

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

**Absolutquantifizierung der myokardialen Perfusion in Ruhe und unter Adenosin-  
induziertem Stress mittels First-Pass MR-Bildgebung**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Anita Brackertz  
aus Straubing

Würzburg, November 2008

**Referent:** Priv. Doz. Dr. rer. nat. H. Köstler

**Koreferent:** Prof. Dr. med. D. Hahn

**Dekan:** Prof. Dr. med. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 06.03.2009

**Die Promovendin ist Ärztin.**

**Meinen Eltern.**

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
2.	Material und Methoden .....	6
2.1	MR-Bildgebung .....	6
2.1.1	Physikalische Grundlagen .....	6
2.1.2	SR-True-FISP-Sequenz .....	8
2.1.3	Kardiale MR-Bildgebung .....	9
2.2	Kontrastmittelgestützte First-Pass Perfusionsmessung .....	10
2.2.1	MR-Kontrastmittel .....	10
2.2.2	Adenosin .....	12
2.2.3	Studienteilnehmer .....	13
2.2.4	Untersuchungsprotokoll .....	13
2.2.5	Durchführung der Untersuchung .....	14
2.3	Datenanalyse .....	15
2.4	Statistische Auswertung .....	18
3.	Ergebnisse .....	20
3.1	Quantitative Auswertung der Messdaten des linksventrikulären Myokards ..	21
3.1.1	Perfusion und myokardiale Perfusionsreserve .....	21
3.1.2	Laufzeit und Verteilungsvolumen des Kontrastmittels .....	25
3.2	Quantitative Auswertung der Messdaten des subendokardialen und des subepikardialen linksventrikulären Myokards .....	27
3.2.1	Perfusion und myokardiale Perfusionsreserve .....	27
3.2.2	Laufzeit und Verteilungsvolumen des Kontrastmittels .....	32
3.3	Quantitative Auswertung der Messdaten des linksventrikulären Myokards bei reduzierter zeitlicher Auflösung .....	34
4.	Diskussion .....	44
5.	Zusammenfassung .....	54
	Literaturverzeichnis .....	56

## 1. Einleitung

Bereits in den frühen 20er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde der Grundstein für die Magnetresonanztomographie (MRT) gelegt, als man entdeckte, dass viele Atomkerne ein magnetisches Moment sowie einen Eigendrehimpuls (Spin) aufweisen. Die Physiker Bloch und Purcell beobachteten 1946 unabhängig voneinander die nuklearmagnetische Resonanzabsorption in festen Körpern. Für diese Entdeckung wurden sie 1952 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet. Obwohl das Potential der Magnetresonanztomographie bereits kurze Zeit später erkannt und vor allem in der Chemie und Physik angewandt wurde, blieben die Einsatzmöglichkeiten für die diagnostische Bildgebung in der Medizin lange Zeit unentdeckt<sup>1</sup>. Erstmals publizierte Paul C. Lauterbur im Jahre 1973 die Abbildung zweier mit Wasser gefüllter Röhren unter Anwendung der Kernspinresonanz, wenig später gelang Sir Peter Mansfield 1976 mit dieser Technik das erste Bild eines menschlichen Körperteils, eines Fingers<sup>2</sup>. Beiden Wissenschaftlern wurde 2003 für ihre wegbereitenden Leistungen der Nobelpreis für Medizin verliehen. Durch die kontinuierliche Verbesserung der MRT-Geräte und der Computertechnologie seit Beginn der 80er Jahre wurde die Magnetresonanztomographie zu einem mittlerweile unentbehrlichen diagnostischen Verfahren im klinischen Alltag. Sie zeichnet sich vor allem durch eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung, einen exzellenten Gewebekонтраст, eine gute Reproduzierbarkeit sowie eine fehlende Strahlenexposition für den Patienten aus.

Besonders im Bereich der nichtinvasiven Herzdiagnostik hat die MRT in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen<sup>3</sup>. Das Anwendungsspektrum dieser Modalität umfasst die rein morphologische Darstellung sowie die funktionelle und metabolische Beurteilung des Herzens. Neben der Bestimmung von Funktionsparametern wie endsystolischem und enddiastolischem Ventrikelvolumen, Ejektionsfraktion und Myokardmasse des rechten und linken Ventrikels ermöglicht die MRT auch die Erfassung von Wandbewegungsstörungen und Aussagen über die Klappenfunktion. Überdies weisen kontrastmittelunterstützte Untersuchungen regionale Perfusionsänderungen des Myokards nach und erlauben auf Spätaufnahmen (sog. „late enhancement“) Narbenareale von vitalem Gewebe abzugrenzen<sup>4</sup>. Mit MR-

spektroskopischen Verfahren können Störungen des kardialen Energiestoffwechsels detektiert werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen, darunter überwiegend ischämische Herzkrankheiten und ihre Folgen stellen mit einem Anteil von ca. 45 % noch immer die Haupttodesursache in Deutschland<sup>5</sup> und den westlichen Industrienationen<sup>6, 7</sup> dar. Die häufigste Ursache des Sauerstoffmangels des Herzmuskels ist die koronare Herzkrankheit (KHK), bei der die myokardiale Blutzufuhr durch atherosklerotische oder durch Softplaques verengte Herzkranzarterien reduziert oder sogar unterbrochen ist. Abhängig vom Schweregrad der Koronarstenose und dem Ausmaß kompensatorisch wirkender Kollateralgefäße führt die Myokardischämie zu Angina pectoris, zunehmender Linksherzinsuffizienz und in ihrer schwersten Form zum manifesten Herzinfarkt mit möglichen schwerwiegenden Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen bis hin zu Kammerflimmern und kardiogenem Schock.

Vor diesem Hintergrund wird die Tragweite einer frühzeitigen Erkennung myokardialer Durchblutungsstörungen deutlich, möglichst in klinisch noch symptomlosen Stadien zur verlässlichen Risikoabschätzung, prognostischen Bewertung und Planung therapeutischer Konsequenzen.

In der klinischen Routine werden bei Verdacht auf eine ischämische Herzkrankheit aufgrund der Anamnese und der klinischen Symptomatik zunächst eine Reihe nichtinvasiver Untersuchungsmethoden (z.B. EKG, Ergometrie, Echokardiographie, u.a.) zur Abklärung der Beschwerden eingesetzt. Als Goldstandard in der Diagnostik der KHK gilt bis heute die Koronarangiographie mittels Linksherzkatheter<sup>8</sup>, die eine morphologische Beurteilung der Herzkranzgefäße erlaubt. Sie liefert Informationen über das Ausmaß der Koronarsklerose sowie über Grad und Lokalisation der Stenosierung und Kollateralenbildung. Zusätzlich gestattet dieses Verfahren Aussagen über die Pumpfunktion des linken Ventrikels und bietet verschiedene Möglichkeiten der therapeutischen Intervention wie beispielsweise der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTCA) oder der intrakoronaren Stentimplantation<sup>8</sup>. Bei der Indikationsstellung sollte jedoch immer die mit der Untersuchung einhergehende Strahlenexposition, die Notwendigkeit der Kontrastmittelapplikation und vor allem die Invasivität der Methode mit den damit verbundenen potentiellen Risiken und Komplikationsmöglichkeiten bedacht werden.

Entscheidend für die Einschätzung der funktionellen Bedeutung atherosklerotischer Veränderungen der Herzkranzgefäße ist ihre hämodynamische Relevanz, also ihre tatsächlichen Auswirkungen auf die Blutversorgung des Myokards. Aus einer angiographisch gesicherten Stenose können nur bedingt Rückschlüsse auf das Vorhandensein bzw. das Ausmaß einer Perfusionseinschränkung gezogen werden, da sogar höhergradige Lumeneinengungen durch die Ausbildung von Kollateralkreisläufen vollständig kompensiert werden können. Überdies manifestiert sich die KHK nicht nur an den großen epikardialen Koronararterien, die der Darstellung im Angiogramm zugänglich sind, sondern geht auch mit pathologischen Veränderungen der kleinen intramyokardial gelegenen Gefäße, der Mikrozirkulation des Herzmuskels, einher (sog. „small vessel disease“). Auch die Detektion von asymptomatischen Frühstadien der KHK, die noch nicht zu einer Lumeneinengung geführt haben, oder einer Kardiomyopathie entzieht sich dem angiographischen Nachweis, da sich der verminderte Blutfluss zunächst nur in einer Abnahme der subendokardialen Perfusion äußert<sup>9</sup>.

Aussagen über die myokardiale Durchblutung und die funktionelle Bedeutung von Koronarstenosen gewährleisten derzeit vorrangig nuklearmedizinische Methoden. Die Myokardszintigraphie in SPECT- (Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie) Technik erlaubt eine qualitative Bewertung der Herzperfusion. Ihre diagnostische Aussagekraft ist aber eingeschränkt durch eine schlechte räumliche Auflösung und das Auftreten von Absorptionsartefakten<sup>10</sup>. Quantifizieren lässt sich die myokardiale Perfusion hingegen mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), dem Goldstandard der Perfusionsbildgebung, die allerdings nur wenigen spezialisierten Zentren vorbehalten ist<sup>11</sup>. Auch der Einsatz dieser Messmethode ist limitiert durch eine geringe Ortsauflösung, sodass subendokardial gelegene Perfusionsdefekte nicht zuverlässig identifiziert werden können<sup>11</sup>. Beide Verfahren erfordern außerdem die Applikation einer radioaktiven Markersubstanz, sodass auch hier die Strahlenexposition berücksichtigt werden muss.

Eine vielversprechende diagnostische Alternative bietet die kontrastmittelgestützte First-Pass Perfusions-Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie. Nach peripherer Injektion eines Kontrastmittelbolus wird seine erstmalige Passage („first pass“) durch die Herzkammern und das Myokard analysiert. Dabei können aus der Signaländerung

im Blut und im Herzmuskel Rückschlüsse auf die myokardiale Perfusion gezogen werden. Seit diese Untersuchungstechnik 1990 erstmalig publiziert wurde<sup>12</sup>, hat die MR First-Pass Perfusionsmessung durch die stetige wissenschaftliche und technische Weiterentwicklung vor allem im Bereich der Sequenztechnologie<sup>13</sup>, aber auch durch Verbesserungen der Hardware und der für die Auswertung essentiellen Software<sup>14</sup> in der kardiologischen Diagnostik zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Wie auch bei anderen Untersuchungsverfahren ist in der magnetresonanztomographischen myokardialen Perfusionsdiagnostik eine Demaskierung von hämodynamisch relevanten Koronarstenosen mit reduzierter Koronarreserve unter Ruhebedingungen häufig nicht möglich. Unter Belastung kann der myokardiale Blutfluss beim Gesunden durch Erniedrigung des Gefäßwiderstandes um das 3-4fache des Ruhewertes gesteigert und so eine suffiziente Sauerstoffversorgung des Herzmuskels gesichert werden. Kennzeichnend für die KHK sind jedoch bereits in Ruhe dilatierte Arteriolen zur Aufrechterhaltung der Perfusion. Bei zusätzlicher Erhöhung der Herzarbeit ist der Kompensationsmechanismus schon erschöpft, so dass in betroffenen Myokardarealen keine Durchblutungssteigerung mehr erfolgen kann<sup>8</sup> (Steal-Phänomen). Diese induzierbare Ischämie als Nachweis einer eventuell erst subklinisch bestehenden koronaren Herzerkrankung kann mittels First-Pass MR-Bildgebung verifiziert werden. Da eine körperliche Belastung z.B. auf dem Fahrradergometer im Magnetresonanztomographen nicht praktikabel ist, werden kardiale Stressbedingungen pharmakologisch (z.B. mit Dobutamin oder Adenosin) erzeugt.

Bereits vorliegende Forschungsergebnisse von Studien an unterschiedlichen Tiermodellen weisen nach, dass kontrastmittelgestützte Perfusionsmessungen mittels MRT verlässlich den myokardialen Blutfluss in Ruhe und unter pharmakologisch induziertem Stress quantifizieren können<sup>15, 16</sup>. Auch an gesunden Probanden wurden bereits Untersuchungen durchgeführt, die zeigen, dass die Bestimmung quantitativer Perfusionswerte mit dieser Methode am Menschen möglich ist<sup>17, 18</sup>.

Ziel dieser Studie war die Absolutquantifizierung der myokardialen Perfusion in Ruhe und unter Adenosin-induziertem Stress sowie die Bestimmung der myokardialen Perfusionsreserve gesunder Probanden mittels First-Pass-Perfusion MR-Bildgebung



unter Anwendung einer für den klinischen Routine-Einsatz geeigneten Präbolus-Technik<sup>19</sup>.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 MR-Bildgebung

#### 2.1.1 Physikalische Grundlagen

Um ein Schnittbild eines Körpers mittels Magnetresonanztomographie zu erzeugen, wird dieser angeregt, elektromagnetische Felder aufzubauen, die mit verschiedenen technischen Methoden registriert und in ein Bild umgewandelt werden<sup>20</sup>.

Dieser komplexe Prozess beruht auf der Eigenschaft vieler Atomkerne, einen von Null verschiedenen Drehimpuls (Spin= Eigenrotation eines Teilchens) und durch seine rotierende elektrische Ladung ein magnetisches Dipolmoment zu besitzen. Wesentlich für die klinische diagnostische Anwendung ist der Kern des Wasserstoffatoms, das Proton ( $H^+$ ), das von allen für die MR-Bildgebung geeigneten Atomen die höchste Sensitivität besitzt und am weitaus häufigsten im menschlichen Körper verbreitet ist<sup>2</sup>. Setzt man die normalerweise ungeordnet im Organismus verteilten Wasserstoffkerne einem starken äußeren Magnetfeld aus, so beginnen diese sich parallel oder antiparallel entlang der Hauptmagnetfeldachse anzuordnen und eine Längsmagnetisierung aufzubauen. Die Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses mit einer Frequenz gleich der sog. Larmorfrequenz führt zu einer Anregung der Spins und damit zur Auslenkung des Gesamtmagnetisierungsvektors aus der Longitudinal- in die Transversalebene. Die Larmorfrequenz beschreibt die charakteristische Frequenz der sog. Präzessionsbewegung der Spins, eine Rotation um die Achse des Hauptmagnetfeldes, die proportional zur Magnetfeldstärke ist.

Die ausgelenkten, in der Transversalebene präzedierenden Spins induzieren in einer Empfangsspule eine Wechselspannung, die als MR-Signal registrierbar ist.

Zwei voneinander unabhängige, aber gleichzeitig ablaufende Relaxationsvorgänge, die durch die Zeitkonstanten  $T_1$  und  $T_2$  beschrieben werden, ereignen sich nach einer Anregung durch ein Hochfrequenzsignal. Beide sind abhängig von der jeweiligen Gewebestruktur. Die  $T_1$ - oder longitudinale Relaxation bezeichnet die Wiederherstellung der Längsmagnetisierung unter Abgabe von Energie an die Umgebung. Sie entspricht der Zeit, in der 63 % der Spins in ihren ursprünglichen, stabilen Ausgangszustand zurückgekehrt sind. Die  $T_2$ - oder transversale Relaxation

hingegen stellt den Verlust der transversalen Magnetisierung und damit eine Abnahme des MR-Signals durch Außer-Phase-Geraten (Dephasierung) der Spins dar, der durch Wechselwirkung benachbarter Spins untereinander zustande kommt. Überdies bewirken Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes Dephasierungseffekte, die mit der Zeitkonstanten  $T_2^*$  beschrieben werden.

Um eine selektive Anregung einer Schicht, beziehungsweise eine exakte Ortszuordnung des empfangenen Signals zu ermöglichen, macht man sich die Tatsache zunutze, dass die Larmorfrequenz der Protonen proportional zur Magnetfeldstärke ist. Dazu werden zusätzliche Gradientenspulen verwendet, die jeweils inhomogene Magnetfelder in den drei Raumrichtungen erzeugen. Diese überlagern das äußere Magnetfeld und sorgen für eine Änderung der Larmorfrequenz in der jeweiligen Richtung. Durch den Schichtselektionsgradienten und den Phasenkodier- und Frequenzgradienten in den anderen beiden Raumachsen kann folglich die Herkunft eines Signals exakt räumlich zugeordnet werden. Je nach gewünschter Bildauflösung bedarf es jedoch vielfacher Wiederholungen dieses Vorgangs, jedes Mal mit einer anderen Phasenkodierung, um diese Ortsinformation mit Hilfe eines mathematischen Verfahrens, der Fourier-Transformation, in ein Bild umzuwandeln.

Das zeitlich definierte Aufeinanderfolgen von Hochfrequenzimpulsen und verschiedener Gradienten bis zur Messung des MR-Signals wird als Sequenz bezeichnet. Je nach Sequenzwahl resultieren unterschiedliche Signalintensitäten der Gewebe und Organe des menschlichen Körpers. Außerdem wird der Bildkontrast durch die Gewebeparameter Protonendichte,  $T_1$ - und  $T_2$ -Zeit bestimmt, deren jeweilige Gewichtung durch die apparativen Parameter Repetitionszeit TR (Zeitspanne zwischen zwei Anregungen derselben Schicht) und Echozeit TE (Zeitspanne zwischen Hochfrequenzimpuls und Messung des MR-Signals) beeinflusst wird.

Von den beiden klassischen Sequenzen, an die alle Weiterentwicklungen angelehnt sind, zeichnet sich die Gradientenechosequenz gegenüber der Spinechosequenz durch eine verkürzte Bildaufnahmezeit und eine dadurch verminderte Anfälligkeit für Bewegungsartefakte aus. Diese Zeitersparnis beruht auf dem Einsatz von Pulswinkeln unter  $90^\circ$ , der durch eine stets verbleibende longitudinale Magnetisierung eine Verkürzung der Repetitionszeit ermöglicht.

### 2.1.2 SR-True-FISP-Sequenz

Hohe klinisch-diagnostische Anforderungen, wie die Bestimmung funktioneller Parameter des Herzens oder die dynamische Beurteilung der Myokardperfusion durch Verfolgung eines Kontrastmittelbolus und dessen Verteilung im Gewebe, machten die Entwicklung ultraschneller Pulssequenzen unerlässlich.

Neben vielfältigen Techniken mit unterschiedlichen Ansatzpunkten ermöglichen es unter anderem schnelle Gradientenechosequenzen, die Aufnahmezeit pro Bild zu verkürzen und damit auch die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte zu reduzieren. Durch die hierbei verwendeten sehr kurzen Repetitionszeiten verbleibt nach der Datenakquisition ein von der Größe des Anregungswinkels abhängiger Anteil der transversalen Magnetisierung, die jedoch durch Schalten spezieller sogenannter Spoilergradienten- und Hochfrequenzimpulse zerstört werden kann. Solch ein Sequenztyp wird spoiled Gradientenecho oder FLASH (fast low angle shot) genannt. Die in dieser Arbeit eingesetzte True-FISP-Sequenz (fast imaging with steady-state precession) hingegen bedient sich refokussierender Gradientenpulse, sodass die transversale Magnetisierung nach der Signalauslese so weit wie möglich wiederhergestellt und für den nächsten Sequenzdurchgang genutzt werden kann. Der der Sequenz vorgeschaltete Sättigungspuls (SR = Saturation recovery) ist ein Hochfrequenzimpuls, der den  $T_1$ -Gewebekontrast verstärkt.

Die SR-True-FISP-Sequenz zeichnet sich durch sehr kurze Akquisitionszeiten (kurzes TR) bei hoher Signal-to-Noise-Ratio (SNR) aus, wodurch sie sich auch zur Echtzeitbildgebung, beispielsweise des Herzens, eignet. Bei der Darstellung der myokardialen Perfusion durch Untersuchung der First-Pass-Kinetik von Kontrastmitteln erzielt die SR-True-FISP im Vergleich zu einer SR-Turbo-FLASH ein verbessertes SNR. Diese Vorteile resultieren aus der effektiveren Ausnutzung der transversalen Magnetisierung, da sich refokussierte und neu angeregte transversale Magnetisierung addieren<sup>21</sup>. Nachteilig wirkt sich hingegen die ausgeprägtere Artefaktanfälligkeit der SR-True-FISP-Sequenz aus: sie ist empfindlicher gegenüber Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes und stärker durch Suszeptibilitätsartefakte beeinträchtigt als die SR-FLASH-Sequenz<sup>22,23</sup>.

### 2.1.3 Kardiale MR-Bildgebung

Das Herz unterscheidet sich von anderen Organen vor allem durch seine schnellen rhythmischen Bewegungen, während der sich seine Größe und Form verändern. Diese Gegebenheit bedingt die Notwendigkeit, Daten immer zum annähernd gleichen Zeitpunkt des Herzzyklus zu akquirieren, damit die Bewegungsphasen der ausgewählten Herzschichten auf jedem Bild innerhalb einer Sequenz übereinstimmen. Um dem zu entsprechen, bedient man sich der sog. EKG-Triggerung, die dafür sorgt, dass jede Anregung zu einer definierten Phase der Herzaktion stattfindet, wobei die Triggerung typischerweise durch die R-Zacke des EKGs ausgelöst wird.

Zusätzlich führen die Atemexkursionen des Thorax zu Lageveränderungen des Herzens. Dem ist in der vorliegenden Arbeit durch die Atemanhaltetechnik begegnet worden. Sofern die zu Untersuchenden entsprechend kooperieren, unterdrückt diese Technik auch die physiologische respiratorische Arrhythmie und verbessert somit die kardiale Synchronisation deutlich<sup>24</sup>. Der Atemstillstand sollte aus Gründen der Reproduzierbarkeit in endexpiratorischer Atemlage erfolgen.

Somit können Bewegungsartefakte durch die Anwendung EKG-getriggelter Sequenzen in Atemanhaltetechnik reduziert oder sogar eliminiert werden.

Ein Vorteil der MRT in der kardialen Diagnostik gegenüber anderen Untersuchungsmethoden besteht darin, dass die zu untersuchende Schicht des Herzens je nach klinischer Fragestellung in jeder Raumebene frei wählbar ist und somit auch eine Anpassung der Schichtführung an die individuelle Herzachse möglich ist. Am häufigsten verwendet werden die kurze Herzachse („Zweikammerblick“), derer sich in der vorliegenden Arbeit bedient wird, und die lange Herzachse („Vierkammerblick“)<sup>24</sup>.

Neben der morphologischen und funktionellen Darstellung des Herzens gestattet die mittlerweile erreichte hohe zeitliche Auflösung der MRT auch die dynamische Beurteilung der Myokarddurchblutung. Die genau zu verfolgende Passage eines intravenös injizierten Kontrastmittelbolus durch das Herzmuskelgewebe, der sog. First-Pass, führt zunächst zu einem stetigen Anstieg der myokardialen Signalintensität, gefolgt von einem anschließendem Signalverlust durch die Auswaschung des Kontrastmittels<sup>24</sup>. Aus sog. Signalintensitätszeitkurven, die die gemessenen Signalintensitäten als Funktion der Zeit graphisch darstellen, lassen sich verschiedene Parameter ableiten, beispielsweise die Anstiegssteilheit der Kurve (Upslope), die

maximale Signalintensität (peak) oder die Zeit zum Erreichen derselben (time-to-peak)<sup>25</sup>. Diese semiquantitativen Parameter beziehen sich in erster Linie auf Blutfluss und Blutvolumen in einer betrachteten Myokardregion<sup>26</sup>. Im Vergleich zu einem Herzgesunden zeigen im Rahmen einer ischämischen Herzkrankheit Areale mit verminderter Perfusion einen langsameren und flacheren Signalanstieg auf geringere Signalmaxima. Verschiedene Ansätze zur absoluten Quantifizierung der myokardialen Perfusion (in ml/min/g) wurden in den letzten Jahren ausgearbeitet<sup>27, 28, 29</sup>.

Als ein weiterer klinisch wichtiger Indikator zur Einschätzung der hämodynamischen Relevanz einer Koronarstenose gilt neben dem absoluten Blutfluss in Ruhe und unter Stressbedingungen die semiquantitative Bestimmung der myokardialen Perfusionsreserve, definiert als Quotient der Perfusionswerte unter Stress und in Ruhe<sup>11</sup>.

## **2.2 Kontrastmittelgestützte First-Pass Perfusionsmessung**

### **2.2.1 MR-Kontrastmittel**

Da die Möglichkeiten der Differenzierung zwischen gesundem und beeinträchtigtem Myokard mit Hilfe der nativen Untersuchung limitiert sind, kommen in der MRT des Herzens bei verschiedenen Fragestellungen Kontrastmittel zum Einsatz, um den Bildkontrast zu verstärken.

Die klinisch am häufigsten verwendeten MR-Kontrastmittel basieren auf Gadolinium (Gd)-Chelaten, einer paramagnetischen Substanz aus der Gruppe der Lanthaniden (= seltene Erden). Dieses Element besitzt ein sehr starkes magnetisches Dipolmoment, das auf der Existenz von sieben ungepaarten Elektronen beruht<sup>24</sup>. Dadurch beeinflusst es die Relaxationseigenschaften der umliegenden Protonen. Genau genommen führt es zu einer Verkürzung hauptsächlich der  $T_1$ -, aber auch der  $T_2$ -Zeiten, die sich in einer Änderung der entsprechenden Signalintensitäten äußert. Das Ausmaß dieser Signaländerung ist bei entsprechender Wahl der Pulssequenz proportional der Kontrastmittelkonzentration im jeweiligen Gewebe<sup>30</sup>.

Um Aussagen über die myokardiale Perfusion treffen zu können, beobachtet man die Signaländerung beim First-Pass des Kontrastmittels durch das Herz. Der  $T_1$ -verkürzende Effekt des Kontrastmittels lässt das markierte Blut in  $T_1$ -gewichteten Bildern hell erscheinen und spiegelt sich in einem nacheinander folgenden Anstieg der

Signalintensität zunächst im rechten Ventrikel, anschließend im linken Ventrikel und schließlich im Myokard wider. Für bestmögliche Auswertebedingungen ist es notwendig, das Kontrastmittel so herznah wie möglich (üblicherweise über die Kubitalvene) und als Bolus zu applizieren<sup>26</sup>. Außerdem sollte eine Rezirkulation des Kontrastmittels durch zu langsame Injektion vermieden werden<sup>31</sup>.

Aufgrund der hohen Toxizität des Gadoliniumions ( $Gd^{3+}$ ) in freier Form erfolgt die Anwendung als Kontrastmittel eingebunden in stabile Chelatkomplexe, die sich hinsichtlich ihrer jeweilig verwendeten Komplexliganden (z.B. DTPA, BOPTA) unterscheiden. Nach intravenöser Applikation verteilen sich diese Gd-Chelate infolge ihrer stark hydrophilen Eigenschaften und ihrer niedrigen Molekulargewichte überwiegend extrazellulär, das heißt im intravasalen und interstitiellen Raum des Körpers<sup>32</sup>. Die Anwendung extrazellulärer Kontrastmittel gilt im Allgemeinen als sehr sicher. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie zum Beispiel Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen oder leichte pseudoallergische Haut- und Schleimhautreaktionen treten in nur 1-2 % der Fälle auf<sup>32</sup>, äußerst selten, aber niemals zu vernachlässigen sind mögliche anaphylaktoide Schockreaktionen mit Gadolinium-Komplexen. Neueren Veröffentlichungen zufolge besteht jedoch ein enger Zusammenhang zwischen der Applikation gadoliniumhaltiger Kontrastmittel und dem Auftreten einer nephrogenen systemischen Fibrose (NFS). Die NFS ist eine seltene sklerodermieähnliche Systemerkrankung, die potentiell letal verlaufen kann. Da diese Erkrankung bislang nur bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung beobachtet wurde, sollte der Einsatz gadoliniumhaltiger Kontrastmittel bei diesen Risikopatienten nur nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und in möglichst geringer Dosierung erfolgen<sup>33</sup>.

In der vorliegenden Arbeit wurde das extrazelluläre Kontrastmittel Multihance© (Gd-BOPTA, Bracco, Mailand, Italien) verwendet. Es wird zum größten Teil über passive glomeruläre Filtration ausgeschieden, in geringem Ausmaß aber auch hepatobiliär eliminiert. Im Gegensatz zu anderen gängigen Gadoliniumverbindungen weist Multihance© im Blut aufgrund einer reversiblen Albuminbindung eine höhere Relaxivität als im Wasser und eine bevorzugt vaskuläre Verteilung auf<sup>32</sup>.

Zur Bestimmung der myokardialen Perfusionsreserve sind durch den Vergleich von Ruhe- und Stressperfusion zwei aufeinander folgende Untersuchungen erforderlich.

Aufgrund des nach der ersten Injektion im Blut persistierenden Kontrastmittels führen Sättigungseffekte in der Folgeuntersuchung zu signifikant erniedrigten Perfusionswerten. Eine frühere Vergleichsstudie verschiedener Kontrastmittel und Dosierungen in Präbolustechnik konnte zeigen, dass die beste Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei Applikation von 1ml/4ml Multihance© erreicht wird<sup>34</sup>, weshalb dieses Kontrastmittelprotokoll für alle Untersuchungen der vorliegenden Arbeit übernommen wurde.

### **2.2.2 Adenosin**

Kardiale Stressbedingungen wurden pharmakologisch durch intravenöse Infusion von Adenosin (Adenoscan®, Sanofi-Synthelabo, Berlin, Deutschland) in einer Dosierung von 140 µg/kgKG/min erzeugt. Adenosin ist ein physiologisches körpereigenes Nukleosid, das, vermittelt über Adenosin-A<sub>2</sub>-Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur, zu maximaler koronarer Vasodilatation führt. Diese starke Widerstandserniedrigung bewirkt in normal durchbluteten Myokardarealen eine Perfusionssteigerung, wohingegen der Blutfluss in erkrankten Gefäßgebieten aufgrund der schon vorher bestehenden Vasodilatation nicht mehr erhöht werden kann. Zusätzlich kann es unter Adenosineinfluss distal einer Koronarstenose sogar zu einer Minderperfusion des Myokards kommen, hervorgerufen durch den sogenannten „steal effect“, d.h. den vermehrten Blutabfluss in das dilatierte gesunde Stromgebiet auf Kosten der Durchblutung der durch stenosierte Gefäße schlechter versorgten Areale<sup>35</sup>.

Neben einer sehr kurzen Halbwertszeit von weniger als 10 s und einer dadurch bedingten sehr guten Steuerbarkeit von Nebenwirkungen<sup>36</sup> erzielt Adenosin maximale koronare Vasodilatation ohne dabei klinisch bedeutsame Veränderungen der systemischen Hämodynamik oder im EKG zu verursachen<sup>37</sup>.

Die unerwünschten Wirkungen sind meist selbstlimitierend, häufig werden Symptome wie plötzliche Gesichtsröte, Brustschmerzen, Dyspnoe, Übelkeit oder Hypotonie beobachtet<sup>35</sup>. Schwerwiegendere Ereignisse, vor allem das Auftreten eines Bronchospasmus oder eines transienten AV-Blocks sind relativ selten und bilden sich mit Beendigung der Adenosininfusion vollständig zurück<sup>38</sup>. Bei allen Untersuchungen wurde als Antidot zusätzlich Theophyllin bereitgehalten.



### **2.2.3 Studienteilnehmer**

Die vorliegende Studie zur MR-First-Pass Perfusionmessung wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt. Es nahmen 12 gesunde, volljährige Probanden teil, neun Männer und drei Frauen, die zum Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich  $24 \pm 3$  Jahre alt waren. Alle Studienteilnehmer wurden umfassend über das Untersuchungsprotokoll und untersuchungsbedingte Nebenwirkungen aufgeklärt und willigten schriftlich ein. Anschließend unterzog sich jeder Proband einer kompletten körperlichen Untersuchung und der Ableitung eines 12-Kanal-EKGs. Pathologische Befunde konnten bei allen Teilnehmern ausgeschlossen werden. Kontraindikationen für die MRT, beispielsweise das Tragen eines Herzschrittmachers oder anderer elektronischer Implantate, inkorporierte Metallsplitter und anamnestisch bekannte Unverträglichkeitsreaktionen auf Gadolinium-haltiges Kontrastmittel lagen bei keiner der untersuchten Personen vor. Zu den Ausschlusskriterien zählten weiterhin Kontraindikationen für eine pharmakologische Belastung mit Adenosin, hierzu gehören das Vorliegen eines AV-Blocks II. oder III. Grades, das Sick-Sinus-Syndrom, Klappen- und Karotisstenosen, Herzrhythmusstörungen sowie obstruktive Lungenerkrankungen.

Um eine Antagonisierung der Adenosinwirkung zu vermeiden, nahmen die Probanden bis zu 12 Stunden vor der Perfusionmessung keine koffeinhaltigen Speisen und Getränke, z. B. Kaffee, Tee, Schokolade und Cola-Getränke mehr zu sich. Eine bestehende methylxanthinhaltige Medikation (z.B. mit Theophyllin) hätte ebenfalls ausgesetzt werden müssen.

Bei allen Studienteilnehmern wurden First-Pass Perfusionmessungen des Herzens in Ruhe und unter Adenosin-induziertem Stress in Präbolus-Technik durchgeführt.

### **2.2.4 Untersuchungsprotokoll**

Alle Untersuchungen wurden an einem klinischen 1,5 Tesla Ganzkörpertomographen (Magnetom Vision-Symphony, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) unter Anwendung einer body-phased-array-Spule mit zwölf Spulenelementen durchgeführt. Die First-Pass Perfusionsequenzen wurden EKG-getriggert und in Atemanhaltetechnik mit der oben beschriebenen SR-True-FISP-Sequenz in Mehrschichttechnik mit den folgenden Sequenzparametern akquiriert: Repetitionszeit

TR = 2,8 ms; Echozeit TE = 1,1 ms; Zeitspanne zwischen Sättigungspuls und Abtastung der Mitte des k-Raumes = 110 ms; Flipwinkel = 50°;  $\frac{3}{4}$  Fourier Akquisition; Anzahl der Phasenkodierschritte = 53; FOV = 340 mm, reduziert auf 75 % in Phasenkodierichtung (d.h. auf 255 mm); Schichtdicke = 8 mm. Drei Schichten des Herzens (basal, mittventrikulär und apikal) wurden doppelt anguliert parallel der kurzen Herzachse gemessen. Für jede Schichtebene wurden 40 Bilder über 40 aufeinander folgende Herzschläge aufgenommen. Die Akquisitionszeit pro Aufnahme betrug 171,7 ms und damit für drei Schichten pro RR-Intervall 515,1 ms. Die Gesamtdauer über 40 Herzschläge war abhängig von der bestehenden Herzfrequenz.

Das Kontrastmittel (Gd-BOPTA, Multihance©, Bracco, Mailand, Italien) wurde jeweils mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 4 ml/s in die rechte antekubitale Vene injiziert, gefolgt von einem Bolus von 20 ml physiologischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl). Verwendet wurde hierzu ein MR-kompatibler Doppelkopf-Hochdruckinjektor (Spectris™; Medrad, Volkach, Deutschland).

Der pharmakologische Stress wurde mit Adenosin (Adenoscan®, Sanofi-Synthelabo, Berlin, Deutschland) erzeugt, das körperrgewichtsadaptiert in einer Dosierung von 140 µg/kgKG/min über die linke antekubitale Vene mittels einer handelsüblichen Infusionspumpe (Braun Medical, Melsungen, Deutschland) appliziert wurde.

### **2.2.5 Durchführung der Untersuchung**

Der Ablauf der Untersuchung gestaltete sich für alle Probanden prinzipiell gleich. Während der gesamten Messzeit war ein Arzt anwesend, dem für den Fall eines schwerwiegenden Zwischenfalls eine komplette Notfallausrüstung zur Verfügung stand. Vorbereitend wurde jeweils eine 20G Venenverweilkanüle in die linke und rechte antekubitale Vene der Studienteilnehmer eingebracht und eine 3-Punkt EKG-Ableitung auf der Brustwand angelegt. Nach Lagerung der Probanden in Rückenlage begann die MRT-Untersuchung unter kontinuierlicher Überwachung von EKG, Blutdruck und arterieller Sauerstoffsättigung. Zunächst wurden sog. Planungsscouts in 3 Raumebenen akquiriert, und danach die kurze Herzachse im Zweikammerblick festgelegt, angepasst an die jeweils obliquen Herzachsen. Parallel der kurzen Herzachse wurden EKG-getriggert pro Herzaktion eine basale, eine mittventrikuläre und eine apikale

Schichtebene über 40 Herzschläge abgebildet und der jeweilige Aufnahmezeitpunkt gespeichert.

Im ersten Teil der Untersuchung erfolgte die Perfusionsmessung unter Stressbedingungen mit der beschriebenen SR-True-FISP-Sequenz. Als Kriterium für die erfolgreiche pharmakologische Belastung diente der typische Anstieg der Herzfrequenz, der circa 2-3 Minuten nach Start der Adenosininfusion eintritt. Die eingesetzte Präbolus-Technik erfordert eine zweimalige Injektion des Kontrastmittels in unterschiedlicher Dosierung. Simultan mit dem Beginn der Messung erhielt der Proband beide Male die Anweisung, den Atem in normaler endexpiratorischer Atemlage anzuhalten. Zuerst wurde ein Kontrastmittelbolus von 1 ml Gd-BOPTA appliziert, um die arterielle Inputfunktion (AIF) zu ermitteln. Die korrekte Bestimmung der AIF ist eine Voraussetzung für die spätere Quantifizierung der myokardialen Perfusion und aufgrund von Sättigungseffekten nur bei geringen Kontrastmitteldosen möglich<sup>39</sup>. In einem zeitlichen Abstand von weniger als einer Minute folgte eine zweite Bolusgabe von 4 ml Gd-BOPTA zur Messung der Signaländerungen im linksventrikulären Myokard. Höhere Kontrastmitteldosen tragen zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses im Myokard und damit auch zur Optimierung der myokardialen Signalintensitätskurven bei<sup>40</sup>. Nach einer Zeitspanne von 15 Minuten wurde die First-Pass Untersuchung in körperlicher Ruhe durchgeführt. Zur Anwendung kam das gleiche Sequenz- und Kontrastmittelprotokoll (1 ml/ 4 ml Gd-BOPTA) ohne die Position der Spulenelemente oder des Studienteilnehmers zu verändern.

Im Rahmen der Perfusionsmessung unter Stressbedingungen und in Ruhe wurden von jedem Probanden folglich vier Aufnahmeserien, jedes Mal über drei Myokardschichten mit jeweils 40 Bildern erstellt.

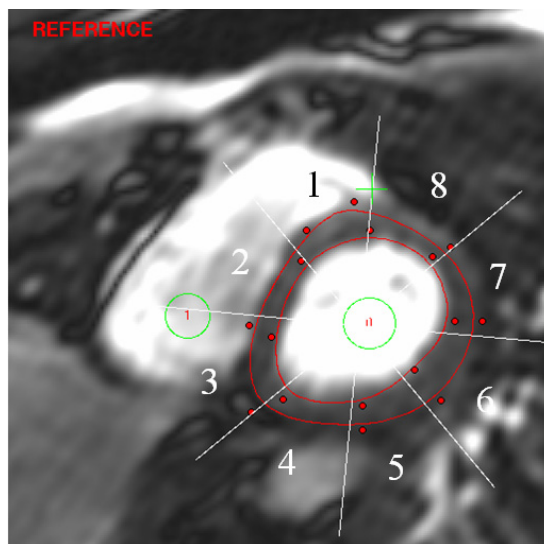
### **2.3 Datenanalyse**

Die Auswertung der Perfusionsbilder erfolgte manuell mit Hilfe des hausintern entwickelten, IDL-gestützten Segmentationsprogramm „Cardio Perfusion“ (cper). Zunächst wurde pro First-Pass Aufnahmeserie ein sogenanntes Referenzbild ausgewählt, auf dem das kontrastmittelangereicherte Blut bereits den linken Ventrikel passiert, aber das Myokard noch nicht perfundiert. Der daraus resultierende Anstieg der intraventrikulären Signalintensität bewirkt, dass die myokardialen Anteile visuell gut

von den blutgefüllten Herzkammern abgrenzbar sind. Nach möglichst genauem manuellem Einzeichnen der endo- und epikardialen Myokardkonturen wurde der so entstandene myokardiale Ring des linken Ventrikels auf die verbliebenen Aufnahmen der bearbeiteten Schicht kopiert. Trotz Atemanhaltetechnik blieben jedoch geringe Lageveränderungen des Herzens, z.B. durch Zwerchfellbewegungen meist nicht aus, deshalb musste die Konturenposition anschließend auf jedem einzelnen Bild von Hand korrigiert werden.

Um eine regionale Auswertung und differenzierte Beurteilung einzelner Myokardareale zu ermöglichen, wurde der Myokardring automatisch in insgesamt acht gleichwinklige, 45° große Sektoren unterteilt. Da die Sektorengrenzen an gegebenen anatomischen Strukturen orientiert sein sollten, wurde als Referenzpunkt die ventrale Insertionsstelle des rechten Ventrikels an den linken Ventrikel definiert, der mit der Ventrikelmitte eine Gerade bildet. Ausgehend von dieser Geraden wurde die Nummerierung der Sektoren von 1 bis 8 entgegen dem Uhrzeigersinn vorgenommen (siehe Abb.1).

Zusätzlich wurden regions of interest (ROIs) mit einer Größe von circa 2 cm<sup>2</sup> im Lumen des linken und rechten Ventrikels platziert, um über die Änderung ihrer Signalintensität die arterielle Inputfunktion abzuleiten. Hierbei wurde sorgfältig darauf geachtet, keine Myokardanteile oder Papillarmuskeln mit einzubeziehen.



**Abb. 1: Manuelle Segmentation: endo- und epikardiale Myokardkonturen (rot), Einteilung in acht Sektoren mit Referenzpunkt (grünes Kreuz), Regions of interest (ROIs) im Ventrikellumen (grüne Kreise)**

An die manuelle Segmentation schloss sich die Berechnung der myokardialen Perfusionswerte an. Mit dem IDL-gestützten, in der eigenen Arbeitsgruppe erstellten

Computerprogramm „cper2deco“ wurden die gewonnenen First-Pass Messdaten der acht Sektoren in Signalintensitätszeitkurven umgewandelt.

Dabei wurden zunächst der Start- und der Endpunkt der Basislinie festgelegt. Die Basislinie entspricht dem im Myokard gemessenem Signal vor Anfluten des Kontrastmittels, sodass der Endpunkt direkt vor dem Signalanstieg gewählt wurde. Um die Signalintensitätszeitkurven bei wiederholten Kontrastmittelgaben besser vergleichen zu können, wurden alle Messungen auf den gemittelten Basislinienwert der ersten Untersuchung mit dem 1 ml Kontrastmittelbolus skaliert.

Für alle Signalintensitätszeitkurven wurde weiterhin eine Korrektur von Partialvolumeneffekten vorgenommen, um die Kontamination des Myokards durch die kontrastierten Ventrikel zu minimieren. Dazu wurden Kurven, die proportional zu den Signalintensitätszeitkurven der Ventrikel verlaufen, von denjenigen des Myokards subtrahiert<sup>41</sup>.

Inhomogenitäten der MR-Signalintensität, bedingt durch die HF-Spulenordnung können Unterschiede in den Signalintensitäten der einzelnen Sektoren bewirken. Um diese zu eliminieren wurden die Signalintensitätszeitkurven zu Kurven mit relativer Signaländerung konvertiert, indem das Basisliniensignal subtrahiert und die Signalintensitätszeitkurven dann durch das Basisliniensignal dividiert wurden (B<sub>1</sub>-Korrektur).

Die AIF wurde aus einer ROI im Lumen des linken Ventrikels ermittelt. Für die hochdosierten Kontrastmittelgaben von 4 ml wurde die AIF aus der des vorangehenden niedrigdosierten Kontrastmittelbolus von 1 ml generiert, jeweils gesondert für die Stress- und die Ruheuntersuchung. Diese rekonstruierte AIF einer 4 ml Serie entspricht der Summe der vier AIFs der 1 ml Serie, jeweils um die Dauer der Injektion von 1 ml verschoben<sup>19</sup>.

Zur Umwandlung der errechneten Daten in Perfusionswerte wurden die relativen Signaländerungskurven mit Hilfe der AIF unter der Bedingung einer Exponentialfunktion als Residuum entfaltet<sup>27</sup>. Das Residuum stellt die Antwort des Systems auf die Eingabe ( $\delta$ -Input) dar und somit ist der Wert des ersten Punktes der Residuumfunktion ein quantitatives Maß der Perfusion. Mathematisch gesehen minimiert die Entfaltung  $\chi^2$  (Chi-Quadrat) der relativen Signaländerungskurven und des Fit. Der Fit ist definiert als die Faltung des Residuums mit der AIF. Der Vergleich

quantitativer Perfusionswerte, die unter zwei verschiedenen Modellannahmen, der Exponentialfunktion und der Fermi-Funktion, ausgewertet wurden, konnte zeigen, dass beide Modellfunktionen gleichermaßen anwendbar sind<sup>42</sup>. In dieser Arbeit wurde die Exponentialfunktion als Modellfunktion für das Residuum einer nichtentarteten Fermi-Funktion vorgezogen, weil sie zu einem besseren Fit führt, das heißt, das resultierende Chi-Quadrat ist geringer.

Die Perfusionswerte werden für alle acht Sektoren der drei betrachteten Myokardschichten unter Stressbedingungen und in Ruhe berechnet (insgesamt für 576 Sektoren). Zusätzlich werden die Mittelwerte und Standardabweichungen des myokardialen Blutflusses für die Stress- und die Ruheuntersuchung angegeben. Die myokardiale Perfusionsreserve (MPR) für alle Sektoren wurde durch Division der Flusswerte unter Stressbedingungen durch diejenigen in Ruhe ermittelt. Weiterhin wurden die Laufzeit des Kontrastmittels, definiert als die Zeitspanne zwischen dem Signalanstieg im linken Ventrikel und dem Signalanstieg im Myokard, sowie das linksventrikuläre myokardiale Verteilungsvolumen des extrazellulären Kontrastmittels bestimmt. Das Verteilungsvolumen errechnet sich aus der Fläche unter der Residuumfunktion.

Anschließend erfolgt eine automatische Teilung des Myokards in einen subendokardialen und einen subepikardialen Ring gleicher Dicke. Alle aufgeführten Werte wurden für die subendokardiale und die subepikardiale Perfusion in Ruhe und unter Stressbedingungen analog dem beschriebenen Modus berechnet.

Zuletzt wurden die myokardialen Perfusionswerte bei reduzierter zeitlicher Auflösung, das heißt lediglich unter Einbeziehung der Messdaten jedes zweiten Herzschlages bestimmt. Ebenso ließen sich weiterhin die Ergebnisse für den Fall, dass nur jeder dritte bzw. vierte Herzschlag berücksichtigt wird, ermitteln.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, 1985-2003) und der Statistiksoftware SPSS für Windows, Version 14 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). Alle Perfusionswerte werden als Mittelwert und Standardabweichung in ml/g/min angegeben. Es wurden nur statistische Tests angewendet, die nicht eine Normalverteilung der Daten voraussetzen. Die Signifikanz

von Unterschieden abhängiger Stichproben wurde mit dem Wilcoxon-Test ermittelt, für Korrelationen wurde der Test nach Spearman durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  für alle durchgeführten Tests festgelegt.

Um zwei verschiedene Messverfahren miteinander zu vergleichen, in diesem Fall die gemessenen myokardialen Perfusionswerte und die bei verminderter zeitlicher Auflösung berechneten Daten, wurden Bland-Altman-Plots erstellt. Bei dieser Darstellung wird der Mittelwert der zu vergleichenden Methoden auf der x-Achse der Differenz der Einzelwerte auf der y-Achse gegenübergestellt. Außerdem wird die mittlere Abweichung unter Einbeziehung aller Messwerte errechnet und als Referenzlinie in das Diagramm eingezeichnet. Im Idealfall, das heißt wenn die Ergebnisse der beiden Messmethoden nicht systematisch voneinander abweichen, sollte diese Linie mit der Nulllinie übereinstimmen. Von diesem Wert ausgehend wird die 1,96fache Standardabweichung der Differenz bestimmt und ebenfalls in das Diagramm eingezeichnet. Diese zeigt wiederum das 95% Konfidenzintervall für die Differenzen an<sup>43</sup>.

### 3. Ergebnisse

Die MR-First-Pass Perfusionsmessung in Ruhe und unter pharmakologisch induziertem Stress wurde von allen 12 gesunden Probanden sehr gut toleriert, wesentliche Nebenwirkungen durch das verwendete Kontrastmittel und das Stressmedikament (Adenoscan®) konnten nicht beobachtet werden.

Die Herzfrequenz in Ruhe betrug im Mittel  $61 \pm 8 \text{ min}^{-1}$  und unter Stressbedingungen  $92 \pm 12 \text{ min}^{-1}$ , das entspricht einer Steigerung um 53 %. Die kontinuierlichen Blutdruckmessungen wiesen bei allen Probanden lediglich moderate Schwankungen des diastolischen Wertes auf.

Abbildung 2 zeigt exemplarisch 25 aufeinander folgende Aufnahmen (Aufnahmen 9-33) der First-Pass Perfusionsmessung der mittventrikulären Schicht eines gesunden Probanden unter Stress (a) und in Ruhe (b).

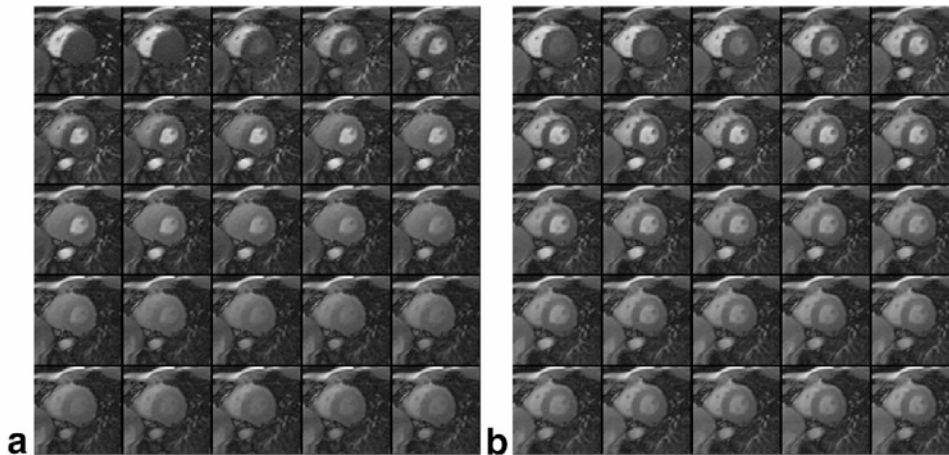


Abb. 2<sup>44</sup>: 25 aufeinander folgende Aufnahmen (Aufnahmen 9-33) der First-Pass Perfusionsmessung der mittventrikulären Schicht eines gesunden Probanden unter Stress (a) und in Ruhe (b)

Die normalisierten Signalintensitätszeitkurven der ROIs des linken Ventrikels in Abbildung 3 stellen die AIF eines Probanden unter Stress (a) und in Ruhe (b) dar. Der frühere und steilere Signalanstieg unter Stress ist deutlich zu erkennen ebenso die kürzere Zeitdauer der Boluspassage durch das Ventrikellumen.



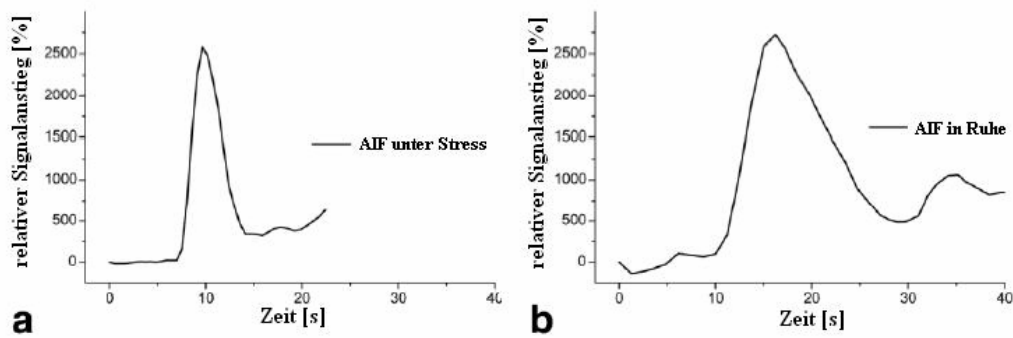


Abb. 3<sup>44</sup>: Signalintensitätszeitkurven der ROIs des linken Ventrikels eines Probanden unter Stress (a) und in Ruhe (b)

Abbildung 4 veranschaulicht die normalisierten Signalintensitätszeitkurven von acht myokardialen Sektoren einer Schicht unter Stress (a) und in Ruhe (b). Auch im Myokard kam es unter Stressbedingungen zu einem früheren und steileren Anstieg der Signalintensitätszeitkurven, einem höheren Peak sowie zu einer beschleunigten Passage des Kontrastmittelbolus.

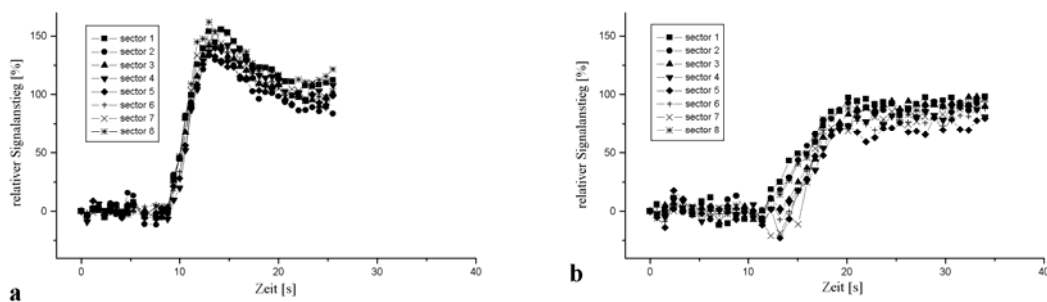


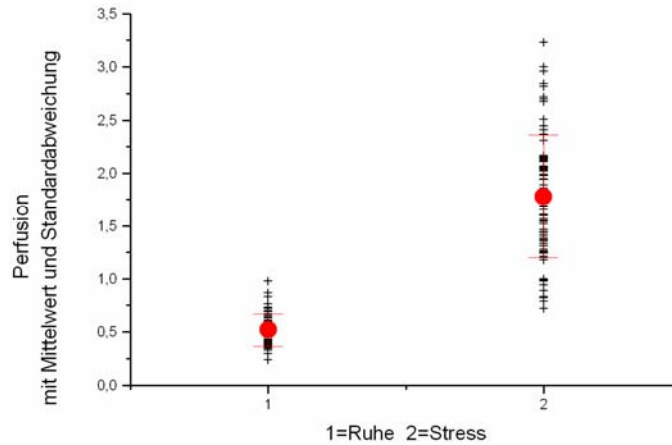
Abb. 4: relative Signalintensitätszeitkurven von acht myokardialen Sektoren der mittventrikulären Schicht aus Abb. 2 unter Stress (a) und in Ruhe (b)

### 3.1 Quantitative Auswertung der Messdaten des linksventrikulären Myokards

#### 3.1.1 Perfusion und myokardiale Perfusionsreserve

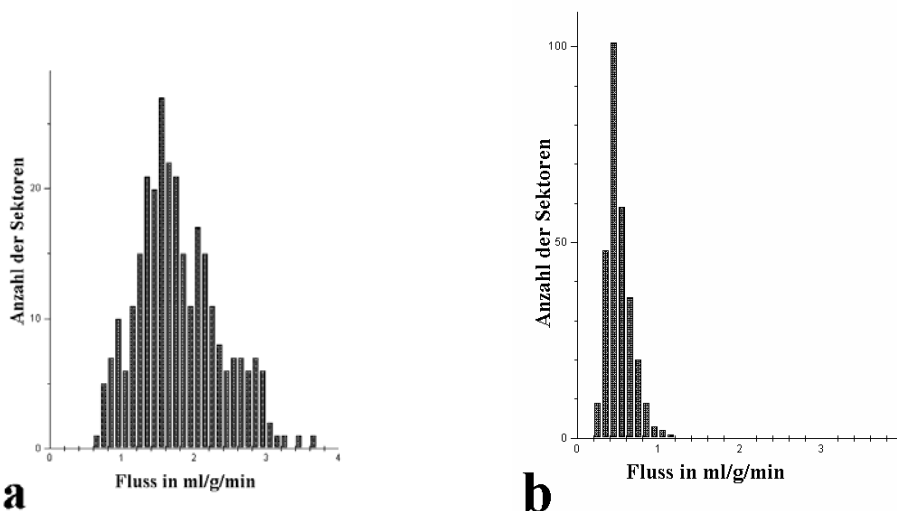
Zunächst wurden die quantitativen Perfusionswerte des linksventrikulären Myokards berechnet. Der absolute myokardiale Blutfluss ergab gemittelt über alle Probanden  $1,78 \pm 0,58$  unter Stress und  $0,52 \pm 0,15$  in Ruhe. Der Unterschied zwischen Stress und Ruhe ist statistisch signifikant ( $p < 0,0005$ ). Abbildung 5 zeigt die Perfusionswerte aller 576

Sektoren unter Stress und in Ruhe mit Mittelwert und Standardabweichung. Eine größere Streubreite der Stresswerte ist ersichtlich.



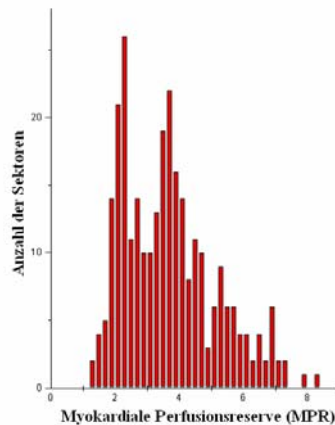
**Abb. 5: Quantitative Perfusionswerte aller Sektoren in Ruhe und unter Stress mit Mittelwert und Standardabweichung**

Die Verteilung der Perfusionswerte der einzelnen Sektoren unter Stress und in Ruhe ist in je einem Histogramm in Abbildung 6 dargestellt. Auch hier ist die größere Streubreite der Stresswerte deutlich zu erkennen.



**Abb. 6: Verteilung der Perfusionswerte unter Adenosin-Stress (a) und in Ruhe (b)**

Die myokardiale Perfusionsreserve als der Quotient aus Blutfluss unter Stress zu Blutfluss in Ruhe betrug im Mittel  $3,68 \pm 1,44$ . Nur 9 % der Sektoren unter Stress wiesen für die MPR einen geringeren Wert als 2,0 auf mit einem Minimum bei 1,21. Abbildung 7 zeigt die Verteilung der myokardialen Perfusionsreserve aller untersuchten Sektoren.



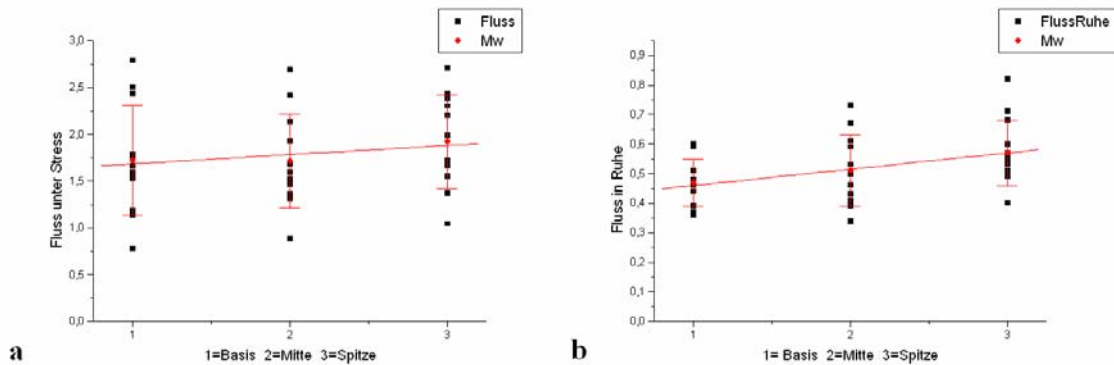
**Abb. 7: Verteilung der Werte der myokardialen Perfusionsreserve aller untersuchten Sektoren**

Werden die Perfusionswerte der drei untersuchten Myokardschichten separat betrachtet, so ergeben sich die in Tabelle 1 erfassten Werte.

	Perfusion unter Stress	Perfusion in Ruhe	MPR
Basale Schicht	$1,72 \pm 0,62$	$0,47 \pm 0,11$	$3,79 \pm 1,50$
Mittventrikuläre Schicht	$1,71 \pm 0,52$	$0,51 \pm 0,14$	$3,58 \pm 1,39$
Apikale Schicht	$1,92 \pm 0,57$	$0,57 \pm 0,17$	$3,67 \pm 1,44$

**Tab. 1: Quantitative Perfusionswerte der drei untersuchten Myokardschichten (basale, mittventrikuläre und apikale Schicht) unter Stress und in Ruhe und resultierende MPR**

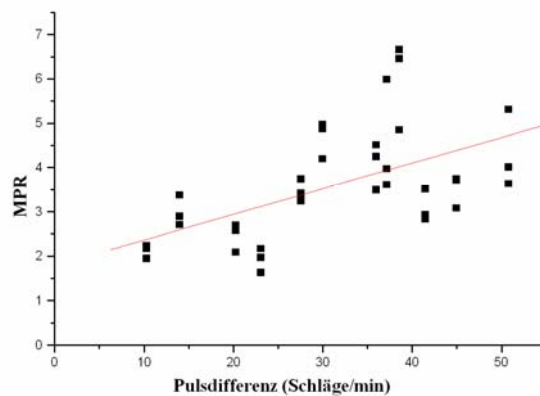
In Ruhe fand sich eine signifikante Zunahme der Durchblutung von der Basis zur Mitte (basal  $0,47 \pm 0,11$ , mittventrikulär:  $0,51 \pm 0,14$ ;  $p = 0,012$ ) und auch von der Mitte zur Spitze (mittventrikulär  $0,51 \pm 0,14$ , apikal  $0,57 \pm 0,17$ ;  $p < 0,0005$ ). Unter Stressbedingungen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Perfusion der basalen und der mittventrikulären Schicht (basal  $1,72 \pm 0,62$ , mittventrikulär  $1,71 \pm 0,52$ ;  $p = 0,922$ ), die apikale Schicht wies dagegen einen signifikant erhöhten Blutfluss auf (apikal  $1,92 \pm 0,57$ ;  $p < 0,0005$ ). Die graphischen Zusammenhänge sind in Abbildung 8 dargestellt.



**Abb. 8:** Graphische Darstellung der quantitativen Perfusionswerte der drei untersuchten Myokardschichten (basale, mittventrikuläre und apikale Schicht) unter Stress (a) und in Ruhe (b) mit linearem Fit (Steigung der Geraden:  $m = 0,09$  (a) bzw.  $m = 0,05$  (b))

Die MPR betrug in der mittventrikulären Schicht  $3,58 \pm 1,39$ , sie unterschied sich weder von der der basalen ( $3,79 \pm 1,50$ ;  $p = 0,273$ ) noch von der der apikalen Schicht ( $3,67 \pm 1,44$ ;  $p = 0,534$ ) signifikant.

Da der Anstieg der Herzfrequenz als klinisches Kriterium für die erfolgreiche pharmakologische Belastung herangezogen wurde, wurde die absolute Pulsdifferenz der Untersuchungen unter Stress und in Ruhe für jeden Probanden errechnet und mit der MPR der drei untersuchten Myokardschichten korreliert (Abb. 9). Selbst bei einem Anstieg der Herzfrequenz um nur 10 Schläge/min, was einem geringfügig ausgeprägten positiv chronotropem Effekt des Adenosins entspricht ist eine deutliche Perfusionssteigerung zu beobachten. Eine positive Korrelation beider Parameter konnte nachgewiesen werden ( $r = 0,62$ ;  $p \leq 0,01$ ).



**Abb. 9:** Korrelation der MPR der drei untersuchten Myokardschichten und der absoluten Pulsdifferenz (Stress minus Ruhe) für alle zwölf Probanden

Tabelle 2 enthält die gemittelten Perfusionswerte der acht myokardialen Sektoren unter Stress und in Ruhe sowie die resultierende MPR. Die schwarze Kurve in Abbildung 12 auf Seite 32 veranschaulicht die myokardialen Perfusionswerte der acht Sektoren mit Standardabweichung.

<b>Sektor</b>	<b>Perfusion unter Stress</b>	<b>Perfusion in Ruhe</b>	<b>MPR:</b>
1	1,86 ± 0,52	0,48 ± 0,10	3,98 ± 1,30
2	1,71 ± 0,52	0,46 ± 0,11	3,78 ± 1,20
3	1,72 ± 0,53	0,48 ± 0,13	3,75 ± 1,33
4	1,66 ± 0,47	0,49 ± 0,10	3,49 ± 1,20
5	1,76 ± 0,52	0,53 ± 0,10	3,44 ± 1,16
6	1,80 ± 0,56	0,54 ± 0,13	3,50 ± 1,29
7	1,85 ± 0,52	0,59 ± 0,14	3,27 ± 1,12
8	1,91 ± 0,58	0,55 ± 0,13	3,64 ± 1,40

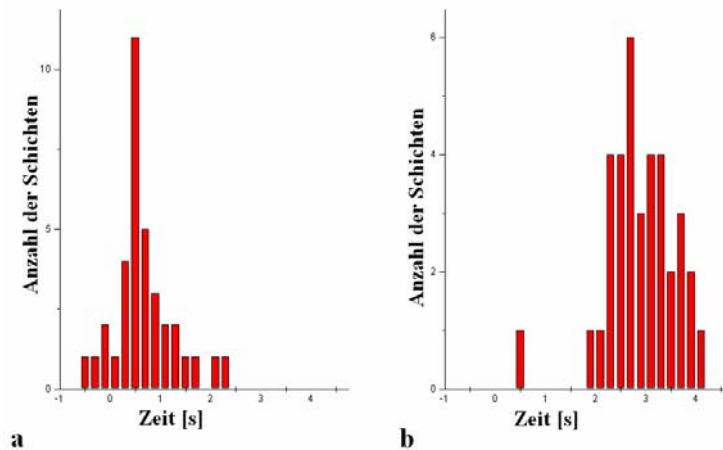
**Tab. 2: Quantitative Perfusionswerte der acht Sektoren unter Stress und in Ruhe in ml/g/min und resultierende MPR**

In diesem Zusammenhang wurde die Durchblutung des myokardialen Septums gesondert analysiert. Das Septum entspricht dem Bereich der Sektoren 1, 2 und 3. Gemittelt für alle Probanden ergab die Perfusion unter Stress einen Wert von  $1,76 \pm 0,54$  und in Ruhe einen Wert von  $0,47 \pm 0,12$ . Die septale MPR betrug  $3,86 \pm 1,32$ . Während in Ruhe im Vergleich zur Durchblutung des gesamten Myokards ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,004$ ) besteht, lässt dieser sich unter Stressbedingungen nicht nachweisen ( $p = 0,262$ ). Die MPR des Septums unterscheidet sich signifikant von der der gesamten Schicht ( $p = 0,02$ ).

### **3.1.2 Laufzeit und Verteilungsvolumen des Kontrastmittels**

Im Folgenden werden die Laufzeit und das Verteilungsvolumen des Kontrastmittels als weitere quantitative Parameter des linksventrikulären Myokards dargestellt.

Die Laufzeit des Kontrastmittels verringerte sich gemittelt für alle Probanden von 2,90 s in Ruhe auf 0,68 s unter Stressbedingungen. Der Unterschied zwischen Ruhe und Stress ist statistisch signifikant ( $p < 0,0005$ ). In Abbildung 8 ist die Verteilung der Laufzeit der Mittelwerte der 36 untersuchten Myokardschichten dargestellt, um den Unterschied zwischen der Stress- (a) und der Ruheuntersuchung (b) zu verdeutlichen.



**Abb. 10: Verteilung der Laufzeit des Kontrastmittels der Mittelwerte der 36 untersuchten Myokardschichten unter Stress (a) und in Ruhe (b)**

Das Verteilungsvolumen des Kontrastmittels steigerte sich im Mittel von  $10,13 \pm 4,31\%$  in Ruhe auf  $16,21 \pm 5,27\%$  unter Stressbedingungen. Der Unterschied zwischen Stress und Ruhe ist statistisch signifikant ( $p < 0,0005$ ).

Wird das Verteilungsvolumen der acht Sektoren einzeln betrachtet, so ergeben sich die in Tabelle 3 erfassten Werte. In Abbildung 13 werden die Ergebnisse mit Standardabweichung in graphischer Form dargestellt.

Sektor	Verteilungsvolumen unter Stress	Verteilungsvolumen in Ruhe
1	$15,96 \pm 4,64$	$9,43 \pm 3,56$
2	$15,96 \pm 4,05$	$8,24 \pm 1,82$
3	$16,39 \pm 3,57$	$8,46 \pm 1,46$
4	$16,46 \pm 3,67$	$9,24 \pm 2,83$
5	$16,83 \pm 5,62$	$10,35 \pm 3,79$
6	$16,44 \pm 5,48$	$12,15 \pm 4,65$
7	$15,48 \pm 4,51$	$12,50 \pm 4,81$
8	$16,13 \pm 4,70$	$10,69 \pm 3,18$

**Tab. 3: Verteilungsvolumen des Kontrastmittels der acht untersuchten Sektoren unter Stress und in Ruhe in %**

Bei der Auswertung des Verteilungsvolumens des myokardialen Septums ergaben sich gemittelt für alle Probanden unter Stress ein Wert von  $16,10 \pm 4,45\%$  und in Ruhe ein Wert von  $8,71 \pm 2,37\%$ . Im Vergleich zum Verteilungsvolumen des gesamten Myokards war der in Ruhe erzielte Wert statistisch signifikant erniedrigt ( $p < 0,0005$ ), wohingegen sich unter Stressbedingungen kein signifikanter Unterschied zeigte ( $p = 0,712$ ).

## 3.2 Quantitative Auswertung der Messdaten des subendokardialen und des subepikardialen linksventrikulären Myokards

### 3.2.1 Perfusion und myokardiale Perfusionsreserve

Die Ergebnisse der Perfusion des subendokardialen und des subepikardialen Myokards wurden gesondert analysiert. Die gemittelten Perfusionswerte betragen unter Adenosin-induziertem Stress  $1,86 \pm 0,67$  für das subendokardiale Myokard und  $1,76 \pm 0,57$  für das subepikardiale Myokard. In Ruhe ergab sich subendomyokardial ein Wert von  $0,57 \pm 0,19$  und subepimyokardial ein Wert von  $0,50 \pm 0,15$  (Tab. 3).

	Stress	Ruhe
<b>Subendokardiale Perfusion</b>	$1,86 \pm 0,67$	$0,57 \pm 0,19$
<b>Subepikardiale Perfusion</b>	$1,76 \pm 0,57$	$0,50 \pm 0,15$
<b>Subendokardiale / Subepikardiale Perfusion</b>	$1,08 \pm 0,27$	$1,15 \pm 0,28$

**Tab. 3: Mittelwerte der subendokardialen und subepikardialen Perfusion in ml/g/min sowie die Verhältnisse von subendo- zu subepikardialer Perfusion unter Stress und in Ruhe**

Sowohl unter pharmakologischer Belastung als auch unter Ruhebedingungen unterscheiden sich die Perfusionswerte des subendokardialen Myokards signifikant von denen des gesamten Myokards (Stress:  $p < 0,0005$ ; Ruhe:  $p < 0,0005$ ) und von denen des subepikardialen Myokards (Stress:  $p < 0,0005$ ; Ruhe:  $p < 0,0005$ ). Ein signifikanter Unterschied zwischen der Perfusion des subepikardialen und der des gesamten Myokards zeigt sich nur unter Ruhebedingungen ( $p < 0,0005$ ), bei der Stressuntersuchung ist er nicht nachweisbar ( $p = 0,143$ ). Das Verhältnis von subendo- zu subepikardialer Perfusion unter Stressbedingungen ergab einen Wert von  $1,08 \pm 0,27$ , der sich von dem unter Ruhebedingungen ermittelten Wert von  $1,15 \pm 0,28$  signifikant unterscheidet ( $p < 0,0005$ ).

Subendokardial ergab sich eine myokardiale Perfusionsreserve von  $3,55 \pm 1,55$ . 15 % der Sektoren unter Stress wiesen für die MPR einen geringeren Wert als 2,0 auf mit einem Minimum bei 1,02. Der subendokardiale Wert ist im Vergleich zur MPR des gesamten Myokards signifikant erniedrigt ( $p < 0,0005$ ).

Die subepimyokardiale Perfusionsreserve betrug  $3,78 \pm 1,61$ . Eine MPR unter 2,0 wurde bei nur 8 % der Sektoren unter Stress beobachtet mit einem Minimum bei 1,20.

Auch die subepikardiale MPR unterscheidet sich signifikant von der der gesamten Schicht ( $p = 0,015$ ), ebenso wie von der subendokardialen MPR ( $p < 0,0005$ ).

Die subendokardialen Perfusionswerte der drei untersuchten Myokardschichten und die resultierende MPR sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

	Perfusion unter Stress	Perfusion in Ruhe	MPR
Basale Schicht	$1,76 \pm 0,70$	$0,50 \pm 0,14$	$3,68 \pm 1,64$
Mittventrikuläre Schicht	$1,74 \pm 0,53$	$0,54 \pm 0,17$	$3,48 \pm 1,42$
Apikale Schicht	$2,09 \pm 0,70$	$0,66 \pm 0,21$	$3,43 \pm 1,61$

**Tab. 4: Quantitative Perfusionswerte der drei untersuchten subendokardialen Myokardschichten (basale, mittventrikuläre und apikale Schicht) unter Stress und in Ruhe in ml/g/min und resultierende MPR**

In Ruhe fand sich subendokardial eine noch nicht signifikante Zunahme der Durchblutung von der Basis zur Mitte (basal  $0,50 \pm 0,14$ , mittventrikulär  $0,54 \pm 0,17$ ;  $p = 0,053$ ) und eine signifikante Perfusionssteigerung von der Mitte zur Spitze (mittventrikulär  $0,54 \pm 0,17$ , apikal  $0,66 \pm 0,21$ ;  $p < 0,0005$ ). Unter Stressbedingungen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Perfusion der basalen und der mittventrikulären Schicht (basal  $1,76 \pm 0,70$ , mittventrikulär  $1,74 \pm 0,53$ ;  $p = 0,724$ ), die apikale Schicht wies dagegen einen signifikant erhöhten Blutfluss auf (apikal  $2,09 \pm 0,70$ ;  $p < 0,0005$ ). Unter Ruhebedingungen unterschieden sich die subendokardialen Perfusionswerte aller drei untersuchten Myokardschichten signifikant von denen der gesamten Myokardschicht (basal  $p < 0,0005$ ; mittventrikulär  $p < 0,0005$ ; apikal  $p < 0,0005$ ), unter pharmakologischem Stress erreichte nur die basale Schicht keine Signifikanz (basal  $p = 0,361$ ; mittventrikulär  $p = 0,024$ ; apikal  $p < 0,0005$ ).

Die MPR betrug in der mittventrikulären Schicht  $3,48 \pm 1,42$ , sie unterschied sich weder von der der basalen ( $3,68 \pm 1,64$ ;  $p = 0,285$ ) noch von der der apikalen ( $3,43 \pm 1,61$ ;  $p = 0,486$ ) signifikant. Die ermittelte subendokardiale Perfusionsreserve jeder der drei untersuchten Schichten wies jedoch einen signifikant niedrigeren Wert als die MPR der gesamten Myokardschicht auf (basal  $p = 0,033$ ; mittventrikulär  $p = 0,006$ ; apikal  $p = 0,003$ ).

Auch die Perfusionswerte des subepikardialen Myokards wurden für die drei untersuchten Myokardschichten separat ermittelt. Die Ergebnisse unter Stress und in Ruhe sowie die resultierende MPR zeigt Tabelle 5.



	Perfusion unter Stress	Perfusion in Ruhe	MPR
Basale Schicht	1,75 ± 0,60	0,47 ± 0,13	4,03 ± 1,86
Mittventrikuläre Schicht	1,72 ± 0,56	0,49 ± 0,14	3,70 ± 1,47
Apikale Schicht	1,81 ± 0,55	0,55 ± 0,18	3,55 ± 1,47

**Tab. 5: Quantitative Perfusionswerte der drei untersuchten subepikardialen Myokardschichten (basale, mittventrikuläre und apikale Schicht) unter Stress und in Ruhe in ml/g/min und resultierende MPR**

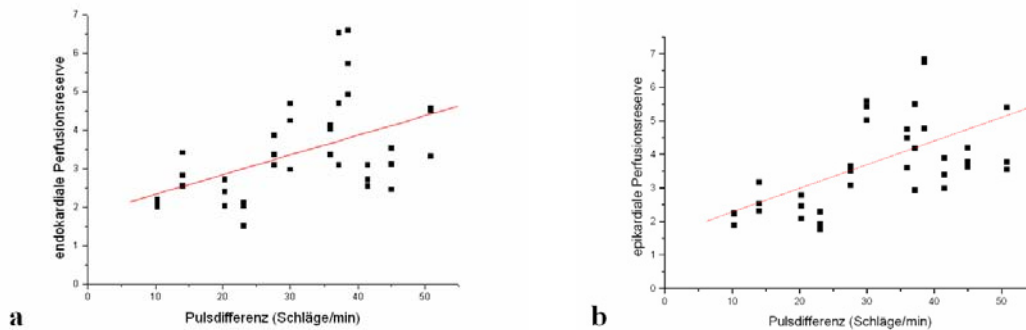
In Ruhe erreichte die auch subepikardial beobachtete Perfusionssteigerung von der Basis zur Mitte (basal  $0,47 \pm 0,13$ , mittventrikulär  $0,49 \pm 0,14$ ;  $p = 0,177$ ) keine Signifikanz, dagegen zeigte sich eine signifikante Zunahme der Durchblutung von der Mitte zur Spitze (mittventrikulär  $0,49 \pm 0,14$ , apikal  $0,55 \pm 0,18$ ;  $p < 0,0005$ ). Unter Stressbedingungen unterschieden sich die Perfusionswerte der basalen und der mittventrikulären Schicht ebenfalls nicht signifikant (basal  $1,75 \pm 0,60$ , mittventrikulär  $1,72 \pm 0,56$ ;  $p = 0,449$ ), der Blutfluss der apikalen Schicht war dagegen auch subepikardial signifikant erhöht (apikal  $1,81 \pm 0,55$ ;  $p = 0,020$ ). Im Vergleich zum Blutfluss der gesamten Myokardschicht konnte unter Ruhebedingungen ein statistisch signifikanter Unterschied für die subepikardiale Perfusion der mittventrikulären und der apikalen Schicht nachgewiesen werden (basal  $p = 0,961$ ; mittventrikulär  $p = 0,001$ ; apikal  $p < 0,0005$ ), unter pharmakologischer Belastung gelang dies nur für die apikale Schicht (basal  $p = 0,064$ ; mittventrikulär  $p = 0,632$ ; apikal  $p < 0,0005$ ).

Die MPR betrug in der mittventrikulären Schicht  $3,70 \pm 1,47$ , sie unterschied sich weder von der der basalen ( $4,03 \pm 1,86$ ;  $p = 0,067$ ) noch von der der apikalen Schicht ( $3,55 \pm 1,47$ ;  $p = 0,337$ ) signifikant. Die subepikardiale Perfusionsreserve jeder der drei untersuchten Schichten verglichen mit der MPR der gesamten Myokardschicht ergab einen signifikanten Unterschied für die basale und die mittventrikuläre Schicht (basal  $p = 0,006$ ; mittventrikulär  $p = 0,003$ ), der sich für die Perfusion der apikalen Schicht nicht nachweisen ließ (apikal  $p = 0,366$ ).

Werden die subendokardialen Perfusionswerte den Ergebnissen der subepikardialen Myokardschicht gegenübergestellt, so zeigt sich in Ruhe eine signifikant geringere subepikardiale Perfusion in den drei untersuchten Schichten (basal  $p = 0,010$ ; mittventrikulär  $p < 0,0005$ ; apikal  $p < 0,0005$ ). Unter Stressbedingungen lässt sich für die ebenfalls subepikardial niedrigeren Perfusionswerte nur in der spitzennahen Schichtebene eine Signifikanz feststellen (basal  $p = 0,696$ ; mittventrikulär  $p = 0,327$ ;

apikal  $p < 0,0005$ ). Die in den drei untersuchten Myokardschichten größere subepikardiale MPR ist nur in der basalen und der mittventrikulären Schichtebene signifikant erhöht (basal  $p = 0,002$ ; mittventrikulär  $p = 0,003$ ; apikal  $p = 0,236$ ).

Auch die subendokardiale und die subepikardiale Perfusionsreserve der drei untersuchten Myokardschichten wurden jeweils mit der absoluten Pulsdifferenz jedes Probanden korreliert (Abb. 11). Eine positive Korrelation beider Parameter konnte sowohl für die subendokardialen ( $r = 0,53$ ;  $p \leq 0,01$ ) als auch für die subepikardialen Schichten nachgewiesen werden ( $r = 0,64$ ;  $p \leq 0,01$ ).



**Abb. 11: Korrelation der endo- (a) bzw. epikardialen Perfusionsreserve (b) der drei untersuchten Myokardschichten und der absoluten Pulsdifferenz (Stress minus Ruhe) für alle zwölf Probanden**

Tabelle 6 enthält die gemittelten subendokardialen und subepikardialen Perfusionswerte der acht myokardialen Sektoren unter Stress und in Ruhe sowie die resultierende MPR.

Sektor	Perfusion unter Stress		Perfusion in Ruhe		MPR	
	subendokardial	subepikardial	subendokardial	subepikardial	subendokardial	subepikardial
1	1,91 ± 0,56	1,87 ± 0,53	0,52 ± 0,12	0,46 ± 0,11	3,77 ± 1,16	4,21 ± 1,53
2	1,80 ± 0,55	1,68 ± 0,53	0,49 ± 0,10	0,47 ± 0,13	3,75 ± 1,20	3,75 ± 1,19
3	1,82 ± 0,60	1,66 ± 0,47	0,50 ± 0,14	0,48 ± 0,14	3,80 ± 1,57	3,65 ± 1,27
4	1,77 ± 0,61	1,62 ± 0,42	0,56 ± 0,11	0,47 ± 0,09	3,26 ± 1,21	3,59 ± 1,31
5	1,85 ± 0,64	1,73 ± 0,47	0,58 ± 0,14	0,52 ± 0,10	3,33 ± 1,30	3,46 ± 1,18
6	1,83 ± 0,61	1,82 ± 0,56	0,61 ± 0,17	0,53 ± 0,12	3,25 ± 1,44	3,60 ± 1,25
7	1,97 ± 0,54	1,80 ± 0,52	0,67 ± 0,15	0,57 ± 0,15	3,05 ± 0,95	3,32 ± 1,27
8	1,96 ± 0,61	1,89 ± 0,59	0,60 ± 0,14	0,52 ± 0,13	3,37 ± 1,18	3,91 ± 1,73

**Tab. 6: Quantitative subendokardiale und subepikardiale Perfusionswerte der acht Sektoren unter Stress und in Ruhe in ml/g/min und resultierende MPR**

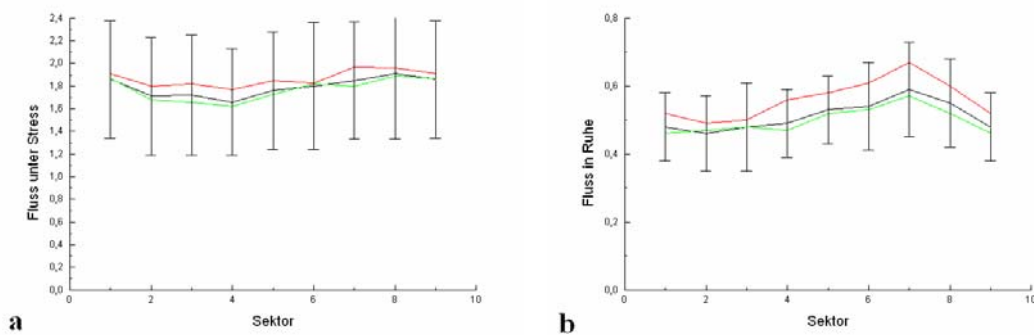
Abbildung 12 zeigt die graphischen Zusammenhänge: die rote Kurve stellt die subendokardialen und die grüne Kurve die subepikardialen Perfusionswerte der acht Sektoren dar. Zum Vergleich sind die Ergebnisse des gesamten linksventrikulären Myokards als schwarze Kurve eingezeichnet.

Auch für das subendokardiale und das subepikardiale Myokard wurde die Durchblutung des Septums gesondert analysiert. Gemittelt für alle Probanden ergab sich für die subendokardiale Perfusion unter Stress ein Wert von  $1,84 \pm 0,60$  und in Ruhe ein Wert von  $0,51 \pm 0,13$ . Die septale MPR betrug  $3,79 \pm 1,40$ . Während in Ruhe im Vergleich zur Durchblutung der gesamten subendokardialen Schicht ein statistisch signifikanter Unterschied besteht ( $p < 0,0005$ ), lässt sich dieser unter Stressbedingungen nicht nachweisen ( $p = 0,446$ ). Die MPR des Septums unterschied sich signifikant von einer der gesamten Schicht ( $p = 0,002$ ).

Der subepikardiale Anteil des myokardialen Septums wies unter Stress einen Perfusionswert von  $1,74 \pm 0,52$  und in Ruhe einen Wert von  $0,47 \pm 0,13$  auf. Für die septale MPR wurde ein Wert von  $3,92 \pm 1,54$  berechnet. Werden diese Ergebnisse dem Blutfluss der gesamten subepikardialen Schicht gegenübergestellt, so sind die Unterschiede nur in Ruhe statistisch signifikant (Ruhe  $p = 0,023$ ; Stress  $p = 0,258$ ; MPR  $p = 0,577$ ).

Der Vergleich der subendo- und subepikardialen septalen Perfusion zeigt lediglich unter Stressbedingungen einen signifikanten Unterschied (Ruhe  $p = 0,401$ ; Stress  $p = 0,030$ ; MPR  $p = 0,741$ ).

Der subendokardiale septale Blutfluss ist gegenüber der transmuralen septalen Perfusion sowohl unter Stressbedingungen als auch in Ruhe signifikant erhöht (Stress  $p = 0,001$ ; Ruhe  $p < 0,0005$ ). Für den subepikardialen septalen Anteil lässt sich kein signifikanter Unterschied zum gesamten Septum feststellen (Stress  $p = 0,426$ ; Ruhe  $p = 0,404$ ), ebenso wie für die berechneten Perfusionsreserven (subendokardiale MPR  $p = 0,198$ ; subepikardiale MPR  $p = 0,599$ ).



**Abb. 12: Vergleich der Perfusion der acht untersuchten Sektoren des gesamten Myokards (schwarz, mit Standardabweichung), des subendokardialen (rot) und des subepikardialen Myokards (grün) unter Stress (a) und in Ruhe (b)**

### 3.2.2 Laufzeit und Verteilungsvolumen des Kontrastmittels

Auch für das subendokardiale und das subepikardiale Myokard wurden in gleicher Weise wie für das gesamte Myokard die Laufzeit und das Verteilungsvolumen des Kontrastmittels als weitere quantitative Parameter berechnet.

Die Laufzeit des Kontrastmittels verringerte sich subendokardial von 2,87 s in Ruhe auf 0,76 s unter Stressbedingungen und subepikardial von 3,24 s auf 0,74 s. Werden die subendokardialen Ergebnisse den subepikardialen Werten gegenübergestellt, lässt sich in Ruhe ein signifikanter Unterschied feststellen ( $p < 0,0005$ ), der unter Stressbedingungen nicht nachweisbar ist ( $p = 0,083$ ).

Das Verteilungsvolumen steigerte sich subendokardial von  $10,79 \pm 4,95$  % in Ruhe auf  $16,93 \pm 5,68$  % unter Stressbedingungen bzw. subepikardial von  $9,49 \pm 4,05$  % auf  $15,91 \pm 5,70$  %.

Das subendokardiale Verteilungsvolumen unterscheidet sich sowohl in Ruhe als auch unter Stressbedingungen signifikant von dem der subepikardialen Schicht (Ruhe:  $p < 0,0005$ ; Stress:  $p < 0,0005$ ).

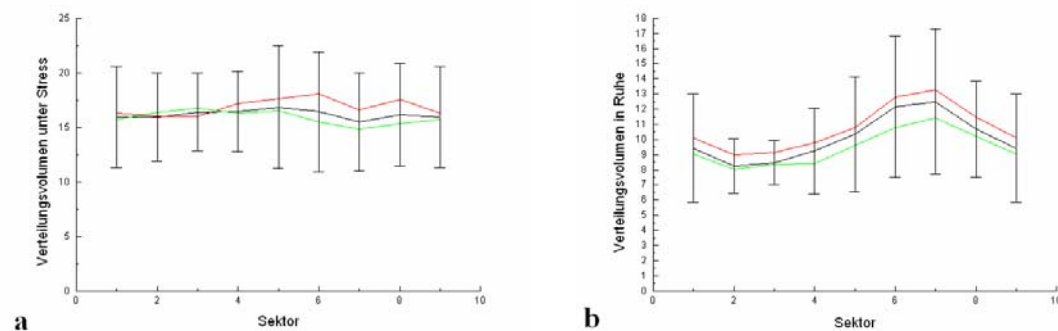
Die Mittelwerte und Standardabweichungen des subendo- und subepikardialen Verteilungsvolumens der acht Sektoren sind für die Stress- und die Ruheuntersuchung in Tabelle 7 angegeben. Abbildung 13 stellt die Zusammenhänge in graphischer Form dar: die rote Kurve entspricht den subendokardial, die grüne Kurve den subepikardial erzielten Ergebnissen, zum Vergleich ist das transmurale Verteilungsvolumen der acht Sektoren als schwarze Kurve eingezeichnet.

Sektor	Verteilungsvolumen unter Stress(%)		Verteilungsvolumen in Ruhe(%)	
	subendokardial	subepikardial	subendokardial	subepikardial
<b>1</b>	16,31 ± 4,50	15,68 ± 4,82	10,12 ± 3,33	9,05 ± 4,03
<b>2</b>	15,98 ± 3,87	16,36 ± 4,46	8,99 ± 2,45	8,04 ± 2,07
<b>3</b>	16,00 ± 3,23	16,77 ± 4,18	9,14 ± 2,15	8,35 ± 1,63
<b>4</b>	17,16 ± 4,08	16,30 ± 3,71	9,77 ± 3,44	8,42 ± 1,82
<b>5</b>	17,60 ± 6,01	16,51 ± 5,96	10,80 ± 4,44	9,64 ± 2,69
<b>6</b>	18,10 ± 6,69	15,47 ± 4,76	12,80 ± 5,45	10,76 ± 3,43
<b>7</b>	16,61 ± 5,25	14,81 ± 4,23	13,25 ± 4,80	11,44 ± 4,64
<b>8</b>	17,52 ± 5,90	15,38 ± 4,44	11,45 ± 3,51	10,22 ± 3,55

**Tab. 7: Subendokardiales und subepikardiales Verteilungsvolumen des Kontrastmittels der acht myokardialen Sektoren unter Stress und in Ruhe in %**

Die Auswertung des Verteilungsvolumens des myokardialen Septums ergab subendokardial im Mittel einen Wert von  $16,09 \pm 4,28$  % unter Stress und einen Wert von  $9,42 \pm 3,27$  % in Ruhe. Im Vergleich zum Verteilungsvolumen der gesamten subendokardialen Schicht waren sowohl der unter Stressbedingungen als auch der in Ruhe erzielte septale Wert statistisch signifikant erniedrigt (Stress  $p = 0,023$ ; Ruhe  $p < 0,0005$ ). Das subepikardiale Verteilungsvolumen steigerte sich im Mittel von  $8,48 \pm 2,54$  % in Ruhe auf  $16,27 \pm 5,05$  % unter pharmakologischer Belastung. Das unter Ruhebedingungen ermittelte Ergebnis war gegenüber dem Verteilungsvolumen der gesamten subepikardialen Schicht ebenfalls signifikant erniedrigt ( $p < 0,0005$ ), wohingegen sich unter Stressbedingungen kein signifikanter Unterschied zeigte ( $p = 0,432$ ).

Sowohl in Ruhe als auch unter Stressbedingungen war zwischen den subendokardialen und den subepikardialen Werten ein signifikanter Unterschied festzustellen (Ruhe  $p < 0,0005$ ; Stress  $p < 0,0005$ ).



**Abb. 13: Vergleich des Verteilungsvolumens des Kontrastmittels der acht untersuchten Sektoren des gesamten Myokards (schwarz, mit Standardabweichung), des subendokardialen (rot) und des subepikardialen Myokards (grün) unter Stress (a) und in Ruhe (b)**

### 3.3 Quantitative Auswertung der Messdaten des linksventrikulären Myokards bei verminderter zeitlicher Auflösung

Die quantitativen Perfusionswerte des linksventrikulären Myokards unter Stress und in Ruhe wurden bei verminderter zeitlicher Auflösung ermittelt und mit den bei hoher zeitlicher Auflösung erworbenen Werten verglichen.

Die Auswertung basierte auf den oben beschriebenen, mit Hilfe der AIF entfalteten Signalintensitätszeitkurven des linksventrikulären Myokards, wobei jeder Messpunkt dieser Kurven einer der 40 aufeinander folgenden Herzaktionen entspricht. Um eine geringere zeitliche Auflösung zu simulieren, wurden ausschließlich die myokardialen Messdaten jeder 2. oder 3. oder 4. Herzaktion (HA) zur Quantifizierung der Perfusion berücksichtigt. Die AIF wurde nicht verändert. Die Ergebnisse des Blutflusses unter Stress und in Ruhe sowie die resultierende MPR sind für die jeweils unterschiedlich verminderte zeitliche Auflösung in Tabelle 8 zusammengefasst. Die erste Zeile enthält zum Vergleich die für alle Probanden gemittelten Perfusionswerte bei hoher zeitlicher Auflösung (siehe auch 3.1.1). Die in Klammern stehenden Ziffern geben den ersten in die Berechnung einbezogenen Herzschlag an.

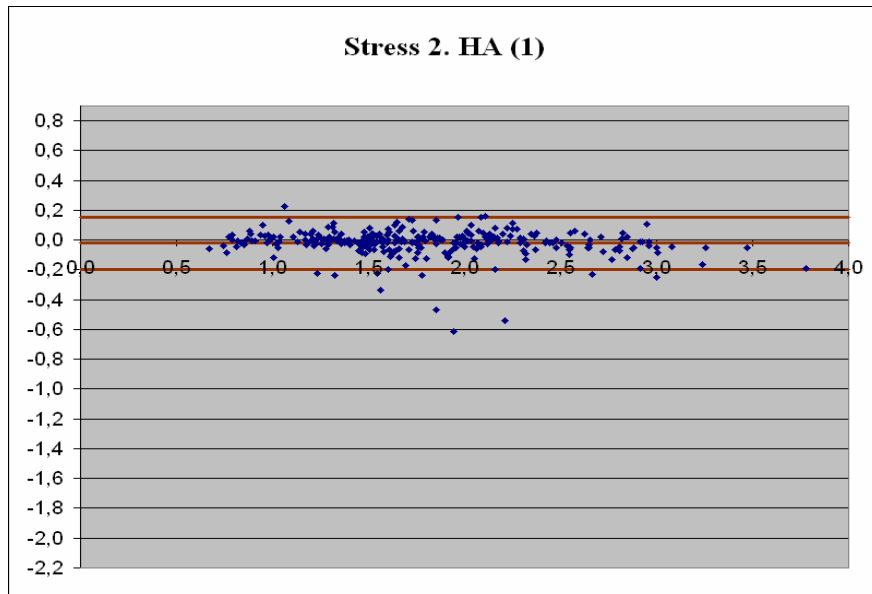
	<b>Perfusion unter Stress</b>	<b>Perfusion in Ruhe</b>	<b>MPR</b>
<b>Hohe Auflösung</b>	1,78 ± 0,58	0,52 ± 0,15	3,68 ± 1,44
<b>2. HA (1)</b>	1,80 ± 0,59	0,52 ± 0,16	3,73 ± 1,48
<b>2. HA (2)</b>	1,77 ± 0,57	0,52 ± 0,15	3,64 ± 1,45
<b>3. HA (1)</b>	1,79 ± 0,60	0,52 ± 0,16	3,72 ± 1,51
<b>3. HA (2)</b>	1,80 ± 0,60	0,51 ± 0,15	3,75 ± 1,42
<b>3. HA (3)</b>	1,75 ± 0,58	0,52 ± 0,17	3,61 ± 1,52
<b>4. HA (1)</b>	1,82 ± 0,62	0,53 ± 0,18	3,69 ± 1,58
<b>4. HA (2)</b>	1,79 ± 0,60	0,53 ± 0,16	3,61 ± 1,47
<b>4. HA (3)</b>	1,80 ± 0,60	0,51 ± 0,16	3,74 ± 1,48
<b>4. HA (4)</b>	1,80 ± 0,64	0,52 ± 0,16	3,71 ± 1,58

**Tab. 8: Quantitative Perfusionswerte unter Stress und in Ruhe in ml/g/min und resultierende MPR bei hoher zeitlicher Auflösung und unter ausschließlicher Berücksichtigung der Messdaten jeder 2. oder 3. oder 4. Herzaktion (HA); die in Klammern stehenden Ziffern geben den ersten in die Auswertung einbezogenen Herzschlag an**

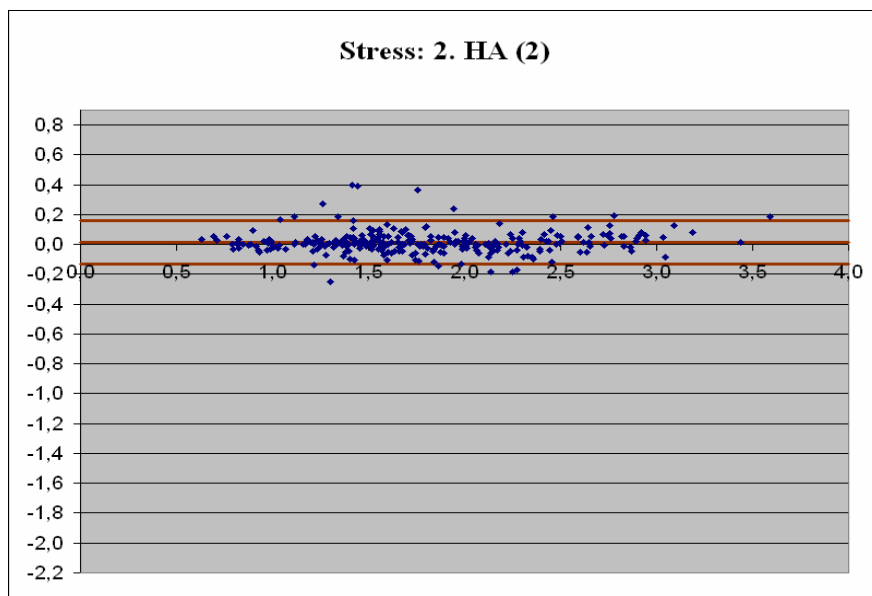
Bei Betrachtung der bei verschiedener zeitlicher Auflösung ermittelten Perfusionswerte fällt auf, dass die Ergebnisse sowohl voneinander als auch von dem Vergleichswert bei hoher zeitlicher Auflösung nur geringfügig abweichen. Sowohl unter pharmakologischem Stress als auch in Ruhe sind die Unterschiede deutlich kleiner als

die bei hoher zeitlicher Auflösung ermittelte Standardabweichung. Diese Beobachtung gilt auch für die jeweils resultierende MPR.

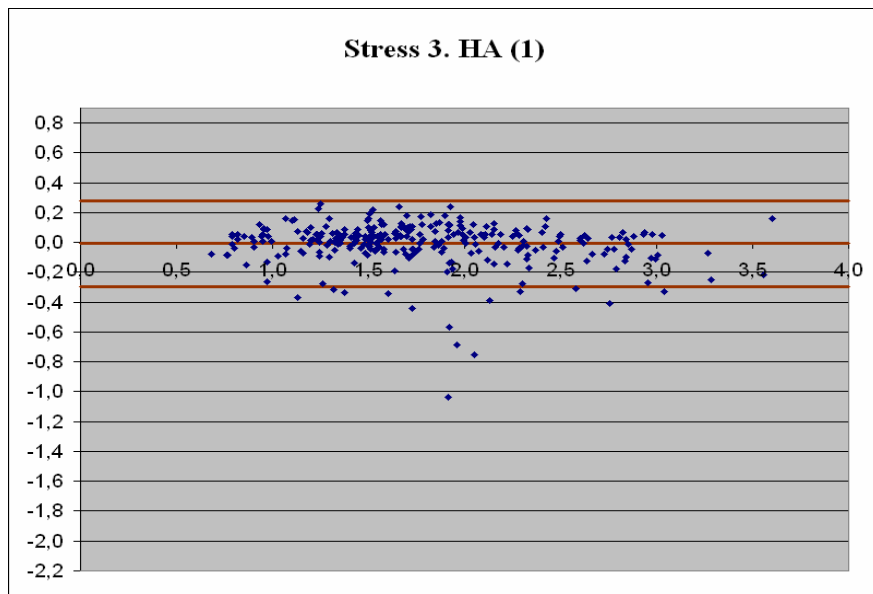
Die Abbildungen 14-22 zeigen Bland-Altman-Plots der ermittelten Perfusionswerte bei verminderter zeitlicher Auflösung unter Adenosin-induziertem Stress, jeweils gegen die Messung mit allen Datenpunkten aufgetragen.



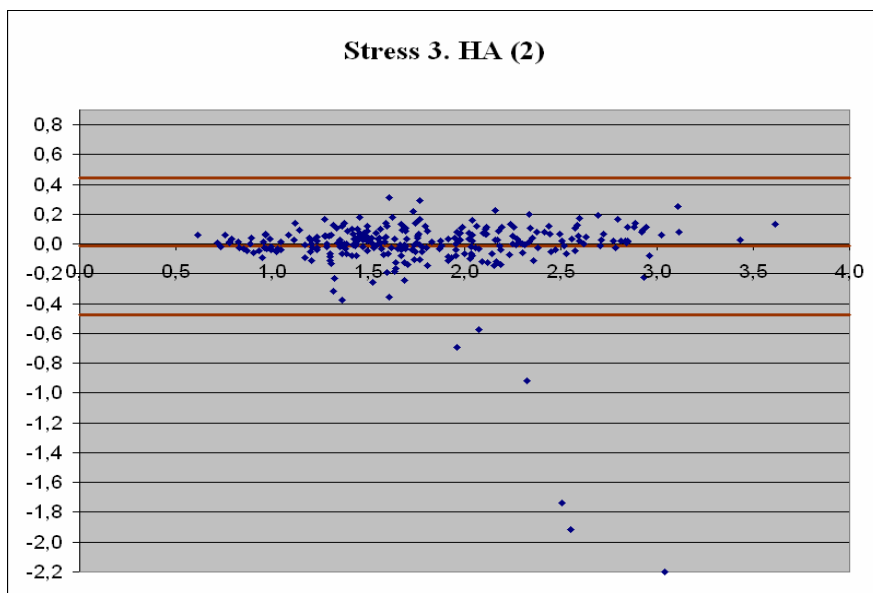
**Abb. 14: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 2. Herzaktion, beginnend mit dem ersten Herzschlag unter Adenosin-induziertem Stress**  
Mittlere Abweichung: -0,019; doppelte Standardabweichung: 0,18



**Abb. 15: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 2. Herzaktion, beginnend mit dem zweiten Herzschlag unter Adenosin-induziertem Stress**  
Mittlere Abweichung: 0,013; doppelte Standardabweichung: 0,14

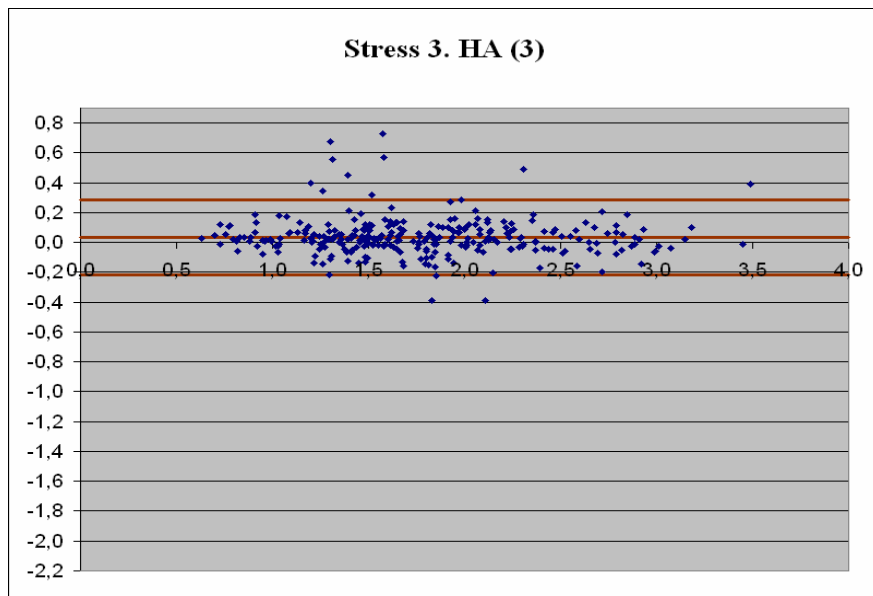


**Abb. 16: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 3. Herzaktion, beginnend mit dem ersten Herzschlag unter Adenosin-induziertem Stress**  
Mittlere Abweichung: -0,008; doppelte Standardabweichung: 0,30

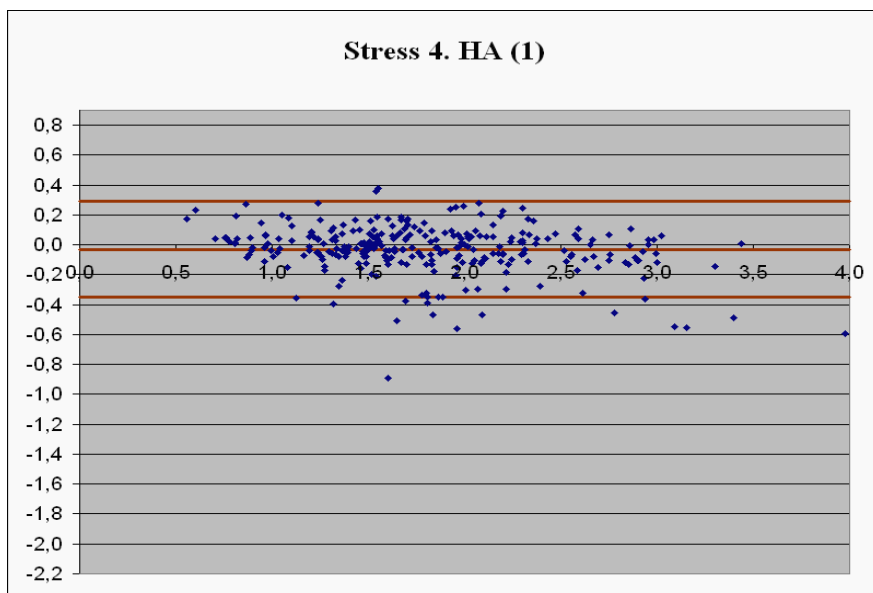


**Abb. 17: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 3. Herzaktion, beginnend mit dem zweiten Herzschlag unter Adenosin-induziertem Stress**  
Mittlere Abweichung: -0,014; doppelte Standardabweichung: 0,46

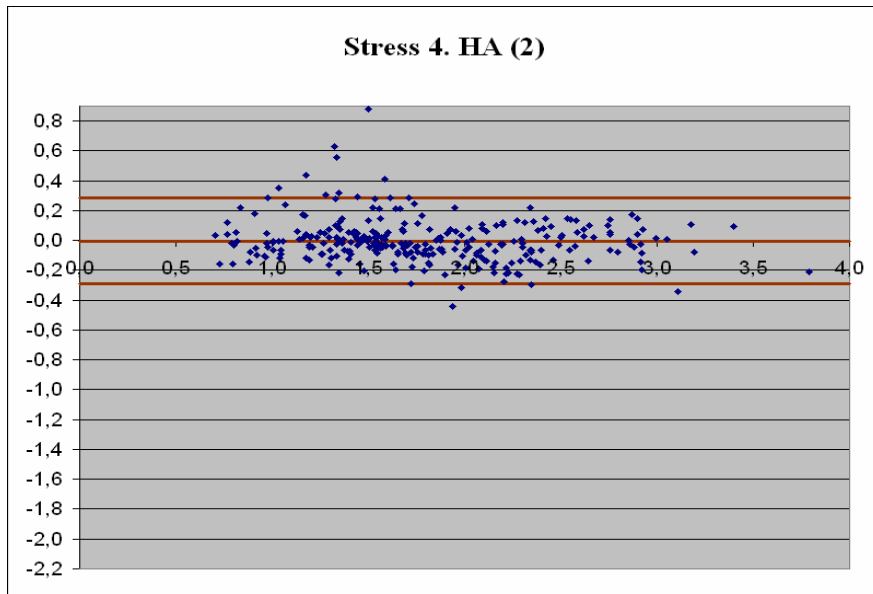




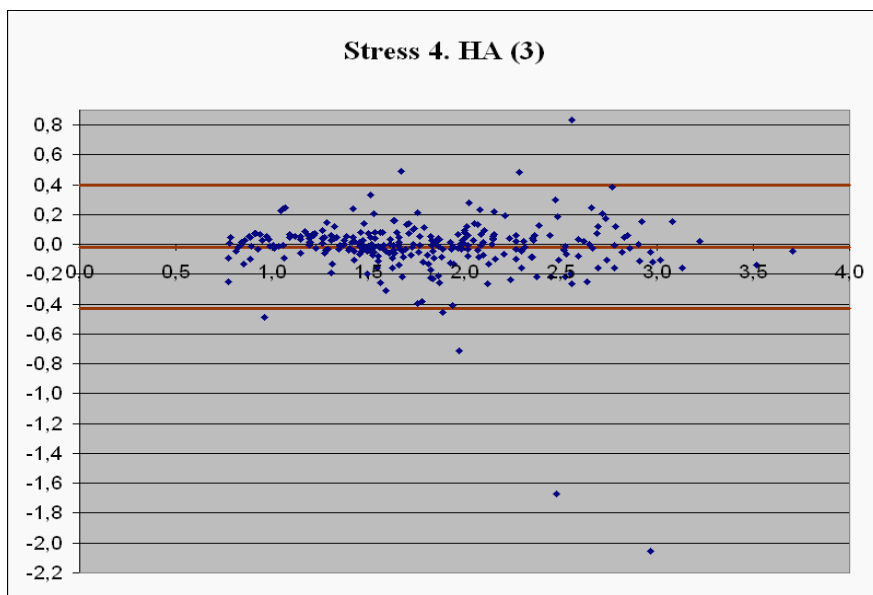
**Abb. 18: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 3. Herzaktion, beginnend mit dem dritten Herzschlag unter Adenosin-induziertem Stress**  
Mittlere Abweichung: 0,036; doppelte Standardabweichung: 0,26



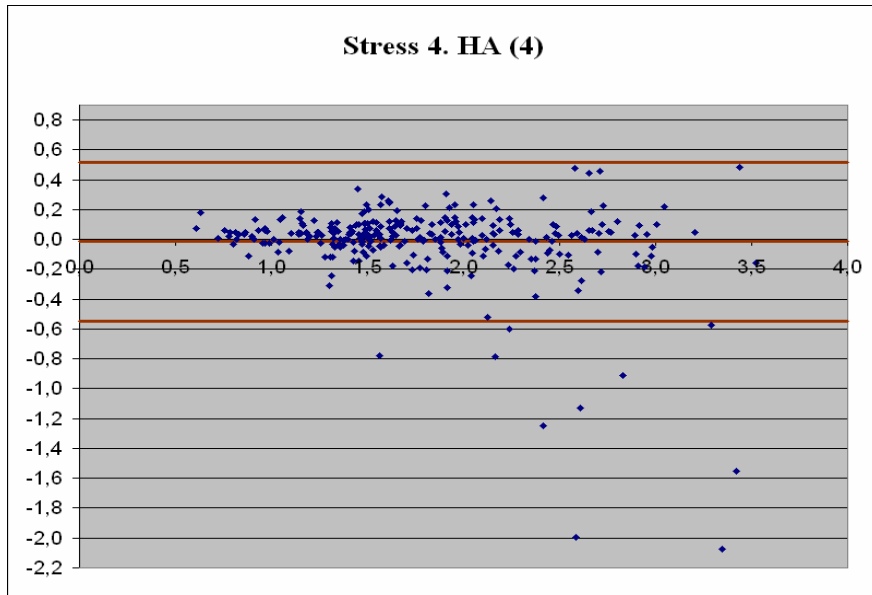
**Abb. 19: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 4. Herzaktion, beginnend mit dem ersten Herzschlag unter Adenosin-induziertem Stress**  
Mittlere Abweichung: -0,031; doppelte Standardabweichung: 0,32



**Abb. 20: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 4. Herzaktion, beginnend mit dem zweiten Herzschlag unter Adenosin-induziertem Stress**  
Mittlere Abweichung: -0,002; doppelte Standardabweichung: 0,30

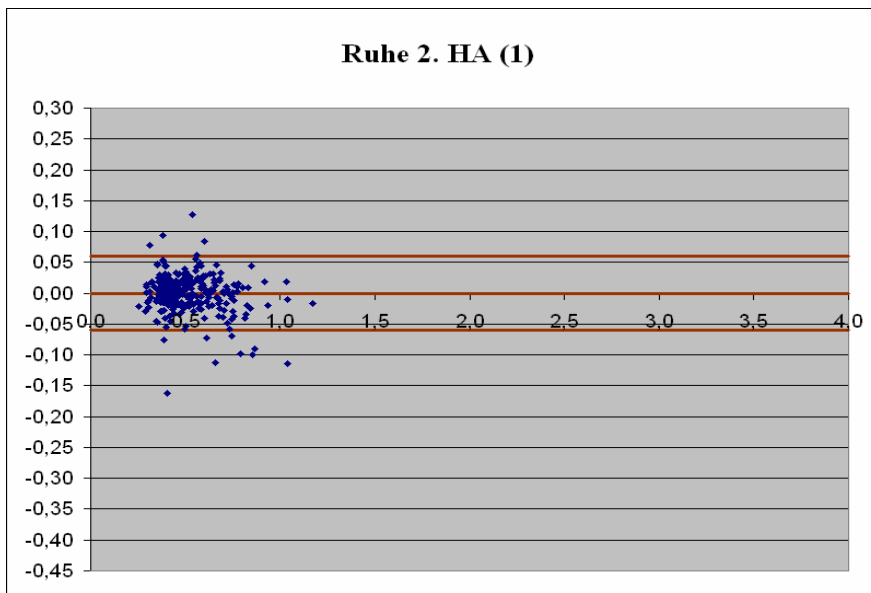


**Abb. 21: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 4. Herzaktion, beginnend mit dem dritten Herzschlag unter Adenosin-induziertem Stress**  
Mittlere Abweichung: -0,017; doppelte Standardabweichung: 0,42

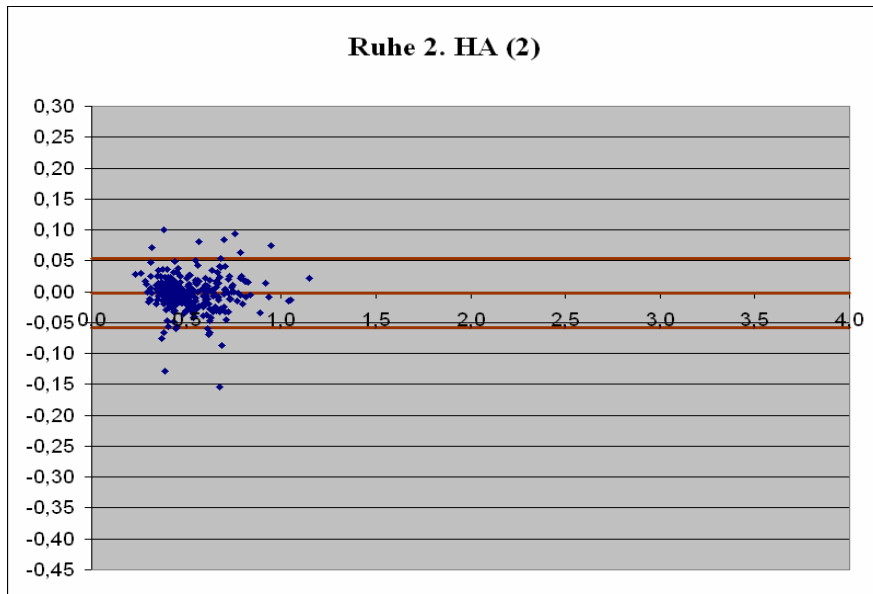


**Abb. 22: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 4. Herzaktion, beginnend mit dem vierten Herzschlag unter Adenosin-induziertem Stress**  
Mittlere Abweichung: -0,015; doppelte Standardabweichung: 0,54

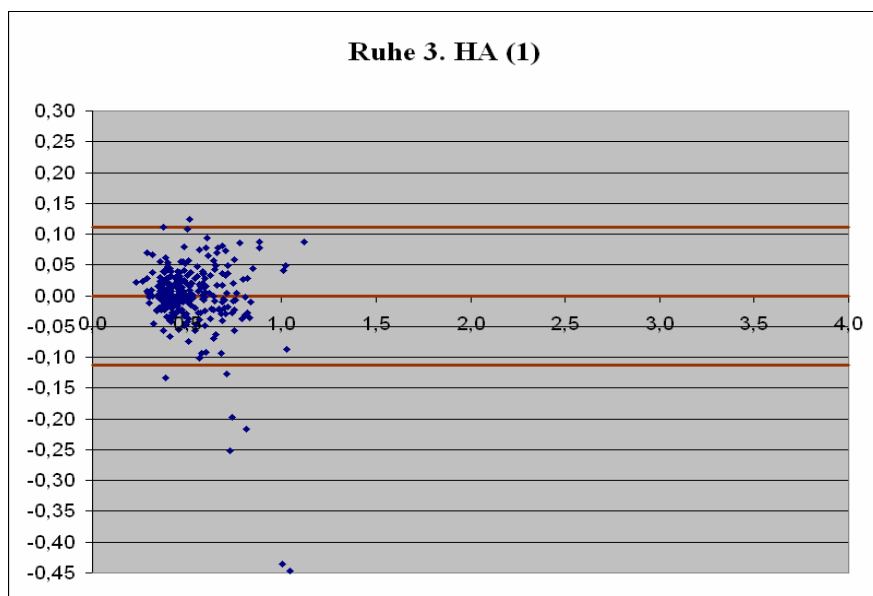
In analoger Weise wurden die unter Ruhebedingungen errechneten Perfusionswerte bei verminderter zeitlicher Auflösung mittels Bland-Altman-Plots mit den bei hoher zeitlicher Auflösung gemessenen Daten verglichen (Abb. 23-31).



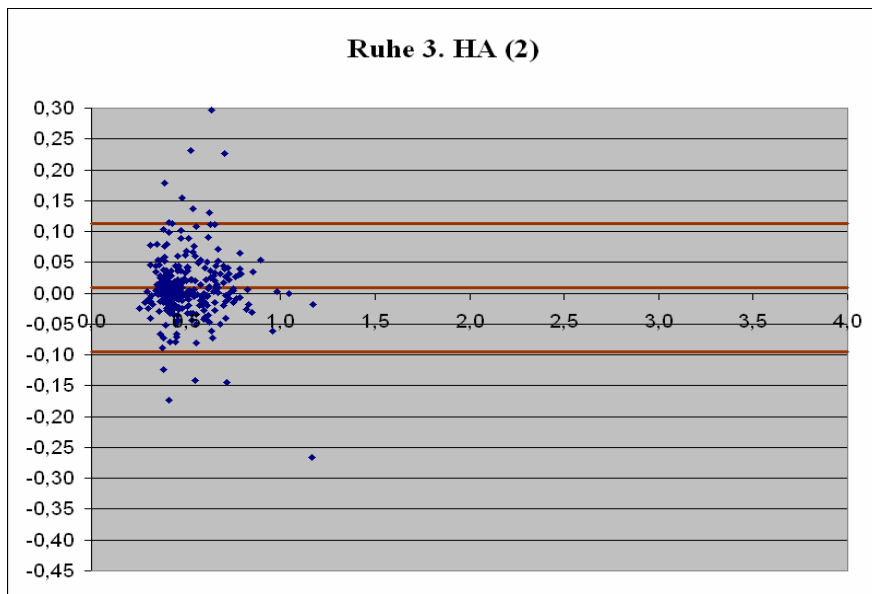
**Abb. 23: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 2. Herzaktion, beginnend mit dem ersten Herzschlag in Ruhe**  
Mittlere Abweichung: 0,000; doppelte Standardabweichung: 0,06



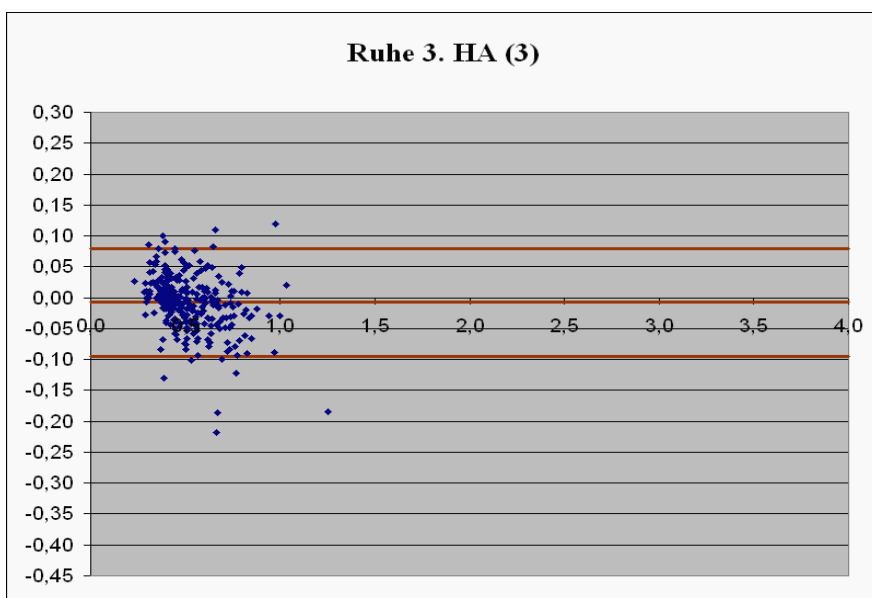
**Abb. 24: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 2. Herzaktion, beginnend mit dem zweiten Herzschlag in Ruhe**  
Mittlere Abweichung:  $-0,003$ ; doppelte Standardabweichung:  $0,06$



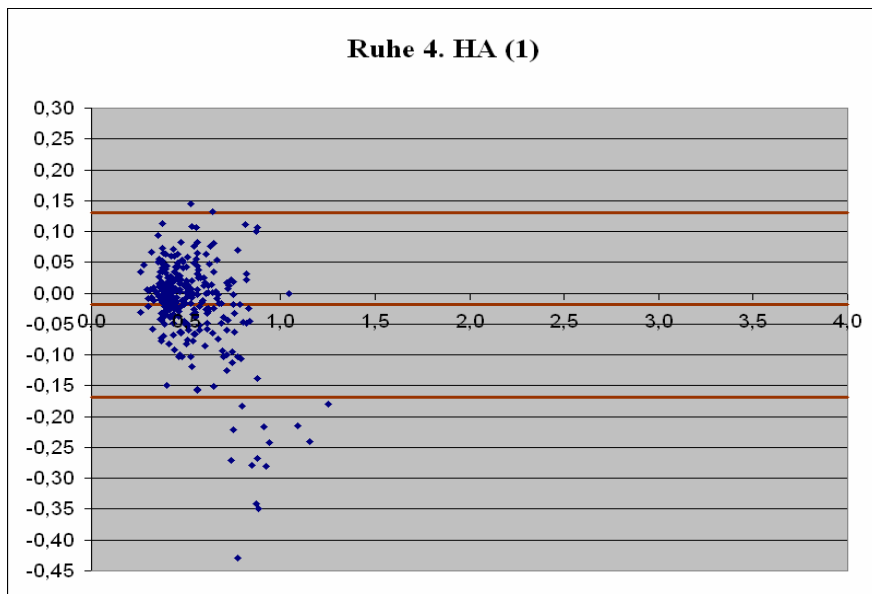
**Abb. 25: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 3. Herzaktion, beginnend mit dem ersten Herzschlag in Ruhe**  
Mittlere Abweichung:  $-0,001$ ; doppelte Standardabweichung:  $0,12$



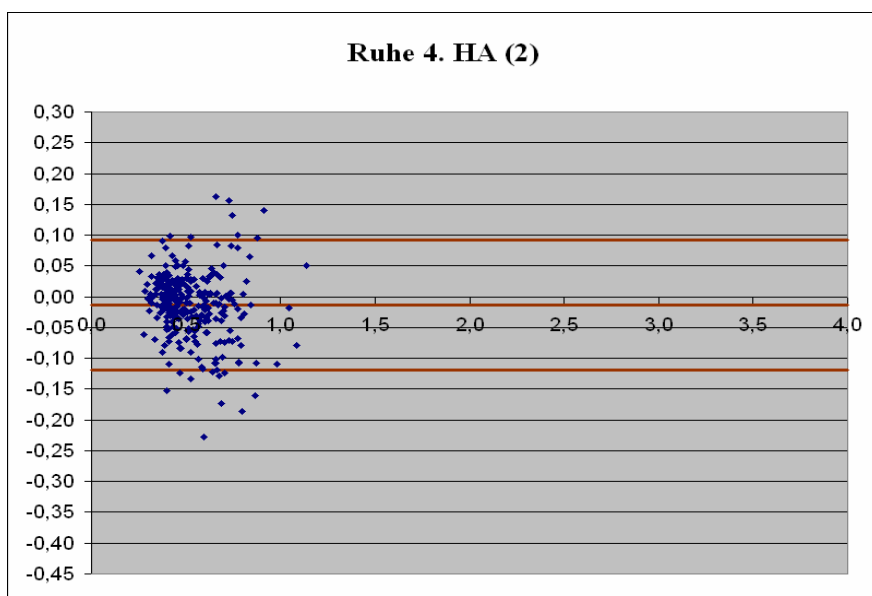
**Abb. 26: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 3. Herzaktion, beginnend mit dem zweiten Herzschlag in Ruhe**  
Mittlere Abweichung: 0,008; doppelte Standardabweichung: 0,10



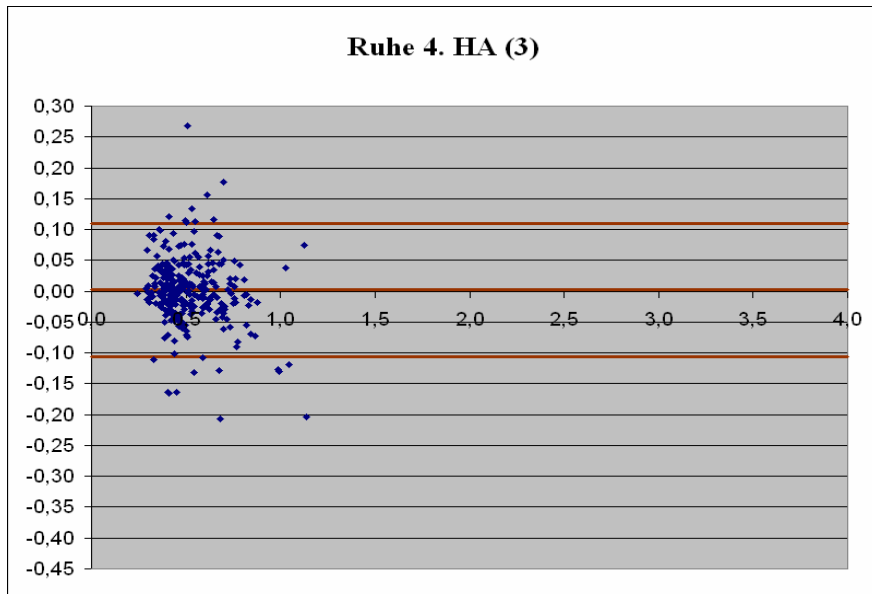
**Abb. 27: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 3. Herzaktion, beginnend mit dem dritten Herzschlag in Ruhe**  
Mittlere Abweichung: -0,008; doppelte Standardabweichung: 0,08



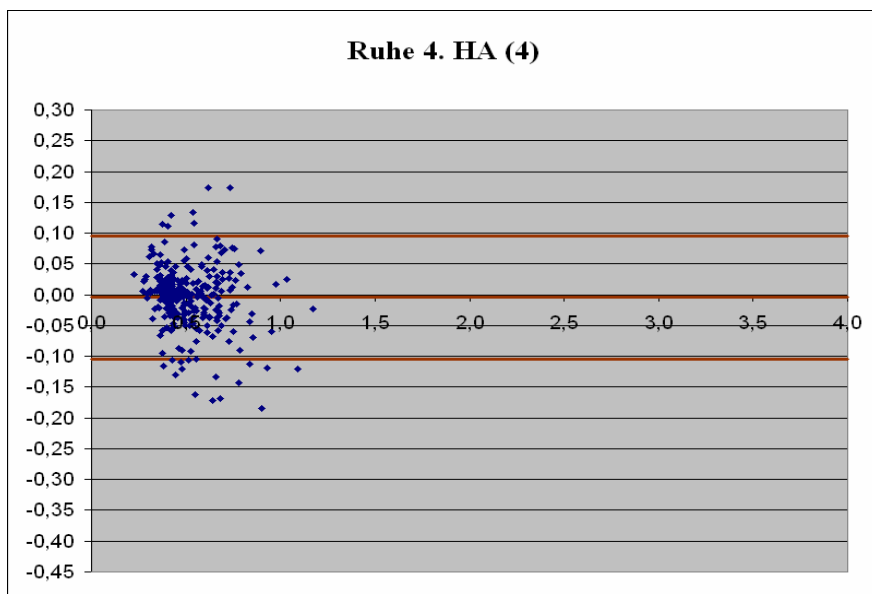
**Abb. 28: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 4. Herzaktion, beginnend mit dem ersten Herzschlag in Ruhe**  
Mittlere Abweichung:  $-0,019$ ; doppelte Standardabweichung:  $0,16$



**Abb. 29: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 4. Herzaktion, beginnend mit dem zweiten Herzschlag in Ruhe**  
Mittlere Abweichung:  $-0,013$ ; doppelte Standardabweichung:  $0,10$



**Abb. 30: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 4. Herzaktion, beginnend mit dem dritten Herzschlag in Ruhe**  
Mittlere Abweichung: 0,002; doppelte Standardabweichung: 0,10



**Abb. 31: Bland-Altman-Plot für die Messdaten jeder 4. Herzaktion, beginnend mit dem vierten Herzschlag in Ruhe**  
Mittlere Abweichung: -0,005; doppelte Standardabweichung: 0,10

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die myokardiale Durchblutung gesunder Probanden in Ruhe und unter Adenosin-induziertem Stress quantitativ mittels First-Pass-Perfusions MR-Bildgebung untersucht.

Grundlage der quantitativen Bestimmung der myokardialen Perfusion ist die genaue Darstellung der arteriellen Inputfunktion (AIF)<sup>15</sup>.

Da die maximale Kontrastmittelkonzentration nach intravenöser Bolusinjektion im linken Ventrikel, ebenso wie in den Blutgefäßen, aufgrund des größeren Verteilungsvolumens typischerweise höher ist als im übrigen Gewebe, müssen die Signalintensitätszeitkurven des linken Ventrikels und des Myokards unabhängig voneinander ermittelt werden. Dieser Bedingung wurde in der vorliegenden Studie durch Einsatz der Präbolustechnik und einer SR-True-FISP-Sequenz entsprochen. Die Injektion eines ersten Kontrastmittelbolus diente der korrekten Erfassung der AIF. Aufgrund von Sättigungseffekten werden für diese geringere Kontrastmitteldosen benötigt als für eine ausreichende Kontraststeigerung im Myokard<sup>39</sup>. Da Sättigungseffekte im Herzmuskelgewebe erst bei weitaus höheren Dosen als in Blutgefäßen auftreten, führte die zweite, höher dosierte Bolusgabe zu einem verbesserten Signal-zu-Rausch-Verhältnis und damit zur Optimierung der myokardialen Signalintensitätszeitkurven<sup>40</sup>.

Für die in Präbolustechnik durchgeführten Untersuchungen wurde das Volumen der ersten Kontrastmittelinjektion auf den Mindestwert des verwendeten Injektors (1 ml) festgelegt, damit die aus der nachfolgenden Kontrastmittelgabe gewonnenen Signalintensitätszeitkurven so wenig wie möglich beeinflusst werden. Eine frühere Studie aus unserer Arbeitsgruppe ergab, dass bei zwei zeitlich nah aufeinander folgenden Perfusionsmessungen die in der zweiten Untersuchung bestimmten Werte aufgrund von Sättigungseffekten des im Blut persistierenden Kontrastmittels signifikant erniedrigt sind<sup>34</sup>. Selbst bei einer verlängerten Zeitspanne von 2 Stunden konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Perfusionsergebnissen der Erst- und der Folgemessung nachgewiesen werden<sup>45</sup>. Der Grund hierfür liegt in der Plasmahalbwertszeit der Gadoliniumverbindungen von circa 90 Minuten, wodurch die vollständige renale Elimination des Kontrastmittels bis zu 24 Stunden dauert<sup>24</sup>. Diesem



Problem wäre nur durch die Durchführung der zweiten Perfusionsmessung erst am darauf folgenden Tag zu begegnen, was jedoch in der klinischen Praxis meist nicht umsetzbar ist. Eine frühere Vergleichsstudie verschiedener Kontrastmittel ließ den geringsten Perfusionsabfall in der zweiten Untersuchung bei Verwendung von Gd-BOPTA in einer Dosierung von 1 ml/ 4 ml erkennen<sup>34</sup>, daher wurde dieses Kontrastmittelprotokoll in der vorliegenden Arbeit eingesetzt.

Die Perfusionsmessung unter pharmakologisch induziertem Stress wurde hauptsächlich deshalb der Ruheuntersuchung vorangestellt, weil nicht kontaminierte Perfusionswerte unter Ruhebedingungen bereits zur Verfügung standen. Diese hätten einer früheren Studie eines vergleichbaren Kollektivs entnommen werden können<sup>34</sup>.

Um die Untersuchungen mittels First-Pass MR-Bildgebung den klinischen Arbeitsbedingungen anzupassen, wurde zwischen der Stress- und der Ruheuntersuchung ein zeitlicher Abstand von 15 Minuten gewählt. Dadurch wurde gewährleistet, dass das Kontrastmittel im Sinne eines Gleichgewichtszustandes verteilt war.

Der pharmakologische Stress wurde in der vorliegenden Arbeit durch intravenöse Verabreichung von Adenosin als Vasodilatator induziert. Alternativ ist auch Dobutamin wirksam, das über die positive Inotropie und Chronotropie die Herzdurchblutung steigert<sup>24</sup>. Aufgrund seiner unterschiedlichen Wirkungsweise ist Dobutamin allerdings ein weniger potenter Vasodilatator als Adenosin und führt zu einer geringeren Perfusionssteigerung<sup>14</sup>. Auch eignet sich die medikamentöse Belastung mit Dobutamin nicht für Perfusionsstudien unter ambulanten Bedingungen, da es im Vergleich zu Adenosin eine bedeutend längere Halbwertszeit (2 Minuten) hat, wodurch sich die Überwachung des Patienten nach der Untersuchung zeitaufwändig gestaltet<sup>44</sup>. Weiterhin wurden auch schon schwerwiegende Komplikationen nach Dobutamingabe im Rahmen der KHK-Diagnostik beschrieben<sup>46</sup>, so kann Dobutamin beispielsweise Wandbewegungsstörungen induzieren<sup>24</sup>.

Um Bildartefakte durch Herz- und Atembewegungen weitestgehend zu minimieren, wurden die MR-Untersuchungen EKG-getriggert und in Atemanhaltetechnik durchgeführt. Gerade unter Adenosin-induziertem Stress fiel es jedoch den Probanden schwer, die Luft ausreichend lange anzuhalten. Für in ihrer Herz-Kreislauffunktion

eingeschränkte Patienten könnte dieser Atemhaltezyklus ein ernsthaftes Problem darstellen<sup>47</sup>.

Zur Auswertung der Perfusionsaufnahmen wurden die Myokard- und Segmentgrenzen auf den einzelnen Bildern manuell eingezeichnet und dann auf die anderen Bilder einer Serie kopiert. Trotz Atemhaltetechnik war eine Korrektur der Konturenposition für geringe Lageveränderungen des Herzens jedoch in den meisten Fällen erforderlich. Diese Methode ist vom Auswerter abhängig und mit einem relativ hohen zeitlichen Aufwand verbunden, was den klinischen Einsatz limitieren könnte<sup>48</sup>.

Der Arbeitsvorgang der Segmentation unterliegt außerdem einem Lernprozess. Um daraus resultierende mögliche Fehler zu vermeiden, wurden die Perfusionsaufnahmen der ersten Probanden wiederholt segmentiert.

In den vergangenen Jahren wurde eine beträchtliche Anzahl verschiedener Methoden zur quantitativen Auswertung der myokardialen Perfusion mittels First-Pass MR-Bildgebung publiziert<sup>11, 17, 27, 49, 50, 51, 52</sup>. Zur Validierung der MR-Perfusionsmessungen unter Stress und in Ruhe wurde der myokardiale Blutfluss mit radioaktiv markierten Mikrosphären im Tiermodell quantifiziert. Der Vergleich der transmuralen Perfusionswerte zeigte eine gute lineare Korrelation ( $r = 0,88$ ;  $p < 0,01$ ) zwischen den Daten der MR-Bildgebung und den Messungen mit den radioaktiven Mikrosphären<sup>13</sup>. Eine Untersuchung von 15 Patienten mit koronarer Ein-Gefäß-Erkrankung und fünf Patienten ohne signifikante Koronarstenose (d.h. einer Stenose  $< 75$  % Lumeneinengung) konnte signifikante Perfusionsunterschiede zwischen Myokardanteilen, die von stenosierten bzw. normalen Koronarien versorgt werden, nur unter pharmakologisch induziertem Stress nachweisen<sup>11</sup>.

Die myokardiale Perfusionsreserve (MPR) als Quotient der Perfusionswerte unter Stress und in Ruhe ist ein bedeutender Parameter, um die hämodynamische Relevanz atherosklerotischer Veränderungen im Rahmen der koronaren Herzkrankheit zu beurteilen. Aus der Anstiegssteilheit der in First-Pass Perfusionsmessungen gewonnenen Signalintensitätszeitkurven wurden von verschiedenen Autoren für die MPR Werte von  $1,5 \pm 0,47$ <sup>53</sup>,  $2,34 \pm 0,41$ <sup>11</sup> und  $2,1 \pm 0,6$ <sup>50</sup> berechnet, die jedoch im Vergleich zu in PET-Studien erzielten Ergebnissen deutlich zu gering ausfallen<sup>50</sup>. Im Gegensatz zu diesen niedrigen MPR-Werten ergab die Absolutquantifizierung der

myokardialen Perfusion 12 gesunder Probanden in der vorliegenden Arbeit einen Wert von  $3,68 \pm 1,44$ . Diese aus unterschiedlichen methodischen Ansätzen resultierenden Werte lassen sich mit Forschungsergebnissen von Jerosch-Herold et al. erklären, die feststellten, dass eine Bestimmung der MPR über das Verhältnis der Anstiegssteilheit zweier Signalintensitätszeitkurven die wahre Perfusionsreserve beträchtlich unterschätzt<sup>54</sup>. Hsu et al. belegten ebenfalls die Überlegenheit der Absolutquantifizierung gegenüber semiquantitativen Auswertungsansätzen<sup>18</sup>. Unter Umständen kann jedoch selbst die Bestimmung der „wahren“ MPR für die Erkennung pathologischer Veränderungen unzureichend sein: ist der Blutfluss sowohl unter Stress als auch in Ruhe außerhalb der normalen Grenzen, kann die errechnete Perfusionsreserve unauffällig erscheinen<sup>54</sup>.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden quantitative Werte für die myokardiale Perfusion bestimmt. Unter Stressbedingungen ergab sich ein Mittelwert von  $1,78 \pm 0,58$  ml/g/min und in Ruhe ein Mittelwert von  $0,52 \pm 0,15$  ml/g/min. Die MPR betrug  $3,68 \pm 1,44$ . Die erzielten Ergebnisse korrelieren gut mit in der Literatur beschriebenen Werten aus PET-Studien<sup>50, 55</sup>. Die unter Adenosin-induziertem Stress ermittelten Werte zeigten eine größere Streubreite als die Ruhewerte, ebenso waren sie mit einem höheren Signalanstieg verbunden. Da visuell keine Bewegungsartefakte beobachtet werden konnten, scheint dieses Ergebnis auf der Heterogenität der physiologischen myokardialen Perfusion zu beruhen<sup>56</sup>.

Bei separater Betrachtung der Durchblutung der drei untersuchten Myokardschichten zeigte sich sowohl unter Stressbedingungen als auch in Ruhe eine signifikant verstärkte Perfusion der apikalen Schicht. Diese höheren Werte lassen sich durch die Tatsache erklären, dass vor allem in der apikalen Schicht, bedingt durch die konische Form des linken Ventrikels, das Auftreten von Partialvolumeneffekten sehr wahrscheinlich ist<sup>48</sup>, die durch die durchgeführte Kontaminationskorrektur möglicherweise nicht ausreichend eliminiert werden konnten.

Im weiteren Verlauf der Auswertung wurde die Quantifizierung der subendokardialen und der subepikardialen linksventrikulären Perfusion vorgenommen. Unter pharmakologischem Stress wurden Werte von  $1,86 \pm 0,67$  ml/g/min für das

subendokardiale Myokard und  $1,76 \pm 0,57$  ml/g/min für das subepikardiale Myokard ermittelt. In Ruhe betragen die gemittelten Perfusionswerte  $0,57 \pm 0,19$  ml/g/min und  $0,50 \pm 0,15$  ml/g/min für die subendomyokardiale bzw. die subepimyokardiale Schicht. Das Verhältnis von subendo- zu subepimyokardialer Perfusion ergab Werte von  $1,08 \pm 0,27$  unter Stressbedingungen und  $1,15 \pm 0,28$  in Ruhe. Die Auswertung zeigt, dass das subendokardiale Myokard sowohl gemittelt für alle Probanden als auch differenziert nach untersuchten Schichten oder Sektoren im Vergleich zum subepikardialen Myokard stärker durchblutet ist. Diese erhöhte Perfusion resultiert daraus, dass physiologischerweise in den Innenschichten des Myokards aufgrund der größeren Druckbelastung ein höherer Sauerstoffbedarf als in den Außenschichten besteht<sup>57</sup>.

Mit der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Partialvolumenkorrektur sind die Werte vergleichbar mit bisher publizierten Ergebnissen, die im Tiermodell mit Hilfe von Mikrosphären und mit kontrastmittelgestützter Echokardiographie gewonnen wurden<sup>58-60</sup>. Das Verhältnis von subendo- zu subepimyokardialer Perfusion in Ruhe bestätigt frühere in unserer Arbeitsgruppe gewonnene Daten<sup>61</sup>. Die klinische Relevanz der differenzierten Bestimmung des Blutflusses in den verschiedenen Abschnitten des Myokards ist darin begründet, dass eine eingeschränkte Perfusion im Frühstadium der KHK nur in der subendokardialen Myokardschicht nachgewiesen werden kann<sup>9</sup>, und dies bevor strukturelle Gefäßveränderungen angiographisch erkennbar sind<sup>62</sup>. Dass die MRT sowohl regionale als auch subendo- und subepikardiale Perfusionsunterschiede darstellen kann, wurde bereits in einer Studie an gesunden Probanden nachgewiesen<sup>63</sup>. Eine Untersuchung von 20 Patienten mit Syndrom X (ein Syndrom mit typischer AP-Symptomatik, pathologischer Ergometrie und normalen Koronararterien) mittels kardiovaskulärer MR-Bildgebung ließ unter Adenosin-induziertem Stress ein subendokardiales Perfusionsdefizit erkennen, das durch das Verhältnis von subendo- zu subepimyokardialer Perfusion quantifiziert werden konnte<sup>53</sup>.

Eine weitere klinische Anwendungsmöglichkeit dieser Methode sahen Muehling et al. in der Verlaufsbeobachtung herztransplantierte Patienten. Die Bestimmung der MPR und des Verhältnisses von subendo- zu subepikardialer Perfusion in Ruhe kann zum Ausschluss einer Posttransplantationsarteriopathie herangezogen werden und somit den Patienten invasive diagnostische Verfahren ersparen<sup>64</sup>.

Gesondert analysiert wurde auch die Durchblutung der septalen Anteile des Myokards. Der größte Teil der Kammerscheidewand besteht aus Herzmuskulatur, deren Dicke identisch ist mit der des übrigen linksventrikulären Myokards, da sie gleichzeitig die Wand des linken Ventrikels bildet. Ein kleiner Teil des Septums unmittelbar kaudal der Ventilebene ist membranös. Subendokardial ziehen auf beiden Seiten des Septum interventriculare die sog. Tawara-Schenkel als Teil des Erregungsleitungssystems in Richtung Herzspitze. Die quantitative Auswertung der septalen Perfusion ergab einen im Vergleich zum gesamten Myokard annähernd gleichen Wert von  $1,76 \pm 0,54$  ml/g/min unter Stressbedingungen und einen niedrigeren Wert von  $0,47 \pm 0,12$  ml/g/min in Ruhe, was in einer höheren Perfusionsreserve des Septums ( $3,86 \pm 1,32$ ) resultiert. Eine frühere Untersuchung 17 gesunder Probanden kam in diesem Zusammenhang zu Ergebnissen, die in Widerspruch zu den vorliegenden Werten stehen: die von Muehling et al. ermittelte septale Perfusion ist im Vergleich zum übrigen Myokard unter Adenosin-induziertem Stress vermindert und in Ruhe verstärkt, was zu einer geringeren MPR führt<sup>63</sup>. Weiterhin wurde die subendo- und subepikardiale Durchblutung der septalen Anteile des Myokards gesondert analysiert. Auch das Kammerseptum wies subendokardial sowohl unter pharmakologisch induziertem Stress als auch in Ruhe eine gegenüber der subepikardialen Schicht erhöhte Perfusion auf ( $1,84 \pm 0,60$  ml/g/min,  $0,51 \pm 0,13$  ml/g/min vs.  $1,74 \pm 0,52$  ml/g/min,  $0,47 \pm 0,13$  ml/g/min). Die jeweils daraus resultierende MPR betrug  $3,79 \pm 1,40$  bzw.  $3,92 \pm 1,54$ . Diese Ergebnisse differieren, wie die für die transmurale septale Perfusion berechneten Werte, von der oben beschriebenen Studie, die ausschließlich im Septum keine Unterschiede zwischen subendo- und subepikardialer Perfusion und somit der Perfusionsreserven feststellen konnte<sup>63</sup>.

Um eine abschließende Aussage über die Besonderheiten der Durchblutung des Kammerseptums zu treffen, sind daher weiterführende Untersuchungen einer größeren Anzahl gesunder Probanden erforderlich.

Als weitere quantitativ messbare Parameter des linksventrikulären Myokards wurden die Laufzeit und das Verteilungsvolumen des Kontrastmittels ermittelt. In der Bestimmung der Laufzeit des Kontrastmittels wird ein neuer noninvasiver Parameter in der Herzdiagnostik gesehen: zur Unterscheidung von antegrad perfundiertem und von

---

Kollateralen versorgtem Myokard sei die Laufzeit sensitiver als die Perfusionsmessung<sup>65</sup>. Die Laufzeit des Kontrastmittels, definiert als die Zeitspanne zwischen dem Signalanstieg im linken Ventrikel und dem Signalanstieg im Myokard, verringerte sich in der vorliegenden Arbeit im Mittel von 2,90 s in Ruhe auf 0,68 s unter Stressbedingungen. Muehling et al. beschrieben bei 17 gesunden Probanden Werte von 0,8 s in Ruhe und 0,3 s unter Stressbedingungen<sup>65</sup>. Im Verhältnis zueinander entsprechen sich diese Ergebnisse; die Abweichungen der Absolutwerte beruhen wohl auf methodischen Unterschieden wie z. B. der Durchführung einer Partialvolumenkorrektur. Das Verteilungsvolumen des Kontrastmittels gilt als wichtiger Parameter in der Differenzierung von gesundem und infarziertem Herzmuskelgewebe<sup>28</sup>. Die in dieser Studie für das Verteilungsvolumen erzielten Werte steigerten sich im Mittel von  $10,13 \pm 4,31$  % in Ruhe auf  $16,21 \pm 5,27$  % unter Stressbedingungen. Auch bei getrennter Betrachtung der subendo- und subepikardialen Schicht ließ sich diese Erhöhung des Verteilungsvolumens nachweisen ( $10,79 \pm 4,95$  %,  $16,93 \pm 5,68$  % und  $9,49 \pm 4,05$  %,  $15,91 \pm 5,70$  %). Das berechnete Verteilungsvolumen des extrazellulären Kontrastmittels Gd-BOPTA ist abhängig vom Blutvolumen, der Kapillarpermeabilität und dem Volumen des interstitiellen Raumes. Seine Bestimmung könnte ergänzend zur Quantifizierung des myokardialen Blutflusses von klinischer Relevanz sein<sup>66</sup>. Dies gilt auch für den Fall, wenn wie in der vorliegenden Arbeit ein extrazelluläres Kontrastmittel verwendet wird, das keine differenzierte Bewertung der einzelnen Komponenten erlaubt. Ein signifikanter Anstieg des myokardialen Blutvolumens unter Adenosin-induziertem Stress konnte bisher nur bei Verwendung eines intravaskulären Kontrastmittels nachgewiesen werden<sup>67</sup>. Obwohl der Einsatz intravaskulärer Kontrastmittel als vorteilhaft beschrieben wurde, da bei der Perfusionsanalyse das in den interstitiellen Raum diffundierende Kontrastmittel nicht berücksichtigt werden muss, wird im Rahmen klinischer Untersuchungen meist extrazelluläres Kontrastmittel appliziert<sup>40</sup>.

Die Analyse des Verteilungsvolumens des Kammerseptums zeigte unter Stressbedingungen einen im Vergleich zum gesamten Myokard nur geringfügig abweichenden Wert von  $16,10 \pm 4,45$  %. In Ruhe ließ sich dagegen – analog zur Perfusion – ein signifikant erniedrigter Wert von  $8,71 \pm 2,37$  % nachweisen.

---

Abschließend wurden die quantitativen Perfusionswerte bei verminderter zeitlicher Auflösung durch Auslassen von Messpunkten in den Signalintensitätszeitkurven ermittelt und mit den Werten bei hoher zeitlicher Auflösung verglichen. Eine ausreichend hohe zeitliche Auflösung ist die Voraussetzung für die genaue Darstellung und Analyse der Passage des Kontrastmittelbolus durch das Myokard, um genügend Messpunkte für eine quantitative Auswertung zu erhalten. Eine frühere Studie hält die Datenerfassung mit jedem Herzschlag für geeigneter als die Analyse der Perfusion nur während jedes zweiten Herzschlages, allerdings unter Verwendung einer semiquantitativen Auswertungsmethode und ohne Einsatz der Präbolustechnik<sup>68</sup>.

In der vorliegenden Arbeit konnte dagegen gezeigt werden, dass die Ergebnisse bei unterschiedlich verminderter zeitlicher Auflösung nur geringfügig sowohl voneinander als auch vom Vergleichswert abweichen. Zur Beschreibung der Übereinstimmung der Messmethoden wurden Bland-Altman-Plots erstellt. Unter Stressbedingungen variierte die mittlere Abweichung zwischen  $-0,031$  ml/g/min (Messung jeder 4. Herzaktion, beginnend mit dem 1. Herzschlag) und  $0,036$  ml/g/min (Messung jeder 3. Herzaktion, beginnend mit dem 3. Herzschlag), was einer relativ exakten Übereinstimmung der Zielgröße, erfasst mit der Referenzmethode und der jeweils zu vergleichenden Methode, entspricht. Die größte berechnete doppelte Standardabweichung der Differenzen ist mit einem Wert von  $0,54$  ml/g/min (Messung jeder 4. Herzaktion, beginnend mit dem 4. Herzschlag) geringer als die kleinste gemessene Standardabweichung der Absolutwerte. In Ruhe bewegte sich die mittlere Abweichung in einem Bereich von  $-0,019$  ml/g/min (Messung jeder 4. Herzaktion, beginnend mit dem 1. Herzschlag) und  $0,008$  ml/g/min (Messung jeder 3. Herzaktion, beginnend mit dem 2. Herzschlag). Die größte berechnete doppelte Standardabweichung betrug nur  $0,16$  ml/g/min (Messung jeder 4. Herzaktion, beginnend mit dem 1. Herzschlag). Während sich in Ruhe eine starke Konzentration der Punktwolke um einen Mittelwert darstellt, weisen die Messwerte unter Stressbedingungen eine größere Streuung der Mittelwerte auf. Diese Streubreite entspricht den bei hoher zeitlicher Auflösung ermittelten Perfusionsergebnissen unter Adenosin-induziertem Stress.

Berücksichtigt werden muss, dass die AIF zur Entfaltung der Signalintensitätszeitkurven aus der Messung bei hoher zeitlicher Auflösung stammt. Dieser Ansatz lässt erkennen, dass bei einer exakten Bestimmung der AIF für die

myokardiale Perfusion auch bei geringerer zeitlicher Auflösung eine ausreichende Anzahl an Messpunkten akquiriert werden kann. Ein Vergleich der so erzielten Ergebnisse mit einer bei geringerer zeitlicher Auflösung gemessenen AIF steht noch aus.

Durch diese Einsparung der Messzeit könnten während einer Kontrastmittelboluspassage bei verschiedenen Herzschlägen abwechselnd mehrere Schichten aufgenommen werden. Dieses Vorgehen würde eine erweiterte Abdeckung des linksventrikulären Myokards in einem Untersuchungsgang ermöglichen und damit die Aussagekraft der myokardialen MR First-Pass Perfusions-Bildgebung noch verbessern.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Absolutquantifizierung der myokardialen Perfusion gesunder Probanden in Ruhe und unter Adenosin-induziertem Stress mittels First-Pass MR-Bildgebung im klinischen Rahmen möglich ist. Weitere, größer angelegte Studien herzgesunder Personen unter Einsatz der Präbolustechnik, in Kombination mit parallelen oder radialen Bildgebungstechniken sowie einer höheren räumlichen Auflösung und einer erweiterten Abdeckung des linken Ventrikels könnten die in dieser Arbeit präsentierten Daten ergänzen und bestätigen. Wünschenswert wäre die genauere Untersuchung regionaler Perfusionsunterschiede, vor allem im Bereich der septalen Anteile des Myokards, und der Laufzeit des Kontrastmittels als ein weiterer wichtiger Parameter in der Diagnostik der KHK. Im nächsten Schritt sollte die Anwendung der beschriebenen Methoden Patienten mit vermuteter oder bereits bekannter eingeschränkter Koronarreserve einbeziehen.

Die in dieser Arbeit dargestellte Perfusionsmessung mittels First-Pass MR-Bildgebung ist nicht invasiv, kann jederzeit wiederholt werden, beinhaltet keine Strahlenbelastung für den Patienten und ist in ihrer räumlichen Auflösung der der PET überlegen<sup>17</sup>. Die Absolutquantifizierung der myokardialen Durchblutung erlaubt es, Aussagen über die hämodynamische Relevanz arteriosklerotischer Veränderungen zu treffen, die über das diagnostische Potential der Herzkatheteruntersuchung hinausgehen. Durch die Integration dieser Methode in eine sog. „one-stop-shop-Untersuchung“ besteht die Möglichkeit, eine umfassende Charakterisierung des Herzens (z.B. Anatomie,



Beurteilung der Wandbewegungen und der Klappen sowie Darstellung der Koronarien) in nur einem Untersuchungsgang vorzunehmen.

Damit stellt die kardiovaskuläre MR-Bildgebung und insbesondere die myokardiale Perfusionsmessung eine vielversprechende Option für eine verbesserte KHK-Diagnostik der Zukunft dar, die langfristig einen festen Stellenwert in der klinischen Routine erlangen könnte.

## 5. Zusammenfassung

In der Diagnostik und Therapie der KHK sind das frühzeitige Erkennen und die Beurteilung funktioneller Folgen atherosklerotischer Veränderungen von großer Bedeutung. Die First-Pass MR-Bildgebung ermöglicht Aussagen über die myokardiale Perfusion und damit die hämodynamische Relevanz einer Koronarstenose.

In der vorliegenden Arbeit wurden quantitative Werte für die myokardiale Durchblutung gesunder Probanden unter Adenosin-induziertem Stress und in Ruhe unter Einsatz der Präbolustechnik bestimmt. Eine exakte Darstellung der arteriellen Inputfunktion wurde durch einen Kontrastmittelbolus in niedriger Dosierung erreicht, die Verwendung höherer Kontrastmitteldosen führte dagegen zu einem verbesserten Signal-zu-Rausch-Verhältnis im Myokard.

Die Absolutwerte der myokardialen Perfusion unter Stressbedingungen und in Ruhe wie auch die myokardiale Perfusionsreserve wiesen eine geringere Streubreite im Vergleich zu früheren Studien auf und waren vergleichbar mit in PET-Studien erzielten Ergebnissen.

Weiterhin wurden unter Verwendung dieser Methode Werte für das myokardiale Verteilungsvolumen des Kontrastmittels als wichtiger Parameter in der Differenzierung von gesundem und infarziertem Herzmuskelgewebe ermittelt und die Laufzeit der Boluspassage nach Injektion in Ruhe und unter Stress bestimmt, die zur Unterscheidung von antegrad perfundiertem und von Kollateralen versorgtem Myokard dienen kann.

Mit Hilfe der MRT war es auch möglich, Unterschiede zwischen subendo- und subepimyokardialer Perfusion zu quantifizieren. Die erzielten Ergebnisse entsprechen bisher publizierten Werten, die mit anderen Modalitäten gewonnen wurden.

Der Vergleich der absoluten Perfusion bei verminderter zeitlicher Auflösung mit den bei hoher zeitlicher Auflösung gemessenen Werten ergab nur geringfügige Abweichungen der Ergebnisse voneinander. Berücksichtigt werden muss, dass die AIF zur Entfaltung der Signalintensitätszeitkurven aus der Messung bei hoher zeitlicher Auflösung stammte. Dennoch eröffnet sich die Möglichkeit, durch die Zeitersparnis

mehrere Schichten abwechselnd bei verschiedenen Herzschlägen zu messen und damit eine erweiterte Abdeckung des linksventrikulären Myokards zu erreichen.

In weiterführenden Studien sollten daher auch Patienten mit bekannter KHK oder mit entsprechendem Risikoprofil mit der in dieser Arbeit präsentierten Methode untersucht werden, um die diagnostischen Möglichkeiten und Grenzen der MR First-Pass Perfusions-Bildgebung zu bestimmen.

Durch die quantitative Auswertung der First-Pass MR-Perfusionsmessung stellt die beschriebene Methode eine vielversprechende Option im Bereich der nichtinvasiven Diagnostik verschiedener myokardialer Erkrankungen dar.

## Literaturverzeichnis

1. Kauffmann G, Moser E, Sauer R. *Radiologie*. Dritte Aufl. München Jena: Elsevier Urban & Fischer Verlag; 2006.
2. Miller DD. *Clinical cardiac imaging*. New York: McGraw-Hill; 1988.
3. Hahn D. Update: Radiologische Diagnostik. *Bayerisches Ärzteblatt*. Feb 2007;70-73.
4. Sandstede JJ. Assessment of myocardial viability by MR imaging. *Eur Radiol*. Jan 2003;13(1):52-61.
5. Statistisches Bundesamt WH. *Statistisches Jahrbuch 2006 Für die Bundesrepublik Deutschland*. Reutlingen: SFG Servicecenter Fachverlage; 2006.
6. Petersen S, Peto V, Rayner M, et al. *European cardiovascular disease statistics*. 2nd ed: British Heart Foundation & European Heart Network; 2005.
7. Hill MN. New targeted AHA research program: Cardiovascular Care and Outcomes. *Circulation*. Apr 7 1998;97(13):1221-1222.
8. Klaus A, Daniel W, Diener H-C, et al. *Thiemes Innere Medizin TIM*. Stuttgart: Thieme Verlag; 1999.
9. Bache RJ, Schwartz JS. Effect of perfusion pressure distal to a coronary stenosis on transmural myocardial blood flow. *Circulation*. May 1982;65(5):928-935.
10. Ficaro EP, Corbett JR. Advances in quantitative perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol*. Jan-Feb 2004;11(1):62-70.
11. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. Mar 28 2000;101(12):1379-1383.
12. Atkinson DJ, Burstein D, Edelman RR. First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology*. Mar 1990;174(3 Pt 1):757-762.
13. Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, et al. Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging. *Radiology*. Aug 1997;204(2):373-384.
14. Barkhausen J, Hunold P, Jochims M, et al. Imaging of myocardial perfusion with magnetic resonance. *J Magn Reson Imaging*. Jun 2004;19(6):750-757.

15. Christian TF, Rettmann DW, Aletras AH, et al. Absolute myocardial perfusion in canines measured by using dual-bolus first-pass MR imaging. *Radiology*. Sep 2004;232(3):677-684.
16. Wilke N, Simm C, Zhang J, et al. Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia. *Magn Reson Med*. Apr 1993;29(4):485-497.
17. Cullen JH, Horsfield MA, Reek CR, et al. A myocardial perfusion reserve index in humans using first-pass contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. Apr 1999;33(5):1386-1394.
18. Hsu LY, Rhoads KL, Holly JE, et al. Quantitative myocardial perfusion analysis with a dual-bolus contrast-enhanced first-pass MRI technique in humans. *J Magn Reson Imaging*. Mar 2006;23(3):315-322.
19. Köstler H, Ritter C, Lipp M, et al. Prebolus quantitative MR heart perfusion imaging. *Magn Reson Med*. Aug 2004;52(2):296-299.
20. Bushong SC. *Magnetic Resonance Imaging. Physical and Biological Principles*. St. Louis Washington D.C.: The C.V. Mosby Company; 1988.
21. Schreiber WG, Schmitt M, Kalden P, et al. Dynamic contrast-enhanced myocardial perfusion imaging using saturation-prepared TrueFISP. *J Magn Reson Imaging*. Dec 2002;16(6):641-652.
22. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, et al. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology*. Jun 2001;219(3):828-834.
23. Fenchel M, Helber U, Simonetti OP, et al. Multislice first-pass myocardial perfusion imaging: Comparison of saturation recovery (SR)-TrueFISP-two-dimensional (2D) and SR-TurboFLASH-2D pulse sequences. *J Magn Reson Imaging*. May 2004;19(5):555-563.
24. Reimer P, Parizel PM, Stichnoth F-A. *Klinische MR-Bildgebung Eine praktische Anleitung*. 2te Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2003.
25. Reiser M, Semmler W. *Magnetresonanztomographie*. Dritte Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2002.
26. Wilke N, Jerosch-Herold M. Quantification of Myocardial Perfusion with Magnetic Resonance: Clinical Implications and Potential. In: Higgins C, Ingwall

- J, Pohost G, eds. *Current and Future Applications of Magnetic Resonance in Cardiovascular Disease*. 1st ed. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc.; 1998.
27. 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*. Jan 1998;25(1):73-84.
  28. Vallee JP, Lazeyras F, Kasuboski L, et al. Quantification of myocardial perfusion with FAST sequence and Gd bolus in patients with normal cardiac function. *J Magn Reson Imaging*. Feb 1999;9(2):197-203.
  29. Jerosch-Herold M, Seethamraju RT, Swingen CM, et al. Analysis of myocardial perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging*. Jun 2004;19(6):758-770.
  30. Jerosch-Herold M, Swingen C, Seethamraju RT. Myocardial blood flow quantification with MRI by model-independent deconvolution. *Med Phys*. May 2002;29(5):886-897.
  31. Debatin J, McKinnon G. *Ultrafast MRI: Techniques and Applications*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 1998.
  32. Weishaupt D, Köchli V, Marincek B. *Wie funktioniert MRI?* 4. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2003.
  33. Heinrich M, Uder M. Nephrogene systemische Fibrose nach Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel - ein Statuspapier zum aktuellen Stand des Wissens. *Fortschritt Röntgenstr*. 2007(179):613-617.
  34. Sandstede J, Ritter C, Köstler H, et al. 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.
  35. Lüllmann H, Mohr K. *Pharmakologie und Toxikologie*. 14. Aufl. Stuttgart New York: Thieme Verlag; 1999.
  36. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance and the role of adenosine pharmacologic stress. *Am J Cardiol*. Jul 22 2004;94(2A):26D-31D; discussion 31D-32D.
  37. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, et al. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation*. Nov 1990;82(5):1595-1606.

38. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, et al. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol.* Feb 1994;23(2):384-389.
39. Canet E, Douek P, Janier M, et al. Influence of bolus volume and dose of gadolinium chelate for first-pass myocardial perfusion MR imaging studies. *J Magn Reson Imaging.* Jul-Aug 1995;5(4):411-415.
40. Epstein FH, London JF, Peters DC, et al. Multislice first-pass cardiac perfusion MRI: validation in a model of myocardial infarction. *Magn Reson Med.* Mar 2002;47(3):482-491.
41. Köstler H, Ritter C, Reiss-Zimmermann M, et al. Correction for partial volume errors in MR heart perfusion imaging. *Magn Reson Med.* Apr 2004;51(4):848-852.
42. Köstler H, Ritter, C, Trumpp, M, Hahn, D, Sandstede, J. Comparison of the Fermi function and the exponential function as model functions for deconvolution in quantitative heart perfusion imaging *Abstract: MAGMA 17 supplement 1.* 2004:104.
43. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* Feb 8 1986;1(8476):307-310.
44. Ritter C, Brackertz A, Sandstede J, et al. Absolute quantification of myocardial perfusion under adenosine stress. *Magn Reson Med.* Oct 2006;56(4):844-849.
45. Christian TF, Aletras AH, Balaban RS, et al. Absolute Quantification of High Dose Perfusion Imaging Can Be Repeated at Two Hours Despite Shortened Baseline T1 Relaxivity. Paper presented at: Proc 10th Annual Meeting of ISMRM, 2002; Honolulu.
46. Sandstede J, Kreitner KF, Kivelitz D, et al. Neue Untersuchungsverfahren in der Herzdiagnostik. *Deutsches Ärzteblatt* 99. Juni 2002(26):A 1836-1840.
47. Hunold P, Maderwald S, Ladd ME, et al. Parallel acquisition techniques in cardiac cine magnetic resonance imaging using TrueFISP sequences: comparison of image quality and artifacts. *J Magn Reson Imaging.* Sep 2004;20(3):506-511.

48. Nagel E, Klein C, Paetsch I, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation*. Jul 29 2003;108(4):432-437.
49. Larsson HB, Fritz-Hansen T, Rostrup E, et al. Myocardial perfusion modeling using MRI. *Magn Reson Med*. May 1996;35(5):716-726.
50. Ibrahim T, Nekolla SG, Schreiber K, et al. Assessment of coronary flow reserve: comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. Mar 6 2002;39(5):864-870.
51. Köstler H, Sandstede JJ, Lipke C, et al. Auto-SENSE perfusion imaging of the whole human heart. *J Magn Reson Imaging*. Dec 2003;18(6):702-708.
52. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation*. May 8 2001;103(18):2230-2235.
53. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med*. Jun 20 2002;346(25):1948-1953.
54. Jerosch-Herold M, Hu X, Murthy NS, et al. Magnetic resonance imaging of myocardial contrast enhancement with MS-325 and its relation to myocardial blood flow and the perfusion reserve. *J Magn Reson Imaging*. Nov 2003;18(5):544-554.
55. Parkka JP, Niemi P, Saraste A, et al. Comparison of MRI and positron emission tomography for measuring myocardial perfusion reserve in healthy humans. *Magn Reson Med*. Apr 2006;55(4):772-779.
56. Klocke FJ, Simonetti OP, Judd RM, et al. Limits of detection of regional differences in vasodilated flow in viable myocardium by first-pass magnetic resonance perfusion imaging. *Circulation*. Nov 13 2001;104(20):2412-2416.
57. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Herold; 2004.
58. Fukuda S, Muro T, Hozumi T, et al. Changes in transmural distribution of myocardial perfusion assessed by quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography in humans. *Heart*. Oct 2002;88(4):368-372.



59. Masugata H, Cotter B, Peters B, et al. Assessment of coronary stenosis severity and transmural perfusion gradient by myocardial contrast echocardiography: comparison of gray-scale B-mode with power Doppler imaging. *Circulation*. Sep 19 2000;102(12):1427-1433.
60. Masugata H, Lafitte S, Peters B, et al. Comparison of real-time and intermittent triggered myocardial contrast echocardiography for quantification of coronary stenosis severity and transmural perfusion gradient. *Circulation*. Sep 25 2001;104(13):1550-1556.
61. Köstler H, Ritter CO, Baunach D, et al. Vergleich von Perfusion der endo- und epikardialen Schicht des menschlichen Herzens in der MRT. *Fortschr Röntgenstr.* 2005(177) DOI: 10.1055/s-2005-867595.
62. Jerosch-Herold M. Perfusion reserve in asymptomatic individuals. *Int J Cardiovasc Imaging*. Dec 2004;20(6):579-586.
63. Muehling OM, Jerosch-Herold M, Panse P, et al. Regional heterogeneity of myocardial perfusion in healthy human myocardium: assessment with magnetic resonance perfusion imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(2):499-507.
64. Muehling OM, Wilke NM, Panse P, et al. Reduced myocardial perfusion reserve and transmural perfusion gradient in heart transplant arteriopathy assessed by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. Sep 17 2003;42(6):1054-1060.
65. Muehling OM, Huber A, Cyran C, et al. The delay of contrast arrival in magnetic resonance first-pass perfusion imaging: a novel non-invasive parameter detecting collateral-dependent myocardium. *Heart*. Jul 2007;93(7):842-847.
66. Pack N, DiBella E, McGann C. A dual-bolus imaging method for the estimation of myocardial distribution volume [Abstract]. Paper presented at: Proceedings of the 14th Annual Meeting of ISMRM, 2006; Seattle, WA, USA.
67. Jerosch-Herold M, Wilke N, Wang Y, et al. Direct comparison of an intravascular and an extracellular contrast agent for quantification of myocardial perfusion. Cardiac MRI Group. *Int J Card Imaging*. Dec 1999;15(6):453-464.
68. Thiele H, Plein S, Ridgway JP, et al. Effects of missing dynamic images on myocardial perfusion reserve index calculation: comparison between an every

heartbeat and an alternate heartbeat acquisition. *J Cardiovasc Magn Reson.*  
2003;5(2):343-352.

## **Danksagung**

Abschließend möchte ich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. med. D. Hahn möchte ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die freundliche Übernahme des Koreferats dieser Arbeit danken.

Besonders herzlicher Dank gebührt Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Herbert Köstler für die außergewöhnlich engagierte Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Durch seine immerwährende Geduld in jeder Phase der Arbeit, die wiederholte Durchsicht derselben und die konstruktive Kritik war er eine unverzichtbare Hilfe und ein ausgezeichnete Betreuer.

Ebenso sei Herrn Dr. med. Christian Ritter herzlich für die Datengewinnung am MRT und die Hilfe bei unterschiedlichsten Fragestellungen gedankt.

Vielen Dank auch an Herrn Prof. Dr. Dr. W. Bauer für die spontane und freundliche Übernahme des Rigorosums dieser Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Mitdoktoranden und der Arbeitsgruppe im Bau C10 für die sehr gute Zusammenarbeit und die freundliche Arbeitsatmosphäre.

Ebenso gilt mein Dank allen Menschen, die mir persönlich immer zur Seite standen:

Meinen Eltern, ohne deren uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung mein Studium und diese Dissertation nicht möglich gewesen wären.

Meiner lieben Schwester Bettina Brackertz und meinen Freunden Eva Bauer, Frederick Meyer zu Schwabedissen und Christina Hess für ihre Motivationshilfen und ihre Freundschaft.

Abschließend allen, die namentlich zu erwähnen zu weit führen würde.