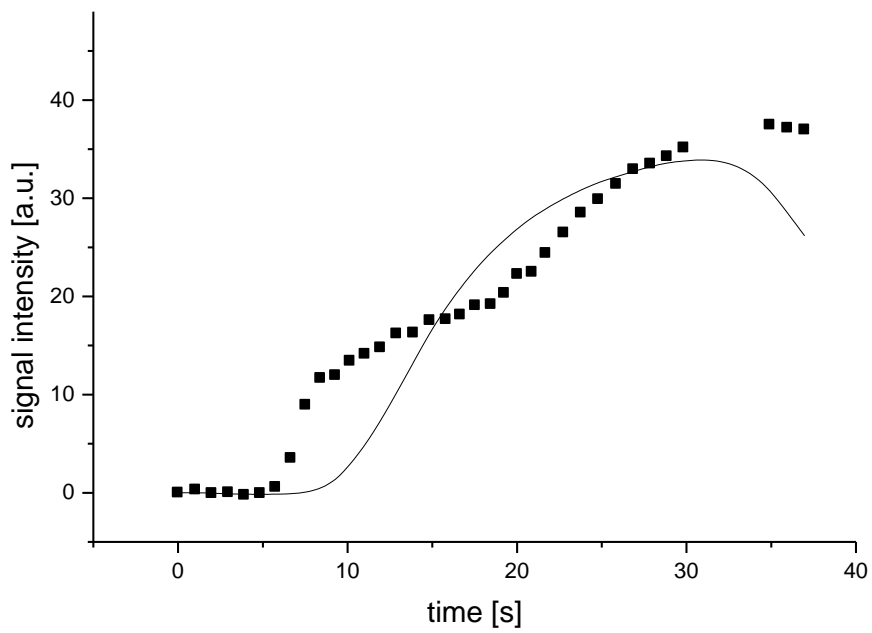


Abbildung 16: Relative Signalintensitäts-Zeit-Kurve mit Ausgleichskurve für eine Simulation mit 3% Kontamination aus linkem und rechtem Ventrikel

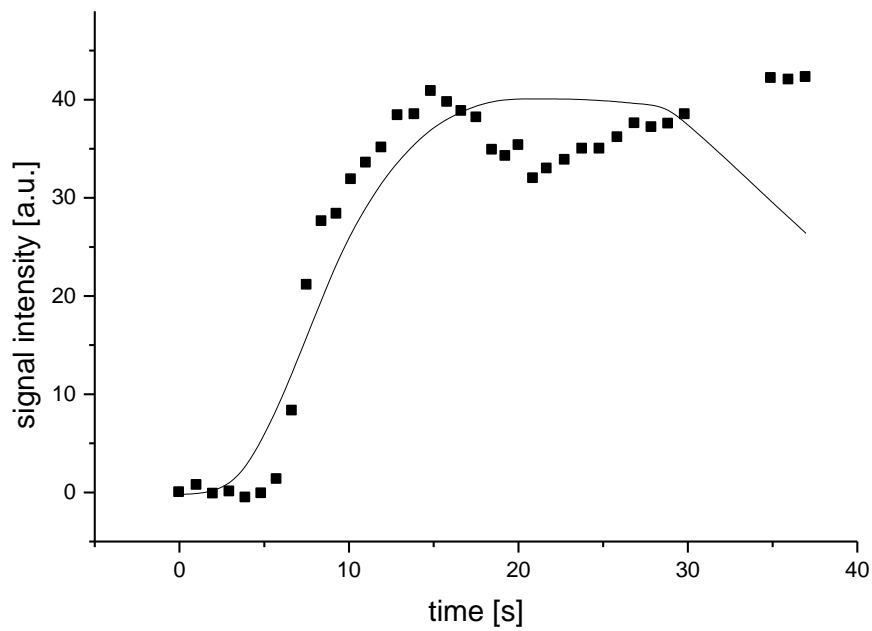


Abbildung 17: Relative Signalintensitäts-Zeit-Kurve mit Ausgleichskurve für eine Simulation mit 8% Kontamination aus linkem und rechtem Ventrikel

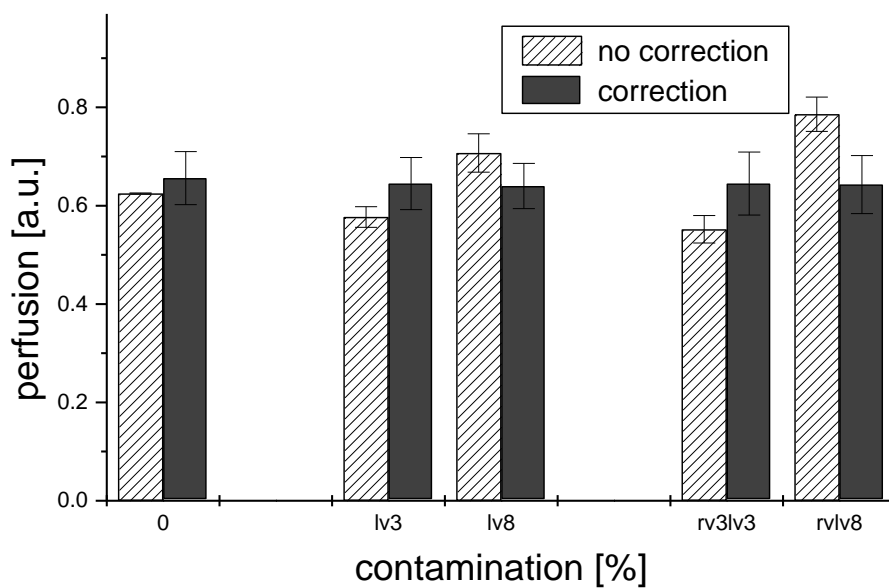


Abbildung 18: Darstellung der Perfusionswerte für unterschiedlich kontaminierte Signalintensitäts-Zeit-Kurven im Vergleich vor und nach erfolgter Kontaminationskorrektur.

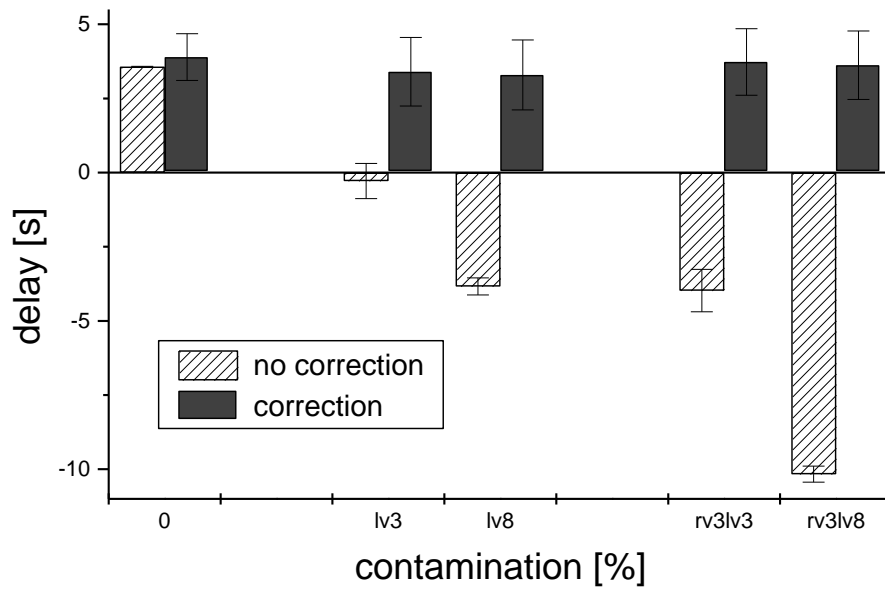


Abbildung 19: Darstellung des Delays der Signalintensitäts-Zeit-Kurven in Abhängigkeit vom Grad der Kontamination (keine Kontamination, 3% bzw. 8% Kontamination im LV, 3% bzw. 8% Kontamination aus beiden Ventrikeln)

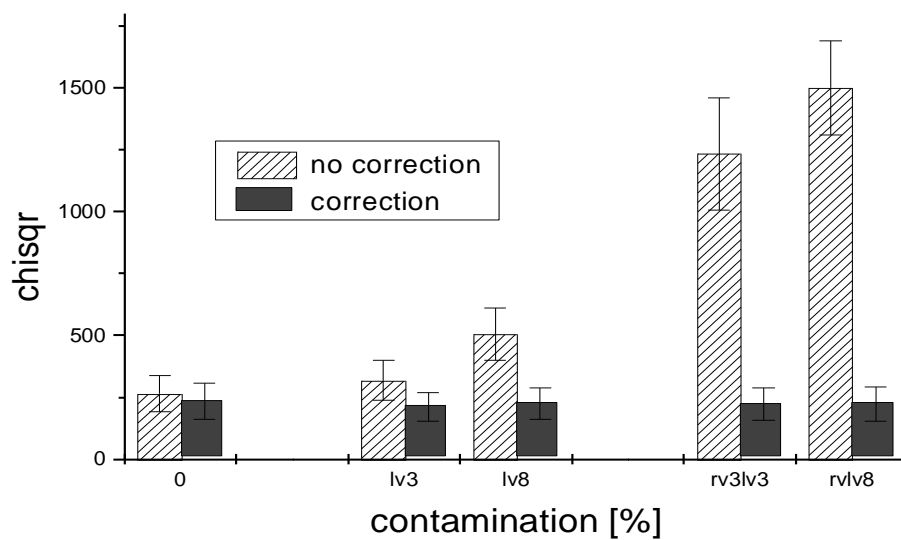


Abbildung 20: Darstellung der Abhängigkeit von χ^2 vom Grad der Kontamination sowie die Normalisierung von χ^2 nach Kontaminationskorrektur

4.1.2. Kontaminationskorrektur am Probanden

Die Auswertung der Probandendaten zeigte in 37 von 228 untersuchten Sektoren (16,2%) keine Kontamination. In 47 Sektoren (20,6%) gab es 1% Kontamination, 2% in 27 Sektoren (11,8%), 3-4% in 46 Sektoren (20,2%), 5-7% in 43 Sektoren (18,9%) und in 28 Sektoren (12,3%) immerhin 8-20% Kontamination (Abbildung 21). Abbildung 23 zeigt acht Signalintensitäts-Zeit-Kurven einer apikalen Schicht ohne jegliche Korrektur (a), mit Basislinienkorrektur (b), um den Effekt des inhomogenen Sensitivitätsprofils der Oberflächenspule zu minimieren sowie mit kombinierter Basislinien- und Kontaminationskorrektur (c). Abbildung 23a verdeutlicht dabei, dass Signalintensitäten, und somit auch Anstieg und maximale Signalintensität, von der Sensitivität der Oberflächenspule abhängig sind. Abbildung 23b zeigt, dass einige Signalintensitäts-Zeit-Kurven einen deutlich verfrühten Anstieg aufweisen (z.B. dick gestrichelte Linie). Die Kontaminationskorrektur errechnete für diese Signalintensitäts-Zeit-Kurve eine Kontamination von 12%. In Abbildung 23c lässt sich ein gemeinsamer Beginn des nun homogenen Signalanstiegs nachweisen.

Der Anstieg der Signalintensitäts-Zeit-Kurven wurde abhängig vom Grad der Kontamination verändert, was in einer Alteration der Flusswerte resultierte. Kontaminationen von bis zu acht Prozent führten dabei im Mittel zu einer Unterbewertung der Perfusionswerte, höhere Kontaminationen im Mittel zu einer Überbewertung (Abbildung 22). Die Streubreite der Perfusionswerte war bei einer Kontamination von 2% am geringsten ($SD=7,8$) und bei einer Kontamination von 8-20% am höchsten ($SD=67,2$).

Auch in der Probandengruppe konnte in den unkorrigierten Daten eine Verkürzung des Delays bei zunehmender Kontamination nachgewiesen werden. Bereits ab einer Kontamination von 5-7% wies das Delay negative Werte auf. Dies würde im Umkehrschluss bedeuten, dass das Kontrastmittel eher (bzw. zeitgleich) im Myokard als im linken Ventrikel (AIF) anflutet. Durch die zu untersuchende Kontaminationskorrektur konnte jedoch eine Normalisierung des Delays erreicht werden (Abbildung 24). Ohne Kontaminationskorrektur zeigte sich ein Anstieg der Streubreite bei Kontaminationen über 5% mit einer Varianz der Streubreite von 1,5 bei

3-4% Kontamination bis 3,7 bei 8-20% Kontamination. Unter Verwendung der Kontaminationskorrektur ließ sich eine Varianz der Streubreite von 1,4 bei 2% Kontamination bis 1,9 bei 8-20% Kontamination nachweisen.

In der Patientengruppe zeigte sich zudem eine Zunahme der Summe der Abstandskvadratrate (χ^2) zwischen Signalintensitäts-Zeit-Kurve und resultierender Ausgleichskurve (Abbildung 25). Durch die Kontaminationskorrektur konnte für χ^2 eine Normalisierung erreicht werden. Dies galt jedoch nur für geringe Kontaminationen bis 5%. Bei Kontaminationen von über 5% zeigte sich ein gradueller Anstieg von χ^2 , welcher jedoch ebenso wie die Standardabweichungen im Vergleich zu den unkorrigierten Ergebnissen wesentlich geringer ausgeprägt war. Die Streubreite der unkorrigierten Werte von χ^2 lag zwischen 17,6 (0% Kontamination) und 265 (8-20% Kontamination). Die Streubreite von χ^2 nach Kontaminationskorrektur war zwischen 17 (0% Kontamination) und 80,4 (8-20% Kontamination).

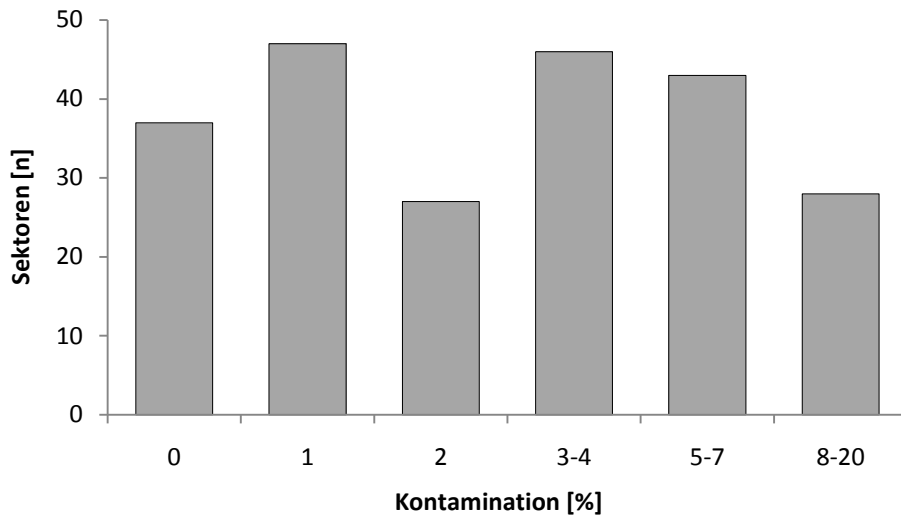


Abbildung 21: Anzahl der Sektoren mit unterschiedlichen Kontaminationen

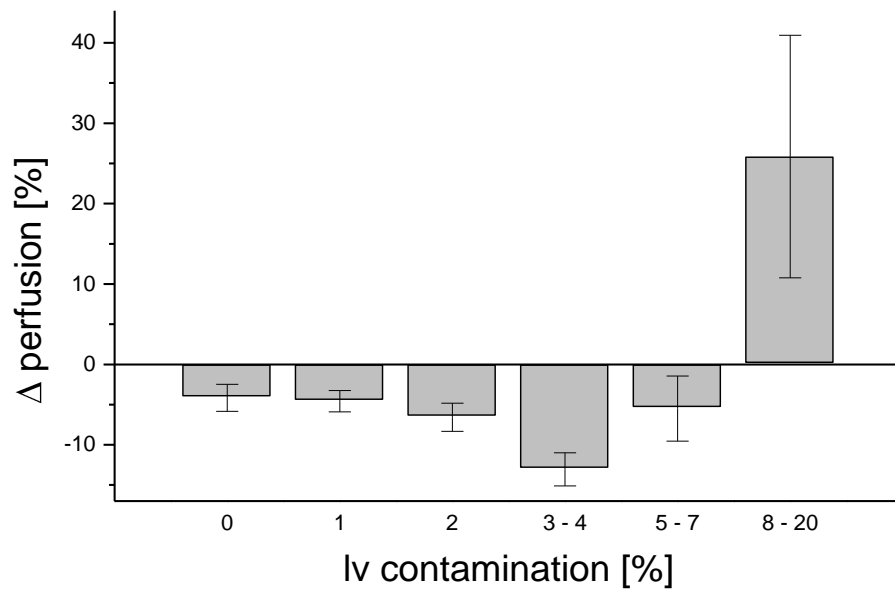


Abbildung 22: Perfusionsdifferenz aus korrigierten und unkorrigierten Flusswerten

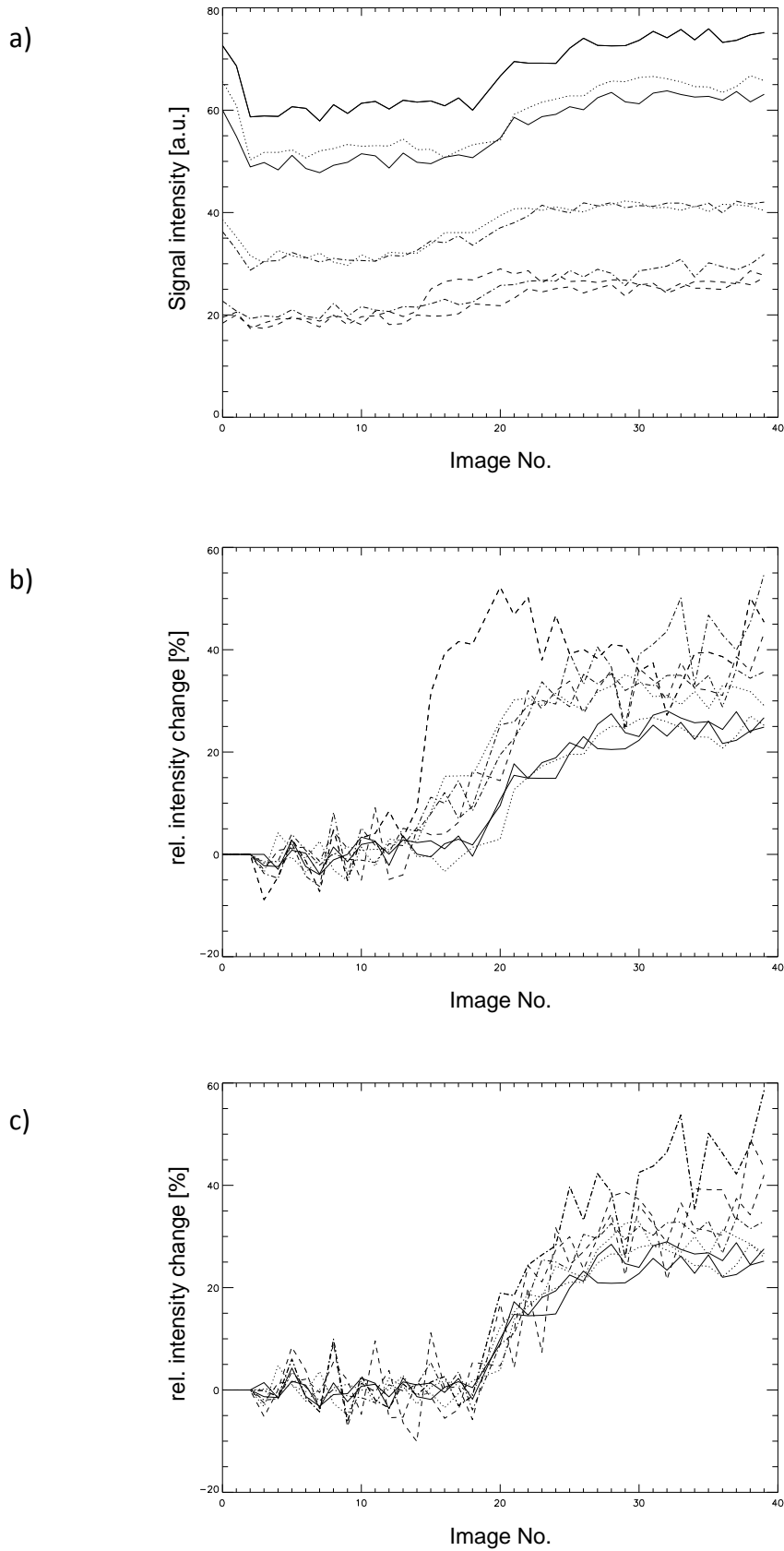


Abbildung 23: Signalintensitätszeitkurven von acht Sektoren einer apikalen Schicht ohne Korrektur (a), mit Basislinienkorrektur (b) sowie mit Basislinien- und Kontaminationskorrektur (c)

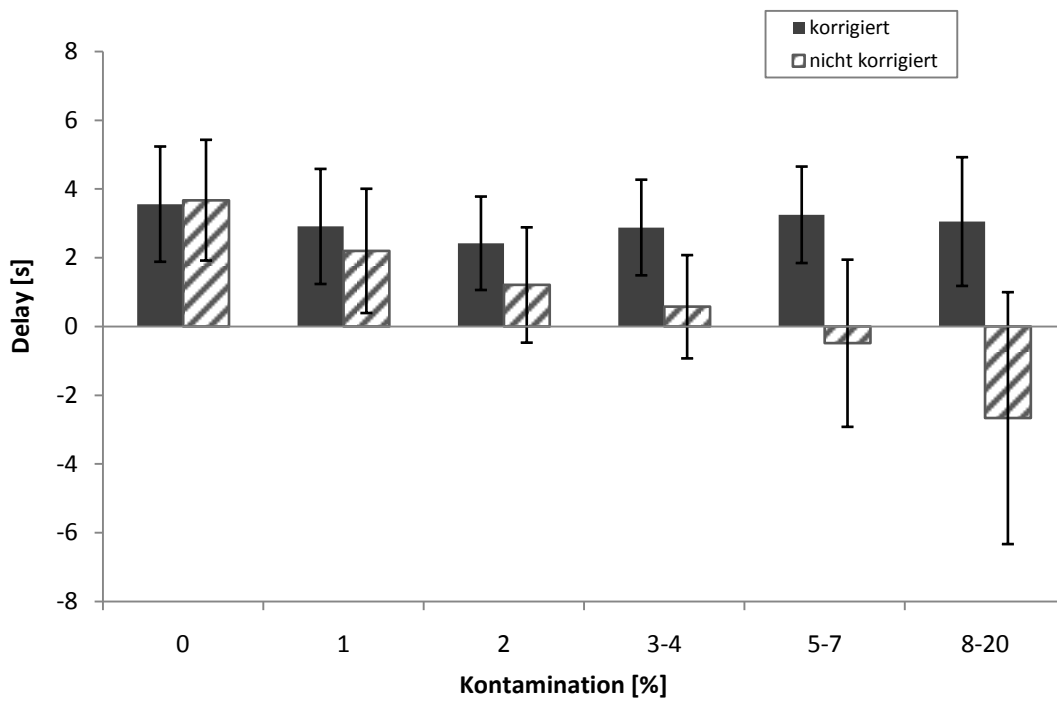


Abbildung 24: Abhängigkeit zwischen Delay und Kontamination an Probandendaten

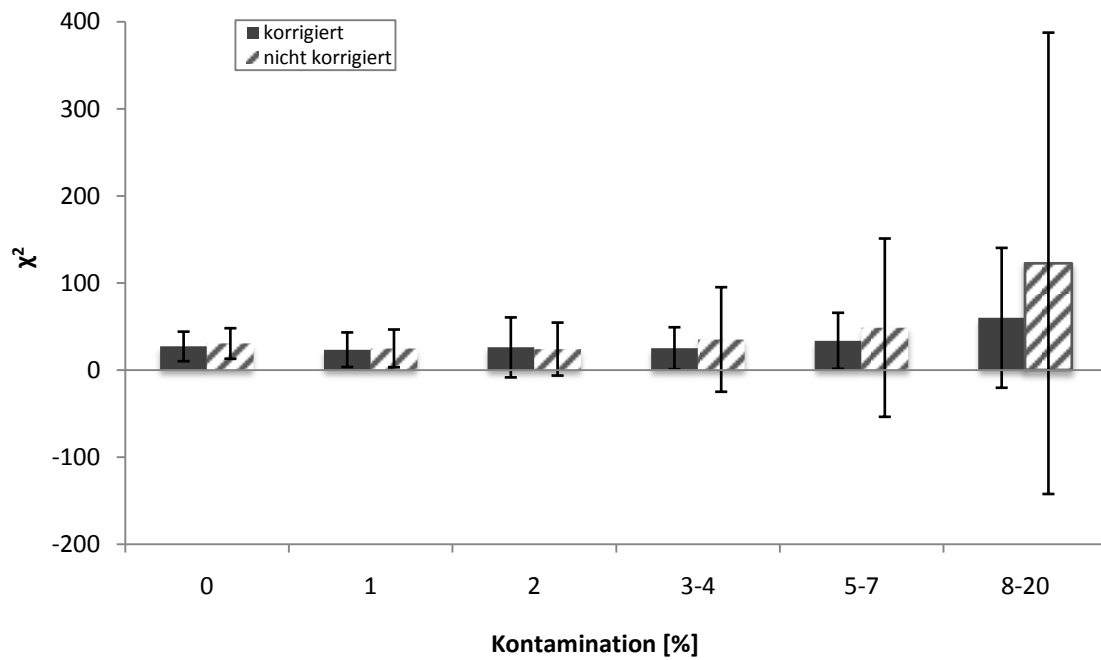


Abbildung 25: Abhängigkeit zwischen χ^2 und Kontamination an Probandendaten

4.2. Validierung an Probandenuntersuchungen

Durch die Lage des Herzens im menschlichen Körper sowie dessen Morphologie und Funktionalität ergaben sich unterschiedliche Parameter, welche die Firstpass-Perfusions-MRT beeinflussen können. Um den vorgeschlagenen Auswertalgorithmus zu validieren, wurden deshalb folgende Parameter an Probandenuntersuchungen geprüft:

1. Gibt es eine Korrelation auf Schichtebene zwischen Sektorenwahl und resultierender Perfusion?
2. Gibt es eine Korrelation zwischen unterschiedlichen Schichten und resultierender Perfusion?
3. Gibt es eine Korrelation zwischen nacheinander folgenden Untersuchungen und der daraus resultierenden Perfusion?

Zur Überprüfung dieser Parameter wurden unterschiedliche Probandenkollektive gebildet und die Messdaten jeweils mit dem vorgeschlagenen Algorithmus ausgewertet. Um eine Vergleichbarkeit zu erreichen, war dieser Auswertalgorithmus für die einzelnen Untergruppen identisch (insbesondere B_1 -Feld- und Kontaminationskorrektur).

Die Validierung aller drei Parameter erfolgte anhand von Untersuchungen, welche mit Turbo-FLASH-Sequenzen durchgeführt wurden. Zur Prüfung einer möglichen Korrelation zwischen Parameter und resultierenden Perfusionsergebnissen wurden für den Parameter [Sektor] insgesamt 1070, für [Schicht] 895 und für [Untersuchung] 664 Sektoren ausgewertet (Tabelle 2).

	Korrelation zwischen Perfusion und		
	Sektor	Schicht	Untersuchung
untersuchte Sektoren	1070	895	632

Tabelle 2: Anzahl der untersuchten Sektoren in Bezug auf die zu untersuchenden Parameter

4.2.1. Absolute Perfusionswerte

Zur Beurteilung der absoluten Perfusionswerte wurden insgesamt 133 Probanden-Untersuchungen eingeschlossen, die mit Turbo-FLASH-Sequenzen akquiriert wurden. Die Analyse von insgesamt 1070 Sektoren ergab im Mittel eine Perfusion von $0,88 \pm 0,31$ ml/g/min pro Sektor.

4.2.2. Korrelation zwischen Perfusion und Sektorenwahl

B_1 -Feld-Inhomogenitäten führen zu unterschiedlichen Signalintensitätsniveaus (vgl. Kapitel 2.6.2.1). Je spulenferner bzw. je weiter im Körperinneren das zu messende Areal gelegen ist, desto geringer ist die resultierende Signalintensität (Abbildung 26). Durch die B_1 -Feld-Korrektur wurden die Signalintensitätsniveaus der acht Sektoren pro Schicht vor Anfluten des Kontrastmittels normalisiert und somit die B_1 -Feld-Kontamination minimiert.

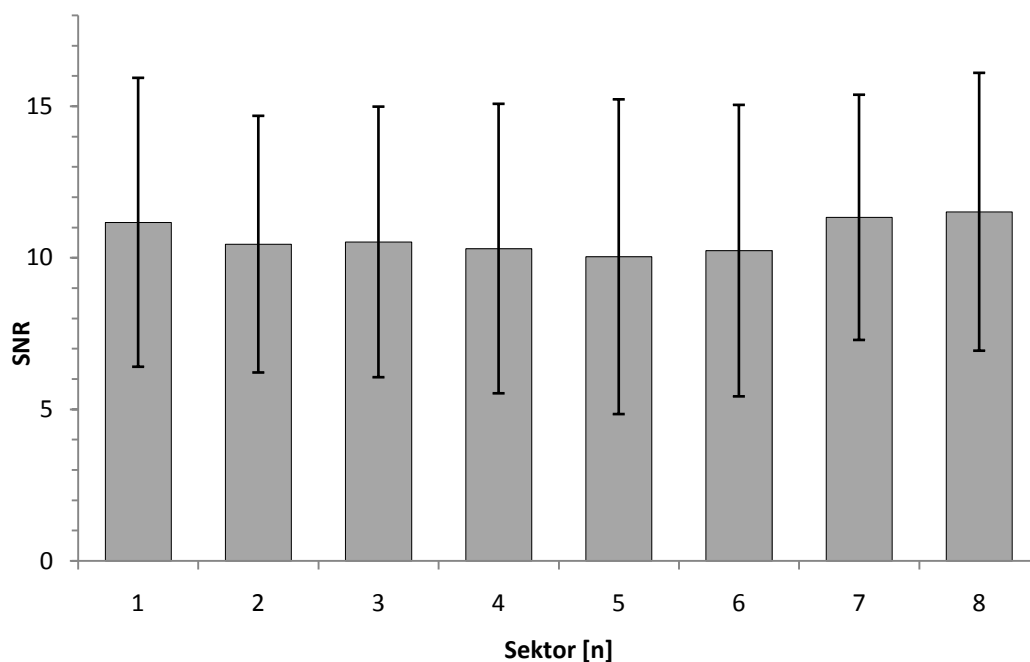


Abbildung 26: SNR in Abhängigkeit vom Sektor ohne Korrekturalgorithmus

Die Analyse der Perfusionswerte über acht Sektoren ergab annähernd gleiche Flusswerte in einem Bereich zwischen 0,85 – 0,91 ml/g/min (Tabelle 3). Eine sektorenabhängige Veränderung der Flusswerte auf einer Schichtebene war nicht signifikant nachweisbar ($p = 0,464$, Kruskal-Wallis-Test).

	Sektor 1	Sektor 2	Sektor 3	Sektor 4	Sektor 5	Sektor 6	Sektor 7	Sektor 8
Fluss- werte	0,85 ± 0,26	0,86 ± 0,28	0,88 ± 0,32	0,88 ± 0,38	0,86 ± 0,36	0,88 ± 0,33	0,91 ± 0,31	0,85 ± 0,27

Tabelle 3: Abhängigkeit der Perfusionswerte (in [ml/g/min] ± SD) vom Sektor

Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien, welche in Anlehnung an die Koronarangiographie lediglich 4 Segmente pro Schicht verwendeten [5,84], erfolgte zusätzlich die Kombination einzelner Sektoren. Es wurde somit durch Kombination der Sektoren 1 und 2 das Segment ‚Septum‘ definiert. Die Kombination der Sektoren 3 und 4 ergab das Segment ‚Hinterwand‘. Die Sektoren 5 und 6 bildeten das Segment ‚Seitenwand‘ und das Segment ‚Vorderwand‘ wurde durch die Kombination der Sektoren 7 und 8 definiert (Abbildung 27).

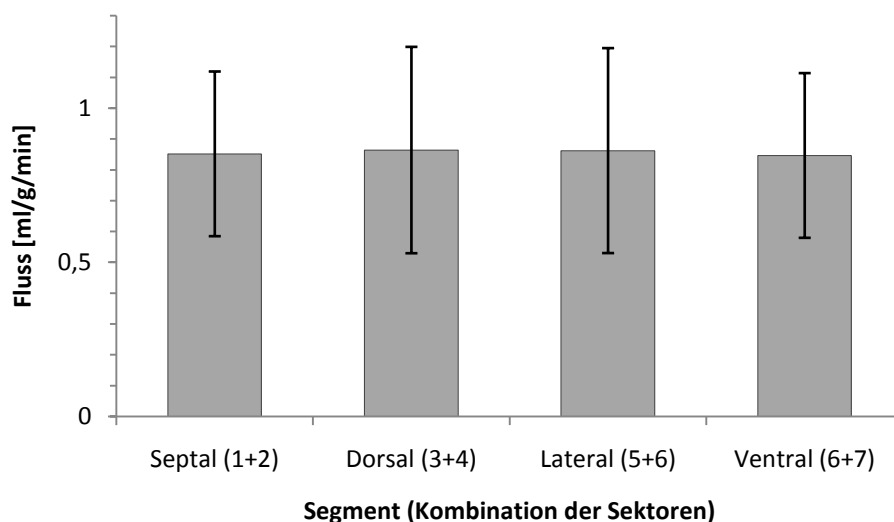


Abbildung 27: Paarweise Kombination der Sektoren zu vier Segmenten (Septal, Dorsal, Lateral, Ventral) für eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien mit Darstellung der Abhängigkeit der Perfusionswerte (in [ml/g/min] ± SD) vom Segment

4.2.3. Korrelation zwischen Perfusion und Schichtwahl

Die Auswirkungen der Schichtwahl auf die Perfusionsergebnisse wurden an 31 Studien mit insgesamt 1123 zu beurteilenden Sektoren untersucht. Bei diesen 31 Untersuchungen handelte es sich um 19 Studien mit jeweils vier akquirierten Schichten pro Herzschlag und elf Studien mit jeweils drei Schichten (Tabelle 4).

Flusswerte	
Schicht 1 (n = 248)	0,88 ± 0,37
Schicht 2 (n = 248)	0,89 ± 0,30
Schicht 3 (n = 248)	0,88 ± 0,30
Schicht 4 (n = 152)	0,90 ± 0,31

Tabelle 4: Flusswerte (in [ml/g/min] ± SD) pro Schicht für die beiden Untersuchungsgruppen (n = ausgewertete Sektoren / Schicht)

Wie auch in der Testreihe zur Korrelation zwischen Perfusion und Sektor (siehe Kapitel 4.2.2.), ließen sich nahezu konstante Perfusionsergebnisse mit einem Mittel von $0,87 \pm 0,32$ ml/g/min für alle Untersuchungen mit 3 akquirierten Schichten bzw. $0,88 \pm 0,31$ ml/g/min bei 4 akquirierten Schichten nachweisen. Es ließ sich keine signifikante schichtenabhängige Veränderung der Perfusionsergebnisse ($p=0,719$) im Kruskal-Wallis-Test darstellen (Abbildung 28).

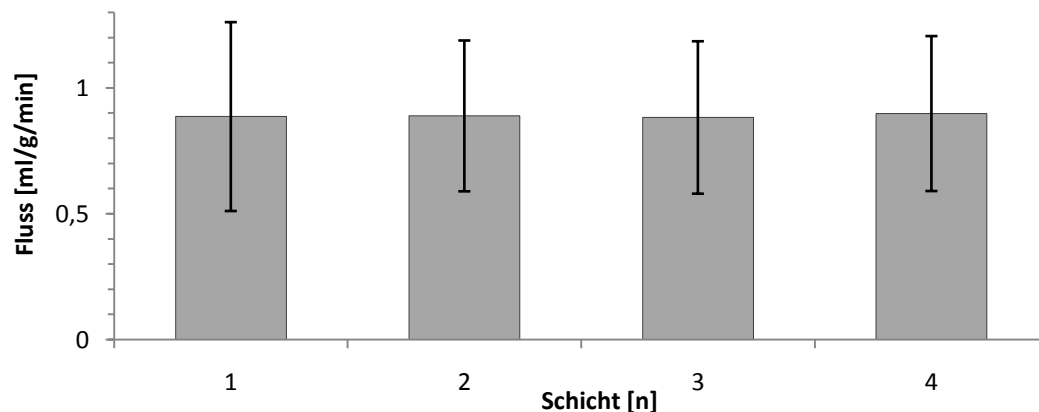


Abbildung 28: Abhängigkeit der Perfusionswerte von der Schicht

4.2.4. Korrelation zwischen Perfusion und repetitiven Untersuchungen

Das verwendete extrazelluläre Kontrastmittel Gd-DTPA wird bereits in der ersten Zirkulation durch die Gewebe im menschlichen Körper zu 50% extrahiert. Nach mehreren Kreisläufen verteilt es sich auf das gesamte extrazelluläre Volumen (vgl. Kapitel 2.3.).

Um den Einfluss von bereits im Myokard vorhandenem Kontrastmittel aus vorhergehenden Untersuchungen auf die Flusswerte zu analysieren, wurden insgesamt sechs Probanden je drei bis fünf Mal nacheinander mit nur kurzen Pausenabständen untersucht. Zwei Probanden wurden dabei je drei Mal untersucht, vier Probanden je vier Mal und an einem Probanden wurden 5 konsekutive Messungen vorgenommen (Tabelle 5).

	3 Untersuchungen	4 Untersuchungen	5 Untersuchungen
Beurteilte Sektoren	168	104	24

Tabelle 5: Anzahl der beurteilten Sektoren bei 3 - 5 konsekutiv aufeinanderfolgenden Untersuchungen

	U 1	U 2	U 3	
Fluss ± SD	0,89 ± 0,41	0,89 ± 0,35	0,83 ± 0,31	p=0,27

	U 1	U 2	U 3	U 4	
Fluss ± SD	0,80 ± 0,38	0,77 ± 0,30	0,70 ± 0,24	0,79 ± 0,28	p<0,05

	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	
Fluss ± SD	0,73 ± 0,15	0,66 ± 0,15	0,80 ± 0,22	0,71 ± 0,23	0,83 ± 0,37	p<0,05

Tabelle 6: Flusswerte der einzelnen Untersuchungen (U) bei 3 - 5 konsekutiv aufeinanderfolgenden Untersuchungen, Signifikanz nach Kendall (Kendall-W-Test)

Die Ergebnisse zeigten eine Streuung der Flusswerte zwischen den unterschiedlichen Untersuchungen (Tabelle 6). Insbesondere in der Analyse der einzelnen Probandendaten ließ sich diese Varianz darstellen (Abbildung 29). Eine eindeutige Proportionalität zwischen Untersuchung und Perfusion, z.B. ein kontinuierlicher Abfall der Flusswerte bei zunehmender Anzahl der Untersuchungen, war jedoch nicht erkennbar.

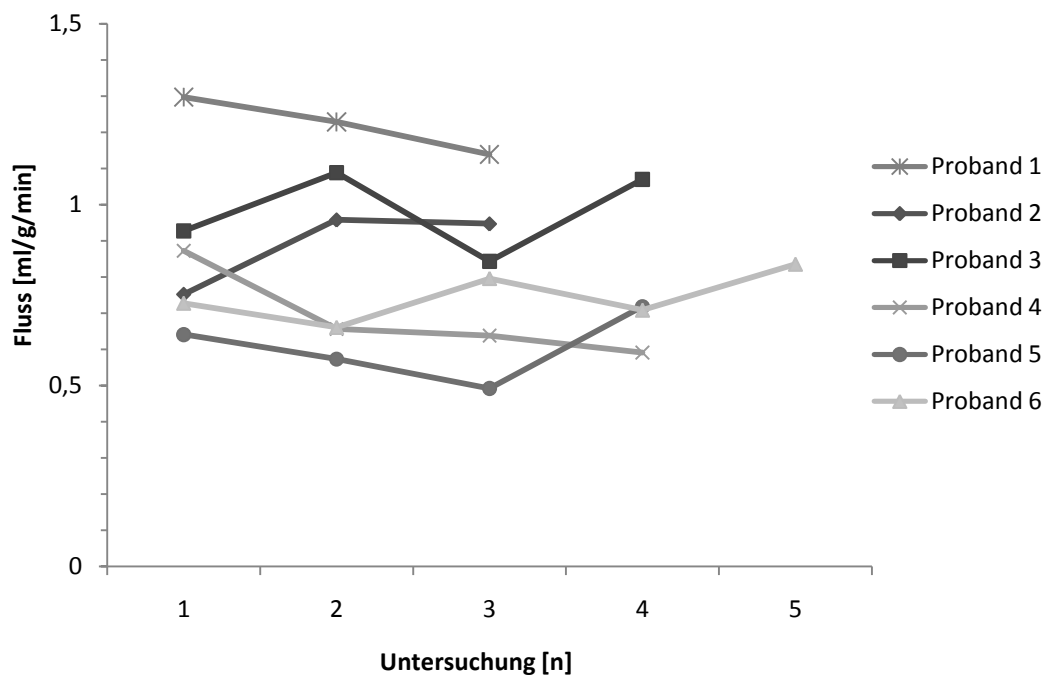


Abbildung 29: Darstellung der Flusswerte der einzelnen Untersuchungen für jeden einzelnen Probanden

4.3. Evaluation von Auto-SENSE

Unter Verwendung des Parallel-Imaging-Verfahrens Auto-SENSE kann aufgrund der schnelleren Datenakquisition eine höhere Anzahl von Schichten pro Herzschlag gemessen werden, wodurch bei akzeptabler Schichtdicke das Myokard in der gesamten basoapikalen Ausdehnung erfasst werden konnte (siehe Kapitel 2.4.).

Es wurde mittels Probandenmessungen die Beeinflussung der Perfusionsergebnisse durch die Sektorenwahl untersucht. Zusätzlich wurden diese Ergebnisse den Untersuchungsdaten, welche mit Turbo-FLASH aufgenommen wurden, gegenübergestellt.

4.3.1. Absolute Perfusionswerte

Die Beurteilung der absoluten Perfusionswerte unter Verwendung der Auto-SENSE-Technik erfolgte anhand von insgesamt 43 Untersuchungen mit Auswertung von insgesamt 347 Sektoren und ergab im Mittel eine Perfusion von $0,84 \pm 0,29$ ml/g/min pro Sektor.

4.3.2. Korrelation zwischen Perfusion und Sektorenwahl

Die Analyse der insgesamt 43 ausgewerteten Untersuchungen ergab annähernd gleiche Perfusionsmittelwerte zwischen $0,79 \pm 0,32$ ml/g/min und $0,9 \pm 0,33$ ml/g/min für die einzelnen Sektoren (Tabelle 7).

	Sektor 1	Sektor 2	Sektor 3	Sektor 4	Sektor 5	Sektor 6	Sektor 7	Sektor 8
Fluss- werte	0,83 $\pm 0,25$	0,83 $\pm 0,26$	0,84 $\pm 0,24$	0,79 $\pm 0,32$	0,80 $\pm 0,30$	0,85 $\pm 0,27$	0,90 $\pm 0,33$	0,87 $\pm 0,31$

Tabelle 7: Abhängigkeit der Perfusionswerte (in [ml/g/min] \pm SD) vom Sektor unter Verwendung von Auto-SENSE

Die Flussmittelwerte der Auto-SENSE-Gruppe lagen mit $0,84 \pm 0,29$ ml/g/min geringgradig unter denen der Turbo-FLASH-Gruppe mit $0,87 \pm 0,31$ ml/g/min (Abbildung 30). In beiden Gruppen konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den Perfusionswerten und der Sektorenwahl nachgewiesen werden ($p=0,67$ für die Auto-SENSE-Gruppe bzw. $p=0,46$ für die Turbo-FLASH-Gruppe, Kruskal-Wallis-Test).

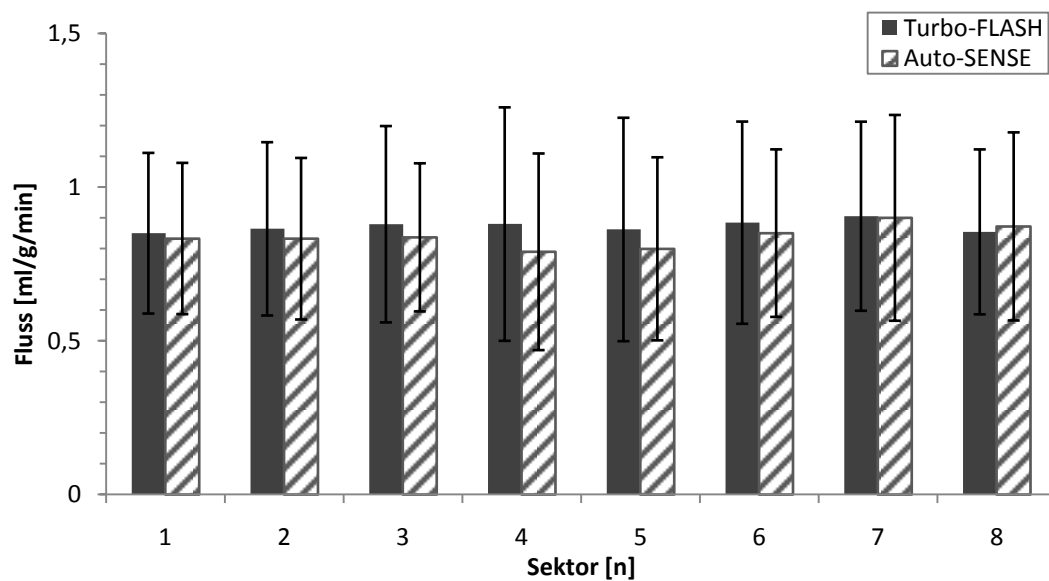


Abbildung 30: Abhängigkeit der Perfusionswerte vom Sektor für Turbo-FLASH und Auto-SENSE

5. Diskussion

5.1. Etablierung eines semiautomatischen Auswertalgorithmus

Die Beurteilung der Herzperfusion kann grundsätzlich qualitativ (also visuell) [61,80,86], semi-quantitativ [1,78,92] oder quantitativ [91,138] erfolgen. Während die visuelle Beurteilung keiner weiteren Nachbearbeitung der Bilddaten bedarf, so wurde in dieser Arbeit die Entwicklung einer semi-quantitativen bzw. quantitativen Auswertung bevorzugt. Diese erlaubt nicht nur geringere KM-Dosierungen, sondern verbessert auch die Vergleichbarkeit mit anderen Studien aufgrund der geringeren Interobservervariabilität [25,108,114].

Neben herstellereigenen Softwareprodukten (z.B. ARGUS, Fa. Siemens, Erlangen) zur Verarbeitung der Bilddaten verwenden viele Forschungsgruppen selbst erstellte Programme [107]. Auch die Würzburger Arbeitsgruppe „MR-Cardiagnostik“ entwickelte eine eigene Software zur Segmentierung der Bilddaten (CPER) sowie zur Basislinien- und Kontaminationskorrektur (CPER2DECO), da letztere zum Untersuchungszeitpunkt in den kommerziell erhältlichen Produkten nicht implementiert war [102,106]. Alle diese Segmentierungsprogramme haben jedoch eine generelle Limitation: nach Markierung der endo- und epikardialen Konturen sowie Definition der AIF mit anschließender automatischer Übertragung auf alle nachfolgenden Bilder muss aufgrund von möglichen Bewegungsartefakten eine manuelle Überprüfung und ggf. auch Korrektur der übertragenen Daten erfolgen [26,133,139,140]. Bei einer relativ langen Akquisitionszeit von ca. 40 Sekunden (40 Bilder bei einer zeitlichen Auflösung von 1 Bild / Herzschlag) sind Atemartefakte vor allem in der zweiten Hälfte der Bilderfolge zu erwarten.

Durch die manuelle Segmentierung der Daten konnten zwar Fehler vermieden werden, die bei computergestützter automatischer Segmentierung entstehen. Das praktische Problem im klinischen Alltag ist jedoch der resultierende zeitliche Aufwand, der mit einer solchen semiautomatischen Segmentierung verbunden ist. Um eine möglichst einheitliche Segmentierung aller Probandendaten zu erreichen, erfolgte zu Beginn der vorliegenden Arbeit ein Segmentierungstraining.

Zur Analyse der First-pass-Perfusion mittels MRT wurde bereits eine große Anzahl von Studien publiziert [1,46,67,113]. Die quantitative Bestimmung der myokardialen Perfusion wurde bisher an Tiermodellen mithilfe von Mikrosphären und Occluder-Systemen sowie mit Kontrastmittel-gestützter Echokardiographie durchgeführt [28,49,77,134,138]. Tierexperimentelle MR-Perfusionsstudien wiesen eine gute Korrelation ($r = 0,87$) gegenüber Mikrosphären-Studien zur Bestimmung des Blutflusses auf. Probanden- und auch erste Patientenstudien ermutigen, dass ähnliche Resultate auch unter Verwendung einer First-pass-Perfusions-Messung mit peripherer Gd-Gabe erreicht werden können. Die in dieser Arbeit errechneten Perfusionsergebnisse betragen, gemittelt über alle Schichten und Sektoren, $0,87 \pm 0,32$ ml/g/min. Im Literaturvergleich liegen diese Werte im Bereich der bisher publizierten Studien, welche mit unterschiedlichen Modalitäten gewonnen wurden [84,89,99,128,129].

Die Notwendigkeit einer Kontaminationskorrektur aufgrund von Partialvolumeneffekten insbesondere in den basalen und apikalen Schichten wird in der Literatur nur sehr wenig diskutiert. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass die Perfusionsergebnisse durch Kontamination beeinflusst werden können und dass mit einer effizienten Kontaminationskorrektur stabilere Perfusionsergebnisse erreicht werden. Dies wurde anhand von zwei Parametern nachgewiesen. Das Delay stellt eine Kontrollfunktion dar – bei hoher Kontamination konnte gezeigt werden, dass das Delay in den negativen Bereich verschoben wurde, da die Ausgleichskurve durch ein möglichst geringes χ^2 definiert wurde. Dies würde im Umkehrschluss bedeuten, dass die Kontrastmittelanflutung eher im Myokard als im linken Ventrikel stattfindet. Durch die Kontaminationskorrektur wurde jedoch unabhängig vom Grad der Kontamination eine Stabilisierung des Delays erreicht. Zusätzlich zeigte sich eine qualitativ bessere Anpassung der Ausgleichskurve aufgrund einer Verringerung von χ^2 . Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Verwendung der vorgeschlagenen Kontaminationskorrektur zu einer Verminderung der Streubreite der Perfusionswerte führt.

5.2. Validierung des Auswertalgorithmus

Ein Schwerpunkt dieser Arbeit ist, neben der eigentlichen Entwicklung, die Validierung des Auswertalgorithmus an Probandenuntersuchungen. Als Parameter werden hierfür die räumliche und zeitliche Reproduzierbarkeit der Flusswerte verwendet.

In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass der myokardiale Blutfluss nicht gleichmäßig ist, sondern dass eine regionale Heterogenität vorliegt [76]. Auch molekularphysiologische Studien lassen darauf schließen, dass das Myokard nicht als einheitliches Funktionsgewebe zu sehen ist [122]. Die zugrundeliegende Physiologie für diese Heterogenität bleibt jedoch nur unvollständig geklärt [14].

Probanden- und Patientenstudien [5,7,17] bestätigten die Tierstudien, jedoch kommen diese Studien zu teilweise unterschiedlichen Ergebnissen. So konnten Chareonthaitawee et al. [14] in einer PET-Studie signifikant niedrigere Perfusionswerte im Bereich der Hinterwand des linken Ventrikels sowie die höchsten Perfusionswerte im anterioren und lateralen Bereich nachweisen. Mühling et al. [84] hingegen beschrieben in einer First-pass-Perfusions-Studie mittels MRT, dass die Perfusionswerte des Septums in Ruhe signifikant über denen der drei anderen Anteile (anterior, lateral und dorsal/inferior) lagen. Zugleich konnte diese Studie zeigen, dass die myokardiale Perfusionsreserve im Septum am geringsten ist und begründeten dies mit der anatomischen Besonderheit des Septums gegenüber dem übrigen Myokard, welches nur über Kollateralen, jedoch nicht über die Koronar-Hauptäste versorgt wird. Auch Ramanathan et al. [98] beschreiben einen bemerkenswerten Perfusionsunterschied zugunsten des Septums gegenüber dem übrigen linksventrikulären Myokard. Kramer et al. bestimmten in ihrer semiquantitativen Arbeit über myokardiale Funktions- und Perfusionsparameter [61] den größten prozentualen SI-Anstieg an der linksventrikulären Hinterwand.

Wird eine mögliche regionale Heterogenität der myokardialen Perfusion diskutiert, so sollte zuerst eine Elimination möglicher Messfehlerquellen erfolgen. Zu diesen gehört insbesondere die unterschiedliche Empfindlichkeit der verwendeten Oberflächenspule aufgrund eines inhomogenen Sensitivitätsprofils [50,56]. Dadurch werden ohne

Akquisition von Spulenintensitätsprofilen (wie z.B. bei Auto-SENSE) systematisch zu geringe Signalintensitäten im Bereich der Hinterwand des linken Ventrikels aufgrund der größeren Entfernung zur Oberflächenspule gemessen. Diese Artefakte konnten jedoch mittels der vorgeschlagenen B1-Feld-Korrektur erfolgreich minimiert werden.

In der vorliegenden Arbeit ließ sich keine signifikant höhere Perfusion einzelner Sektoren im Sinne einer regionalen Heterogenität nachweisen. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien erfolgte in Analogie zu Mühling et al. [84] eine Kombination einzelner Sektoren, so dass eine Einteilung in Septum (Sektor 1+2), die Vorder- (Sektor 7+8), Hinter- (Sektor 3+4) und Seitenwand (Sektor 5+6) des Ventrikels erfolgen konnte. Dies erbrachte minimal höhere Perfusionswerte im lateralen und dorsalen Anteil (Segmente 3-6) mit einem Fluss von $0,86 \pm 0,33$ ml/g/min (Mittelwert \pm SD) gegenüber $0,85 \pm 0,27$ ml/g/min in den übrigen Segmenten. Bei somit nahezu identischen Flusswerten in allen Segmenten konnte die Effektivität der vorgeschlagenen B1-Feld-Korrektur nachgewiesen werden.

Neben der Beurteilung potentieller segmentaler Perfusionsunterschiede wurden zudem die Perfusionswerte der einzelnen Schichten gegenübergestellt, um einen möglichen apikobasalen Gradienten nachzuweisen. Vor allem die basalen und apikalen Schichten weisen eine erhöhte Kontamination durch Partialvolumeneffekte auf. In der vorliegenden Studie wurden jedoch keine signifikanten Perfusionsunterschiede zwischen den einzelnen Schichten nachgewiesen. Auch in den basis- und spitzennahen Schichten konnten durch die entwickelte Kontaminationskorrektur stabile Ergebnisse erreicht werden. Dies zeigt, dass die vorgeschlagene Kontaminationskorrektur nicht nur in den mittleren Schichten mit zu erwartender geringerer Kontamination, sondern vor allem in den Schichten mit hoher Kontamination effektiv einsetzbar ist und zu einer geringeren Streubreite der Flusswerte führt. Nagel et al. hingegen erreichten stabilere Ergebnisse, in dem die beiden äußeren von fünf gemessenen Schichten (Basis und Apex) nicht mit in die Analyse einbezogen wurden [85].

Das in dieser Studie verwendete Kontrastmittel Gd-DTPA gehört zur Klasse der extrazellulären MR-Kontrastmittel und weist somit eine Diffusion aus dem intravasalen

in den extrazellulären Raum auf [13]. In der vorliegenden Arbeit wurde überprüft, ob durch bereits vorhandenes Kontrastmittel im Myokard aus einer vorhergehenden Untersuchung eine Absenkung der Perfusionswerte resultieren kann. Zwar wurde mittels des Kendall-W-Tests ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Untersuchungen festgestellt, allerdings handelte es sich um ein relativ kleines Kollektiv mit Schwankung zu höheren und niedrigeren Perfusionswerten. Ein Trend zu geringeren Perfusionswerten konnte nicht festgestellt werden. Auch Utz et al. [127] postulieren, dass zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung (bei einem Abstand von ca. 20 min), unter Verwendung einer Dosierung von unter 0,5 mmol/kg KG, nur noch eine geringe myokardiale Akkumulation von Kontrastmittel vorliegt, welche die Messergebnisse nicht beeinflusst. Eine weiterführende Studie aus der eigenen Arbeitsgruppe kam jedoch zu einem anderen Schluss [109]. Im Vergleich mit unterschiedlichen Kontrastmitteln und Dosierungen konnte eine Reduktion der Perfusionsergebnisse der zweiten Messung für alle Kombinationen gezeigt werden. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht zwingend diskordant zu denen der vorliegenden Arbeit, da in der Studie von Sandstede et al. z.T. deutlich höhere KM-Dosierungen verwendet wurden, was durch die Anwendung der Präbolustechnik [59] ermöglicht wurde. Aus dieser höheren KM-Applikation resultierte eine größere Akkumulation im Myokard, welche die nachfolgenden Untersuchungen beeinflusste. Zudem betonten die Autoren, dass repetitive Untersuchungen von einer geringeren KM-Dosierung profitieren.

5.3. Einsatz von Parallel-Imaging-Verfahren

Die Vorzüge der parallelen Bildgebung in Form einer schnelleren Datenaufnahme sind schon relativ lange bekannt [33,93]. Bei gleichbleibender Akquisitionszeit kann eine Verbesserung der räumlichen Auflösung erreicht werden [31]. In dieser Studie wurde jedoch ebenso wie bei Wilke et al. [141] die Betonung auf eine bessere Abdeckung des gesamten linksventrikulären Myokards gelegt. Dies wurde durch eine Erhöhung der Schichtanzahl und gleichzeitiger Verminderung des Zwischenschichtabstandes bei gleicher Schichtdicke erreicht. Aufgrund des resultierenden reduzierten SNR erhöhte sich das Bildrauschen, welches sich insbesondere in der visuellen Beurteilung der Bilder widerspiegelte. Die räumliche Auflösung in der Schicht sowie die zeitliche Auflösung von einem Bild pro Herzschlag waren im Vergleich zu der konventionellen Turbo-FLASH-Sequenz identisch. Annähernd gleich waren auch die Perfusionsergebnisse, die mit beiden Methoden ermittelt wurden. Dies bestätigt die theoretische Studie von Kroll et al. [62], dass die MR-Perfusion durch die zeitliche und räumliche Auflösung, jedoch nicht durch das Bildrauschen limitiert wird.

In Analogie zu der Analyse der Turbo-FLASH-Daten fanden sich auch in den Auto-SENSE-Messungen keine signifikanten Perfusionsunterschiede in einer Schicht. Im Gegensatz zu der konventionellen Aufnahmetechnik weist die hier verwendete Auto-SENSE-Technik sogar den Vorteil auf, dass automatisch und ohne Zeitverlust Spulenintensitätsprofile akquiriert werden [58]. Dies ist von Vorteil, da die verwendeten Oberflächenspulen ein inhomogenes Sensitivitätsprofil aufweisen [50,56].

5.4. Ausblick

In unserer Studie wurden AIF und myokardiale Signalintensitäts-Zeit-Kurven während einer Kontrastmittelgabe bestimmt. Aufgrund der Vorgaben zur Bestimmung der AIF konnte dabei nur eine geringe Dosierung des Kontrastmittels erfolgen [11,142]. Dem gegenüber lässt sich jedoch eine direkte Proportionalität zwischen SNR der Signalintensitäts-Zeit-Kurven und KM-Dosierung nachweisen [23]. In einer weiterführenden Studie unserer Arbeitsgruppe wurde deshalb die Präbolus-Technik implementiert: nach einer niedrig-dosierten KM-Applikation zur Bestimmung der AIF folgt ein höher dosierter KM-Bolus zur Bestimmung der Signalintensitäts-Zeit-Kurven [59]. Somit kann ein höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis für die Signalintensitäts-Zeit-Kurven im Myokard erreicht werden, welches zum einen eine bessere Segmentierung erlaubt und zum anderen stabilere Perfusionsergebnisse ermöglicht. Ähnliche Dual-Bolus-Systeme werden auch von anderen Arbeitsgruppen verwendet [15,16,42,68]. Ein alternativer Ansatz ist eine retrospektive Kalibrierung der Signalintensitäts-Zeit-Kurven zur Kompensation der Sättigungsartefakte am Signalmaximum aufgrund einer T1-Verkürzung. Diese Kalibrierung ist entweder in-vitro Phantom-basiert [128] oder in-vivo Theorie-basiert [13]. Eine weitere Möglichkeit ist die von Hsu et al. vorgeschlagene nicht-lineare myokardiale Signalintensitätskorrektur anhand einer Phantom-basierten Anpassung der Magnetisierung [43].

Mit hochauflösenden Sequenzen (mit und ohne Parallelbildgebung) kann eine selektive Bestimmung der subendo- und subepimyokardialen absoluten Perfusionswerte sowie eines transmyokardialen Perfusionsgradienten erfolgen [84]. Die klinische Relevanz der Bestimmung dieses Verhältnisses liegt in der Erkenntnis, dass eine gestörte koronare Durchblutung zu einer Reduktion des subendo- zu subepimyokardialen Verhältnisses führt. Klinisch fand diese Methode daher bereits Anwendung bei Patienten nach Herztransplantation zum Ausschluss einer Posttransplantationsangiopathie [27,83] sowie bei Patienten mit Syndrom X [50]. Weitere Vorteile könnten diese hochauflösenden Perfusionsstudien auch bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zeigen, da diese Krankheit auch ohne Ausbildung einer Narbe eine Wandausdünnung und eine globale bzw. regionale Perfusionsminderung des Myokards

aufweisen kann [100]. Ritter et al. konnten eine weitere Verbesserung durch Verwendung der parallelen Bildakquisition GRAPPA erreichen, welche bei einer Auflösung von 1,8 x 1,8 mm zu verminderten Partialvolumeneffekten führte [100]. Durch diese verbesserte Auflösung konnte zusätzlich eine Verringerung der subendokardial gelegenen Ringartefakte (dark rim artifacts) erreicht werden, welche die qualitative subendomyokardiale Perfusionsbestimmung erheblich beeinflussen können [20].

Weitere Verbesserungen der Firstpass-Perfusions-MRT sind durch eine höhere Feldstärke [6,72,123], Anwendung von Pulssequenzen mit besserem Signal-zu-Rausch-Verhältnis [30,111] sowie eine optimierte KM-Dosierung durch Anwendung der Präbolustechnik [15,29] möglich. Zudem konnte in einer aktuellen Studie von Klem et al. [55] nachgewiesen werden, dass eine Kombination aus Perfusionsbildgebung und Darstellung des verzögerten Enhancements (delayed enhancement imaging) einer alleinigen Perfusionsbildgebung in der Detektion einer koronaren Gefäßerkrankung überlegen ist.

6. Zusammenfassung

Mit dem hier vorgestellten Untersuchungs- und Auswertalgorithmus konnte die Myokardperfusion weitgehend automatisiert semiquantitativ und quantitativ bestimmt werden. Dafür wurden zunächst die Bilddaten segmentiert und in Signalintensitäts-Zeit-Kurven transferiert. Durch eine Basislinien- und Kontaminationskorrektur wurden Artefakte minimiert. Mit Anwendung des Parallel-Bildgebungs-Verfahrens Auto-SENSE konnte zusätzlich eine Erhöhung der Schichtanzahl erreicht werden.

Durch die angewendete Basislinienkorrektur konnten Inhomogenitäten verringert werden, welche durch Verwendung einer Oberflächenspule methodenbedingt auftreten. Partialvolumeneffekte, die durch die Morphologie des Herzens insbesondere basis- und spitzennah auftraten, führten durch eine Mischung aus KM-Anflutung im Myokard und Kontamination aus dem Ventrikellumen zu einer Beeinflussung der Perfusionsergebnisse. Durch die Verwendung der vorgestellten Kontaminationskorrektur konnten diese Artefakte erheblich minimiert werden.

Die so errechneten Perfusionswerte korrelierten gut mit den in der Literatur angegebenen Daten, welche sowohl in tierexperimentellen als auch Probanden- und auch Patientenstudien mit unterschiedlichen Modalitäten ermittelt wurden. Eine regionale Heterogenität konnte nicht signifikant nachgewiesen werden. Molekular-physiologische Untersuchungen legen zwar nahe, dass es diese Heterogenität gibt, die regionale Verteilung der Perfusion wird jedoch kontrovers und noch keinesfalls abschließend in der Literatur diskutiert.

Durch Anwendung von Auto-SENSE konnte mit einer Erhöhung der Schichtanzahl bei gleichbleibender Schichtdicke das gesamte linksventrikuläre Myokard untersucht werden. Trotz verringertem SNR waren die Ergebnisse vergleichbar mit der konventionellen Turbo-FLASH-Technik. Ob das Potential der Parallelbildung für eine Abdeckung des gesamten Herzens oder für eine höhere Auflösung von 3-4 Schichten pro Untersuchungen genutzt werden soll, ist in der aktuellen Literatur noch Gegenstand der Diskussion. Die hochaufgelösten Untersuchungen scheinen jedoch

derzeit vorteilhafter aufgrund geringerer Partialvolumeneffekte sowie der besseren Beurteilbarkeit einer subendokardialen Zone und eines transmuralen Perfusionsgradienten [8,114].

Die MR-Perfusionsbildgebung ist ein aktives und rasch wachsendes Gebiet innerhalb der kardialen Bildgebung mit großem Entwicklungspotential. Durch Einbindung in ein umfassendes Herz-MR-Untersuchungsprotokoll (z.B. Morphologie, Kinetik, evtl. MR-Koronarangiographie) ist in einem Untersuchungsgang eine umfassende Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf KHK möglich.

7. Literatur

1. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Klimek W, Oswald H, Fleck E. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2000; 101: 1379-1383
2. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Schnackenburg B, Paetsch I, Klein C, Fleck E. Improvement of myocardial perfusion reserve early after coronary intervention: assessment with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1557-1564
3. Alfakih K, Plein S, Thiele H, Jones T, Ridgway JP, Sivananthan MU. Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17: 323-329
4. Atkinson DJ, Burstein D, Edelman RR. First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology* 1990; 174: 757-762
5. Bassingthwaite JB, Beard DA, Li Z. The mechanical and metabolic basis of myocardial blood flow heterogeneity. *Basic Res Cardiol* 2001; 96: 582-594
6. Bauner KU, Muehling O, Wintersperger BJ, Winnik E, Reiser MF, Huber A. Inversion recovery single-shot TurboFLASH for assessment of myocardial infarction at 3 Tesla. *Invest Radiol* 2007; 42: 361-371
7. Bergmann SR, Herrero P, Markham J, Weinheimer CJ, Walsh MN. Noninvasive quantitation of myocardial blood flow in human subjects with oxygen-15-labeled water and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 639-652
8. Bertschinger KM, Nanz D, Buechi M, Luescher TF, Marincek B, von Schulthess GK, Schwitler J. Magnetic resonance myocardial first-pass perfusion imaging: parameter optimization for signal response and cardiac coverage. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 556-562
9. Bloch F, Hansen WW, Packard M. Nuclear induction. *Phys Rev* 1964; 70: 460-474

10. Burstein D. MR imaging of coronary artery flow in isolated and in vivo hearts. *J Magn Reson Imaging* 1991; 1: 337-346
11. 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
12. Cavagna FM. Neue Kontrastmittel. In: Nagel E, van Rossum AC, Fleck E eds, *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Darmstadt: Steinkopff; 2002:194
13. Cernicanu A, Axel L. Theory-based signal calibration with single-point T1 measurements for first-pass quantitative perfusion MRI studies. *Acad Radiol* 2006; 13: 686-693
14. Chareonthaitawee P, Kaufmann PA, Rimoldi O, Camici PG. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 151-161
15. 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: *Proceedings of the 10th Annual Meeting of ISMRM, Honolulu 2002*;
16. Christian TF, Rettmann DW, Aletras AH, Liao SL, Taylor JL, Balaban RS, Arai AE. Absolute myocardial perfusion in canines measured by using dual-bolus first-pass MR imaging. *Radiology* 2004; 232: 677-684
17. Czernin J, Muller P, Chan S, Brunken RC, Porenta G, Krivokapich J, Chen K, Chan A, Phelps ME, Schelbert HR. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1993; 88: 62-69
18. Daly PF, Zimmerman JB, Gillen JS, Wolf GL. Rapid MR imaging of renal perfusion: a comparative study of GdDTPA, albumin-(GdDTPA), and magnetite. *Am J Physiol Imaging* 1989; 4: 165-174
19. Danias P, Stuber M, Manning WJ. Coronary magnetic resonance angiography – Clinical results. In: Manning W, Pennel D eds, *Cardiovascular Magnetic Resonance*. New York, Edinburgh, London: Churchill Livingstone 2002:215-224

20. Di Bella EV, Parker DL, Sinusas AJ. On the dark rim artifact in dynamic contrast-enhanced MRI myocardial perfusion studies. *Magn Reson Med* 2005; 54: 1295-1299
21. Elke M. Kontrastmittel in der Röntgendiagnostik. Stuttgart: Thieme; 1982
22. Elster AD. Cranial MR imaging with Gd-DTPA in neonates and young infants: preliminary experience. *Radiology* 1990; 176: 225-230
23. Epstein FH, London JF, Peters DC, Goncalves 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
24. Ernst RR, Anderson WA. Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance. *Rev Sci Instr* 1966; 37: 93-102
25. Fenchel M, Kramer U, Helber U, Stauder NI, Franow A, Claussen CD, Miller S. Semiquantitative assessment of myocardial perfusion using magnetic resonance imaging: evaluation of appropriate thresholds and segmentation models. *Invest Radiol* 2004; 39: 572-581
26. Fidler F, Wacker CM, Dueren C, Weigel M, Jakob PM, Bauer WR, Haase A. Myocardial perfusion measurements by spin-labeling under different vasodynamic states. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004; 6: 509-516
27. Fritz-Hansen T, Rostrup E, Sondergaard 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
28. Fukuda S, Muro T, Hozumi T, Watanabe H, Shimada K, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Changes in transmural distribution of myocardial perfusion assessed by quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography in humans. *Heart* 2002; 88: 368-372
29. Gatehouse PD, Elkington A, Pennel DJ, Firmin DN. A method for measuring the blood input bolus during first-pass myocardial perfusion imaging with high contrast agent concentration. In: *Proceedings of the 10th Annual Meeting of ISMRM, Honolulu 2002*;
30. Gebker R, Jahnke C, Paetsch I, Schnackenburg B, Kozerke S, Bornstedt A, Fleck E, Nagel E. MR myocardial perfusion imaging with k-space and time broad-use

- linear acquisition speed-up technique: feasibility study. *Radiology* 2007; 245: 863-871
31. Giang TH, Nanz D, Coulden R, Friedrich M, Graves M, Al-Saadi N, Luscher TF, von Schulthess GK, Schwitter J. Detection of coronary artery disease by magnetic resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium doses: first European multi-centre experience. *Eur Heart J* 2004; 25: 1657-1665
 32. Gibby WA, Billings J, Hall J, Ovitt TW. Biodistribution and magnetic resonance imaging of cross-linked DTPA polysaccharides. *Invest Radiol* 1990; 25: 164-172
 33. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, Kiefer B, Haase A. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med* 2002; 47: 1202-1210
 34. Grude M, Juergens KU, Wichter T, Paul M, Fallenberg EM, Muller JG, Heindel W, Breithardt G, Fischbach R. Evaluation of global left ventricular myocardial function with electrocardiogram-gated multidetector computed tomography: comparison with magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2003; 38: 653-661
 35. Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Krian A. Cardiac surgery in Germany during 2006: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55: 343-350
 36. Gutberlet M, Abdul-Khaliq H, Grothoff M, Schroter J, Schmitt B, Rottgen R, Lange P, Vogel M, Felix R. Vergleich der transthorakalen 3D-Echokardiographie mit der MRT zur Bestimmung linksventrikularer Volumina bei Patienten mit pathologischer Ventrikelgeometrie aufgrund angeborener Herzfehler. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175: 942-951
 37. Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hanicke W, Merboldt KD. FLASH Imaging. Rapid NMR Imaging Using Low Flip-Angle Pulses. *J Magn Reson* 1986; 67: 258-266
 38. Hahn D, Beer M, Sandstede J. MR-Tomographie des Herzens. *Radiologe* 2000; 40: 888-896

39. Heinrich M, Uder M. Nephrogene systemische Fibrose nach Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel - ein Statuspapier zum aktuellen Stand des Wissens. *Fortschr Röntgenstr* 2007; 179: 613-617
40. Hoffmann U, Globits S, Schima W, Loewe C, Puig S, Oberhuber G, Frank H. Usefulness of magnetic resonance imaging of cardiac and paracardiac masses. *Am J Cardiol* 2003; 92: 890-895
41. Hombach V, Grebe O, Botnar RM. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie - Grundlagen, Technik, klinische Anwendung. Stuttgart; 2005
42. Hsu LY, Rhoads KL, Holly JE, Kellman P, Aletras AH, Arai AE. Quantitative myocardial perfusion analysis with a dual-bolus contrast-enhanced first-pass MRI technique in humans. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 315-322
43. Hsu LY, Kellman P, Arai AE. Nonlinear myocardial signal intensity correction improves quantification of contrast-enhanced first-pass MR perfusion in humans. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27: 793-801
44. Huber A, Schweyer M, Bauner K, Theisen D, Rist C, Muhling O, Nabauer M, Schonberg S, Reiser M. MRT zur Beurteilung der Myokardperfusion: Aussagekraft verschiedener semiquantitativer Perfusionsparameter. *Radiologe* 2007; 47: 319-324
45. Hutchinson M, Raff U. Fast MRI data acquisition using multiple detectors. *Magn Reson Med* 1988; 6: 87-91
46. Ibrahim T, Nekolla SG, Schreiber K, Odaka K, Volz S, Mehilli J, Guthlin M, Delius W, Schwaiger M. Assessment of coronary flow reserve: comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 864-870
47. Jakob PM, Griswold MA, Edelman RR, Sodickson DK. AUTO-SMASH: a self-calibrating technique for SMASH imaging. *SiMultaneous Acquisition of Spatial Harmonics. MAGMA* 1998; 7: 42-54
48. Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Med Phys* 1998; 25: 73-84

49. Jerosch-Herold M, Swingen C, Seethamraju RT. Myocardial blood flow quantification with MRI by model-independent deconvolution. *Med Phys* 2002; 29: 886-897
50. Jerosch-Herold M, Seethamraju RT, Swingen CM, Wilke NM, Stillman AE. Analysis of myocardial perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging* 2004; 19: 758-770
51. Jerosch-Herold M, Muehling O, Wilke N. MRI of myocardial perfusion. *Semin Ultrasound CT MR* 2006; 27: 2-10
52. Kato R, Lickfett L, Meininger G, Dickfeld T, Wu R, Juang G, Angkeow P, LaCorte J, Bluemke D, Berger R, Halperin HR, Calkins H. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107: 2004-2010
53. Katscher U, Bornert P. Parallel magnetic resonance imaging. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 499-510
54. Kelton J, Magin RM, Wright SM. An algorithm for rapid image acquisition using multiple receiver coils. In, *Proceedings of the 8th SMRM Annual Meeting. Amsterdam; 1989:1172*
55. Klem I, Heitner JF, Shah DJ, Sketch MH, Jr., Behar V, Weinsaft J, Cawley P, Parker M, Elliott M, Judd RM, Kim RJ. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1630-1638
56. Klocke FJ, Wittenberg SM. Heterogeneity of coronary blood flow in human coronary artery disease and experimental myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1969; 24: 782-790
57. Koenig SH, Spiller M, Brown RD, 3rd, Wolf GL. Relaxation of water protons in the intra- and extracellular regions of blood containing Gd(DTPA). *Magn Reson Med* 1986; 3: 791-795
58. Köstler H, Sandstede JJ, Lipke C, Landschutz W, Beer M, Hahn D. Auto-SENSE perfusion imaging of the whole human heart. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18: 702-708

59. Köstler H, Ritter C, Lipp M, Beer M, Hahn D, Sandstede J. Prebolus quantitative MR heart perfusion imaging. *Magn Reson Med* 2004; 52: 296-299
60. 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
61. Kramer U, Miller S, Helber U, Schick F, Nagele T, Brechtel K, Huppert P, Claussen CD. Variabilität MR-tomographisch bestimmbarer myokardialer Funktions- und Perfusionsparameter bei gesunden Probanden. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 609-614
62. Kroll K, Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, Zhang Y, Bache RJ, Bassingthwaite JB. Modeling regional myocardial flows from residue functions of an intravascular indicator. *Am J Physiol* 1996; 271: H1643-1655
63. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007; 242: 647-649
64. Kyriakos WE, Panych LP, Kacher DF, Westin CF, Bao SM, Mulkern RV, Jolesz FA. Sensitivity profiles from an array of coils for encoding and reconstruction in parallel (SPACE RIP). *Magn Reson Med* 2000; 44: 301-308
65. La Noce A, Stoelben S, Scheffler K, Hennig J, Lenz HM, La Ferla R, Lorusso V, Maggioni F, Cavagna F. B22956/1, a new intravascular contrast agent for MRI: first administration to humans--preliminary results. *Acad Radiol* 2002; 9 Suppl 2: S404-406
66. Laniado M, Weinmann HJ, Schorner W, Felix R, Speck U. First use of GdDTPA/dimeglumine in man. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984; 16: 157-165
67. 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
68. Larsson HB, Rosenbaum S, Fritz-Hansen T. Quantification of the effect of water exchange in dynamic contrast MRI perfusion measurements in the brain and heart. *Magn Reson Med* 2001; 46: 272-281
69. Laub G, Simonetti O. Assessment of myocardial perfusion with saturation recovery Turbo-FLASH sequences. *ISMRM, Proceedings of the 4th Scientific Meeting of ISMR, New York* 1996; 1: 179

70. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973; 242: 438-439
71. Lee TH, Boucher CA. Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1840-1845
72. Lee VS, Hecht EM, Taouli B, Chen Q, Prince K, Oesingmann N. Body and cardiovascular MR imaging at 3.0 T. *Radiology* 2007; 244: 692-705
73. Madore B, Glover GH, Pelc NJ. Unaliasing by fourier-encoding the overlaps using the temporal dimension (UNFOLD), applied to cardiac imaging and fMRI. *Magn Reson Med* 1999; 42: 813-828
74. Mahnken AH, Spuntrup E, Wildberger JE, Heuschmid M, Niethammer M, Sinha AM, Flohr T, Bucker A, Gunther RW. Quantifizierung der Herzfunktion in der Mehrschicht Spiral CT mit retrospektivem EKG-Gating: Vergleich zur Kernspintomographie. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175: 83-88
75. Mansfield P. Multi-Planar Image Formation using NMR Spin Echoes. *J Phys C* 1977; 10: L55-L58
76. Marcus ML, Kerber RE, Erhardt JC, Falsetti HL, Davis DM, Abboud FM. Spatial and temporal heterogeneity of left ventricular perfusion in awake dogs. *Am Heart J* 1977; 94: 748-754
77. Masugata H, Lafitte S, Peters B, Strachan GM, DeMaria AN. Comparison of real-time and intermittent triggered myocardial contrast echocardiography for quantification of coronary stenosis severity and transmural perfusion gradient. *Circulation* 2001; 104: 1550-1556
78. Matheijssen NA, Louwerenburg HW, van Ruggie FP, Arens RP, Kauer B, de Roos A, van der Wall EE. Comparison of ultrafast dipyridamole magnetic resonance imaging with dipyridamole SestaMIBI SPECT for detection of perfusion abnormalities in patients with one-vessel coronary artery disease: assessment by quantitative model fitting. *Magn Reson Med* 1996; 35: 221-228
79. McKenzie CA, Yeh EN, Ohliger MA, Price MD, Sodickson DK. Self-calibrating parallel imaging with automatic coil sensitivity extraction. *Magn Reson Med* 2002; 47: 529-538

80. Miller S, Huppert PE, Naegele T, Helber U, Brechtel K, Hoffmeister HM, Claussen CD. MR-tomographische Untersuchung myokardialer Funktion und Perfusion nach Myokardinfarkt. *Fortschr Röntgenstr* 1997; 167: 399-405
81. Muehling O, Jerosch-Herold M, Wilke N. Quantifizierung der Myokardperfusion mit der Magnetresonanztomographie. In: Nagel E, Van Rossum AC, Fleck E eds, *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Darmstadt: Steinkopff; 2002:139
82. Muehling O, Jerosch-Herold M, Nabauer M, Wilke N. Assessment of ischemic heart disease using magnetic resonance first-pass perfusion imaging. *Herz* 2003; 28: 82-89
83. Muehling OM, Wilke NM, Panse P, Jerosch-Herold M, Wilson BV, Wilson RF, Miller LW. Reduced myocardial perfusion reserve and transmural perfusion gradient in heart transplant arteriopathy assessed by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1054-1060
84. Muehling OM, Jerosch-Herold M, Panse P, Zenovich A, Wilson BV, Wilson RF, Wilke N. Regional heterogeneity of myocardial perfusion in healthy human myocardium: assessment with magnetic resonance perfusion imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004; 6: 499-507
85. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, Fleck E. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108: 432-437
86. Naegele T, Miller S, Klose U, Brechtel K, Hahn U, Schick F, Stauder N, Nusslin F. Numerische Messparameteroptimierung für EKG-getriggerte MR Snapshot-FLASH Myokardperfu-sionsuntersuchungen. *Fortschr Röntgenstr* 1999; 170: 89-93
87. Niendorf HP, Balzer T. Kontrastmittel. In: Reiser W, Semmler W eds, *Magnetresonanztomographie*. Berlin Heidelberg New York Barcelona Budapest Hongkong London Mailand Paris Santa Clara Singapur Tokio Springer; 1997:98
88. Ogan MD, Schmiedl U, Moseley ME, Grodd W, Paajanen H, Brasch RC. Albumin labeled with Gd-DTPA. An intravascular contrast-enhancing agent for magnetic

- resonance blood pool imaging: preparation and characterization. *Invest Radiol* 1987; 22: 665-671
89. Okazawa H, Takahashi M, Hata T, Sugimoto K, Kishibe Y, Tsuji T. Quantitative evaluation of myocardial blood flow and ejection fraction with a single dose of $(^{13}\text{C})\text{NH}_3$ and Gated PET. *J Nucl Med* 2002; 43: 999-1005
 90. Parmelee DJ, Walovitch RC, Ouellet HS, Lauffer RB. Preclinical evaluation of the pharmacokinetics, biodistribution, and elimination of MS-325, a blood pool agent for magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1997; 32: 741-747
 91. Penzkofer H, Wintersperger B, Smekal A, Stehling MK, Knez A, Weber J, Reiser M. Qualitative und quantitative Bestimmung der regionalen Myokardperfusion mittels Magnetresonanztomographie. *Radiologe* 1997; 37: 372-377
 92. Penzkofer H, Wintersperger BJ, Knez A, Weber J, Reiser M. Assessment of myocardial perfusion using multisection first-pass MRI and color-coded parameter maps: a comparison to $^{99\text{mTc}}$ Sesta MIBI SPECT and systolic myocardial wall thickening analysis. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 161-170
 93. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med* 1999; 42: 952-962
 94. Pruessmann KP, Weiger M, Bornert P, Boesiger P. Advances in sensitivity encoding with arbitrary k-space trajectories. *Magn Reson Med* 2001; 46: 638-651
 95. Pruessmann KP, Boesiger P. Parallele Bildgebung. In: Nagel E, Van Rossum AC, Fleck E eds, *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Darmstadt: Steinkopff; 2002:203
 96. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946; 69: 37-38
 97. Rabi II, Millman S, Kusch P, Zacharias JR. The molecular beam resonance method for measuring nuclear magnetic moments. *Phys Rev* 1939; 55: 526-535
 98. Ramanathan KB, Wilson JL, Mirvis DM. Effects of coronary occlusion on transmural distribution of blood flow in the interventricular septum and left ventricular free wall. *Basic Res Cardiol* 1988; 83: 229-237

99. 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
100. Ritter CO, del Savio K, Brackertz A, Beer M, Hahn D, Kostler H. Hochaufgelöste quantitative MR-tomografische Bestimmung der subendo- und subepimyokardialen Perfusion unter Stress und in Ruhe. *Fortschr Röntgenstr* 2007; 179: 945-952
101. Roemer PB, Edelstein WA, Hayes CE, Souza SP, Mueller OM. The NMR phased array. *Magn Reson Med* 1990; 16: 192-225
102. Rominger MB, Bachmann GF, Geuer M, Puzik M, Boedeker RH, Ricken WW, Rau WS. Genauigkeit der rechts- und linksventrikulären Herzvolumen- und linksventrikulären Muskelmassenbestimmung mittels Cine MRT in Atemanhaltetechnik. *Fortschr Röntgenstr* 1999; 170: 54-60
103. Sandstede J. MR coronary angiography – basic methodology and current status. *MAGMA* 1998; 6: 94-95
104. Sandstede J, Lipke C, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D. Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2000; 10: 438-442
105. Sandstede J, Beer M, Lipke C, Pabst T, Kenn W, Harre K, Neubauer S, Hahn D. Time course of contrast enhancement patterns after Gd-BOPTA in correlation to myocardial infarction and viability: a feasibility study. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 789-794
106. Sandstede J. Herz. In: Brambs HJ, Nüssle-Kügele K eds, *Radiologie Update 2004*. Ulm: mpm; 2003:118
107. Sandstede J, Beer M, Pabst T, Kostler H, Hahn D. Primärdiagnostik der koronaren Herzerkrankung mit MRT und CT. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175: 477-483
108. Sandstede J. Herz. In: Brambs HJ, Nüssle-Kügele K eds, *Radiologie Update 2004*. Ulm: mpm; 2004:118

109. Sandstede J, Ritter C, Köstler H, Lipp M, Beer M, Hahn D. Comparison of Gd-DTPA, Gd-BOPTA, and Gadobutrol for assessment of myocardial perfusion using the prebolus technique [Abstract]. *Eur Radiol* 2004; 13 (Suppl 2): 215
110. Sandstede JJ, Beer M, Pabst T, Kostler H, Kenn W, Neubauer S, Hahn D. Magnetic resonance imaging of the heart. *Przegl Lek* 2002; 59: 595-600
111. Schreiber WG, Schmitt M, Kalden P, Mohrs OK, Kreitner KF, Thelen M. Dynamic contrast-enhanced myocardial perfusion imaging using saturation-prepared TrueFISP. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16: 641-652
112. Schwaiger M, Pirich C. Reverse flow-metabolism mismatch: what does it mean? *J Nucl Med* 1999; 40: 1499-1502
113. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR, Marincek B, Luscher TF, von Schulthess GK. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 2001; 103: 2230-2235
114. Schwitter J. Myocardial perfusion. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 953-963
115. Sechtem U. Nuklear-Kardiologie: Bleibt eine Technik auf der Strecke? *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 693-696
116. Semmler W. Grundlagen der MRT und MRS. In: Reiser W, Semmler W eds, *Magnetresonanztomographie*. Berlin Heidelberg New York Barcelona Budapest Hongkong London Mailand Paris Santa Clara Singapur Tokio Springer; 1997:5
117. Sieber MA, Lengsfeld P, Walter J, Schirmer H, Frenzel T, Siegmund F, Weinmann HJ, Pietsch H. Gadolinium-based contrast agents and their potential role in the pathogenesis of nephrogenic systemic fibrosis: the role of excess ligand. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27: 955-962
118. Skotland T, Sontum PC, Oulie I. In vitro stability analyses as a model for metabolism of ferromagnetic particles (Clariscan), a contrast agent for magnetic resonance imaging. *J Pharm Biomed Anal* 2002; 28: 323-329
119. Skouri HN, Dec GW, Friedrich MG, Cooper LT. Noninvasive imaging in myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2085-2093

120. Sodickson DK, Manning WJ. Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): fast imaging with radiofrequency coil arrays. *Magn Reson Med* 1997; 38: 591-603
121. Stern O, Estermann I. Beugung von Molekularstrahlen. *Z Phys* 1930; 30: 95-125
122. Stoll M, Quentin M, Molojavyi A, Thamer V, Decking UK. Spatial heterogeneity of myocardial perfusion predicts local potassium channel expression and action potential duration. *Cardiovasc Res* 2008; 77: 489-496
123. Strach K, Meyer C, Thomas D, Naehle CP, Schmitz C, Litt H, Bernstein A, Cheng B, Schild H, Sommer T. High-resolution myocardial perfusion imaging at 3 T: comparison to 1.5 T in healthy volunteers. *Eur Radiol* 2007; 17: 1829-1835
124. Strich G, Hagan PL, Gerber KH, Slutsky RA. Tissue distribution and magnetic resonance spin lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA. *Radiology* 1985; 154: 723-726
125. Thompson HK, Jr., Starmer CF, Whalen RE, McIntosh HD. Indicator Transit Time Considered as a Gamma Variate. *Circ Res* 1964; 14: 502-515
126. Tsekos NV, Zhang Y, Merkle H, Wilke N, Jerosch-Herold M, Stillman A, Ugurbil K. Fast anatomical imaging of the heart and assessment of myocardial perfusion with arrhythmia insensitive magnetization preparation. *Magn Reson Med* 1995; 34: 530-536
127. Utz W, Niendorf T, Wassmuth R, Messroghli D, Dietz R, Schulz-Menger J. Contrast-dose relation in first-pass myocardial MR perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 1131-1135
128. Vallee 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 Imaging* 1999; 9: 197-203
129. 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
130. van Buuren F, Horstkotte D. 21. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse der gemeinsamen Umfrage der Kommission für Klinische Kardiologie und der

- Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie (für die ESC) und Angiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2004. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 383-387
131. Van Hecke P, Marchal G, Bosmans H, Johannik K, Jiang Y, Vogler H, Van Ongeval C, Baert AL, Speck U. NMR imaging study of the pharmacodynamics of polylysine-gadolinium-DTPA in the rabbit and the rat. *Magn Reson Imaging* 1991; 9: 313-321
 132. Vanel D, McNamara MR. MRI of the body. Berlin Heidelberg New York Barcelona Budapest Hongkong London Mailand Paris Santa Clara Singapur Tokio Springer; 1989
 133. Wacker CM, Fidler F, Dueren C, Hirn S, Jakob PM, Ertl G, Haase A, Bauer WR. Quantitative assessment of myocardial perfusion with a spin-labeling technique: preliminary results in patients with coronary artery disease. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18: 555-560
 134. Wada H, Yasu T, Kotsuka H, Hayakawa Y, Tsukamoto Y, Kobayashi N, Ishida T, Kobayashi Y, Kubo N, Kawakami M, Saito M. Evaluation of transmural myocardial perfusion by ultra-harmonic myocardial contrast echocardiography in reperfused acute myocardial infarction. *Circ J* 2005; 69: 1041-1046
 135. Weinberg IN, Huang SC, Hoffman EJ, Araujo L, Nienaber C, Grover-McKay M, Dahlbom M, Schelbert H. Validation of PET-acquired input functions for cardiac studies. *J Nucl Med* 1988; 29: 241-247
 136. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI. Berlin Heidelberg New York Barcelona Budapest Hongkong London Mailand Paris Santa Clara Singapur Tokio Springer; 2001
 137. WHO. HFA Database. January 2006
 138. Wilke N, Kroll K, Merkle H, Wang Y, Ishibashi Y, Xu Y, Zhang J, Jerosch-Herold M, Muhler A, Stillman AE, et al. Regional myocardial blood volume and flow: first-pass MR imaging with polylysine-Gd-DTPA. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5: 227-237
 139. 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
140. Wilke N, Jerosch-Herold M. Assessing myocardial perfusion in coronary artery disease with magnetic resonance first-pass imaging. *Cardiol Clin* 1998; 16: 227-246
141. Wilke NM, Jerosch-Herold M, Zenovich A, Stillman AE. Magnetic resonance first-pass myocardial perfusion imaging: clinical validation and future applications. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 676-685
142. Wolff SD, Schwitter J, Coulden R, Friedrich MG, Bluemke DA, Biederman RW, Martin ET, Lansky AJ, Kashanian F, Foo TK, Licato PE, Comeau CR. Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter dose-ranging study. *Circulation* 2004; 110: 732-737

8. Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. J Sandstede möchte ich für die freundliche Aufnahme am Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg, für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die kritischen Diskussionen danken. Dies bot mir die Gelegenheit, mich in das fortwährend interessante und aktuelle Forschungsgebiet der kardialen Magnetresonanz-Bildgebung einzuarbeiten.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Herbert Köstler für die hervorragende Betreuung sowohl während des praktischen Teils der Promotion als auch während der wiederholten Durchsicht meiner schriftlichen Ausarbeitungen. Vor allem möchte ich mich aber für die Weitergabe wissenschaftlicher und persönlicher Werte bei ihm bedanken. Die Zusammenarbeit und stetigen Diskussionen waren für mich sehr interessant und vor allem lehrreich.

Herrn Professor Dr. med. D. Hahn danke ich dafür, dass er mir die Durchführung dieser Arbeit am Institut für Röntgendiagnostik so großzügig ermöglichte und für die Bereitschaft, die vorliegende Arbeit als Koreferent zu betreuen.

Dem gesamten MR-Team danke ich für die Hilfsbereitschaft und die angenehme Atmosphäre. Ebenso bedanke ich mich bei den Probanden, ohne deren Einsatz diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Schwester, Frau Ulrike Garvert, danke ich für das Lektorat.

Ganz besonders möchte ich meiner Frau für ihre andauernde Geduld und Rücksichtnahme danken, die mir eine stetige berufliche Weiterentwicklung ermöglicht.