

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

**Bestimmung der Altersabhängigkeit der Endothel-vermittelten
Herzperfusion mittels MR Cold-Pressor-Test und Adenosin-Stress-Test**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Pascal Alain Knödler
aus Würzburg**

Würzburg, August 2011

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

Koreferent: Prof. Dr. med. D. Hahn

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2012

Der Promovend ist Arzt.

Meinem Vater.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
2.	Grundlagen.....	5
2.1.	Entstehung der KHK und Pathogenese der koronaren Atherosklerose.....	5
2.2.	Grundlagen der Perfusion.....	8
2.2.1.	Adenosin: Pharmakokinetik und Wirkung.....	8
2.2.2.	Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die koronare Herzperfusion.....	10
2.2.3.	Physiologischer Hintergrund der koronaren Mehrperfusion als Antwort auf einen kutanen Kältereiz (CPT).....	13
2.2.4.	Muskelperfusion im Allgemeinen und Myokardperfusion im Speziellen.....	16
2.3.	Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	17
2.3.1.	Physikalische Grundlagen der MRT-Bildgebung.....	17
2.3.2.	MR-Kontrastmittel.....	19
2.3.3.	Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung.....	20
2.3.4.	Besonderheiten der kardialen Magnetresonanztomographie.....	21
2.3.5.	Klinische Anwendung der kardialen MRT.....	23
2.3.6.	Herzperfusionsbildgebung in der MRT.....	23
3.	Material und Methoden.....	26
3.1.	Probandenauswahl.....	26
3.2.	MRT-Gerät und Versuchsaufbau/Datenakquisition.....	30
3.3.	CPT-Untersuchung.....	30
3.4.	Adenosin-Stress-Test Untersuchung.....	35
3.5.	Datenauswertung.....	38
3.5.1.	Perfusionsbestimmungen.....	38
3.5.2.	Statistische Auswertung.....	39

4.	Ergebnisse.....	40
4.1.	Allgemein	40
4.2.	Altersspezifischer Vergleich	48
4.3.	Geschlechtsspezifischer Vergleich	49
4.4.	Gewichtsspezifischer Vergleich	53
5.	Diskussion	55
5.1.	Diskussion der Ergebnisse	55
5.2.	Limitationen der Studie.....	59
6.	Zusammenfassung und Ausblick	60

Anhang

- I. Literaturverzeichnis
- II. Abkürzungsverzeichnis
- III. Abbildungsverzeichnis
- IV. Tabellenverzeichnis
- V. Danksagung
- VI. Curriculum vitae

1. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen werden nach Schätzungen der WHO aus dem Jahr 2002 weltweit im Jahr 2020 die Haupttodesursache darstellen ¹. In der Tabelle aus 2008 für Sterbefälle des Statistischen Bundesamt Deutschland nehmen kardiovaskuläre Erkrankungen bereits die drei ersten Ränge ein (Abb.1). Die häufigste Todesursache ist die chronisch ischämische koronare Herzkrankheit (KHK), gefolgt vom akuten Myokardinfarkt und der Herzinsuffizienz.

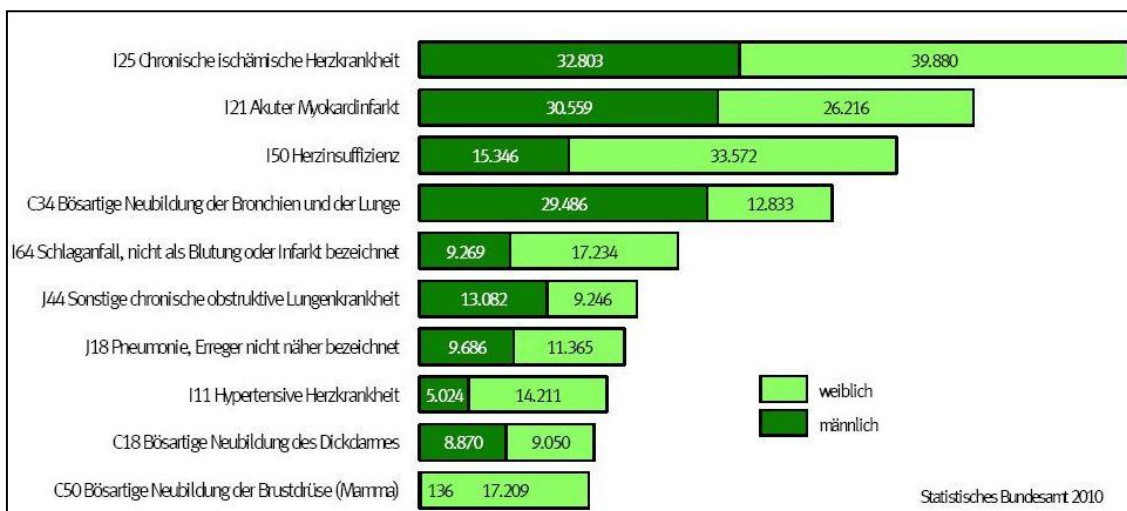


Abb. 1: Häufigste Todesursachen 2008. ²

Myokardiale Minderperfusion durch vorgeschaltete Koronararterienstenosen kann zu Störungen der Herzkontraktilität und zu einem akuten Myokardinfarkt führen ³. Bevor es zum Herzinfarkt kommt, können klinische Warnsymptome als Korrelat der KHK auftreten, hier ist insbesondere die Angina pectoris zu nennen. Bis Symptome der KHK auftreten, ist die Koronarsklerose bereits fortgeschritten. In Anbetracht der Häufigkeit der kardiovaskulären Erkrankungen ist es wichtig, diese so früh wie möglich im Erkrankungsverlauf zu diagnostizieren.

Heutzutage gibt es viele nicht invasive Untersuchungsmethoden, die es ermöglichen, die Koronararterienstenose und die KHK zu diagnostizieren. Aktuell ist

weiterhin die selektive Koronarangiographie bei der Herzkatheteruntersuchung der Goldstandard, ein invasives Verfahren mit entsprechendem Risikoprofil.

In maximal 50% der durch eine Herzkatheteruntersuchung diagnostizierten Koronararterienstenosen wird auch eine Intervention durchgeführt. Die andere Hälfte könnte man durch den Einsatz nicht invasiver Verfahren detektieren ⁴. Es ist beispielsweise möglich, die Koronararterienstenose mittels CT-Koronarangiographie mit hoher Sensitivität und hoher Spezifität zu identifizieren ⁵. Jedoch besteht zwischen der Ausprägung einer angiographisch detektierten Stenose und einer Ischämie im Versorgungsgebiet der eingengten Koronarie keine verlässliche Korrelation. Für eine Indikationsstellung zur angiographischen Intervention wird ein Ischämienachweis oder der Nachweis einer myokardialen Minderperfusion zunehmend gefordert ⁶. Die Verbindung aus CT-Koronarangiographie und CT-Perfusionsuntersuchungen führt zu einer beträchtlichen Zunahme der Strahlenexposition, welche bereits bei der Durchführung der CT-Angiographie erheblich ist. Je nach verwendetem Scannertyp (64-Zeilen-CT vs. dual-source-CT) variiert die effektive Dosis zwischen 7-15 mSv ⁷.

Weitere nicht invasive Methoden zur Evaluation der Myokardperfusion stellen die Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) und die Positronen-Emissionstomographie (PET) dar, die ebenfalls zu einer Strahlenexposition führen ⁸, da die i.v. Applikation eines radioaktiven Tracers notwendig ist ⁹. Die Hauptlimitation der nuklearmedizinischen Verfahren stellt die geringe räumliche Auflösung und die eingeschränkte Verfügbarkeit dar. Um kleine Perfusionsdefizite abzugrenzen, wird eine hohe Auflösung benötigt. Die Perfusionsunterschiede werden bei reduzierter Auflösung durch die Wirkung von Partialvolumeneffekten unterschätzt ¹⁰⁻¹³.

Eine weitere nicht invasive Technik zur hoch aufgelösten myokardialen Perfusionsbestimmung ist die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) ⁴. Hierbei wird die myokardiale Perfusion bestimmt, indem man die Passage eines Kontrastmittelbolus durch das Myokard beurteilt ¹⁴⁻¹⁷. Die Herzmuskelareale, die von stenosierten Herzkranzgefäßen versorgt werden, zeigen hierbei eine

Minderperfusion, die nach Kontrastmittelgabe und Darstellung der myokardialen Kontrastmittelkinetik sichtbar gemacht werden können¹⁸. Typischerweise wird die globale oder regionale Perfusionsreserve unter pharmakologischer Belastung bestimmt. Diese Belastung ist notwendig, da viele hämodynamisch relevante Stenosen erst in der Belastungssituation und der dadurch resultierenden Myokard-Minderperfusion, dem sog. Steal-Phänomen, zur Darstellung kommen⁴.

Aufgrund des geringen Platz in der MRT-Bohrung und der Bewegungsartefaktanfälligkeit dieser Untersuchungstechnik ist eine Durchführung von körperlicher Anstrengung zur Erhöhung des myokardialen Blutflusses technisch nur schwer realisierbar. Deshalb wird die Belastung, bzw. der kardiale Stress, z.B. mit pharmakologischen Wirkstoffen erzeugt¹⁹.

Insbesondere in der myokardialen Perfusionsbildgebung wird Adenosin als direkter koronarer Vasodilatator bzw. pharmakologischer Stressor eingesetzt. Aber der Einsatz von Adenosin ist nicht bedenkenlos möglich. Es gibt Kontraindikationen für die Verwendung sowie Nebenwirkungen, z.B. Asthma bronchiale und COPD (chronic obstructive pulmonary disease).

Um nun die Stress-Perfusionsuntersuchung bei Patienten mit bekannten Kontraindikationen trotzdem durchführen zu können oder um die unangenehmen Nebenwirkungen zu umgehen, benötigt man eine andere Methode, um die myokardiale Perfusion zu erhöhen. Diese muss nicht die gleiche Signalkaskade wie Adenosin besitzen, sollte aber deutlich weniger Kontraindikationen und ein kleineres Nebenwirkungsprofil aufweisen.

In der Nuklearmedizin ist die Verwendung des Cold-Pressor-Test (CPT)-Verfahrens eine häufig verwendete Methode, um die Flussantwort durch sympathikonervale Stimulation zu erhöhen und somit das myokardiale Perfusionsverhalten zu beurteilen²⁰. Es kommt nicht zur direkten Vasodilatation, sondern die erhöhte Sympathikusaktivität, die durch einen Kältereiz ausgelöst wird, führt zu einer Erweiterung der Koronararterien und zu einer Erhöhung des myokardialen Blutflusses^{21, 22}.

Diese Reaktion ist Endothel-vermittelt ²³ und bei vorhandenen koronaren Risikofaktoren vermindert ²⁰. Dies stellt die erste Stufe der Gefäßveränderungen in der Ischämiekaskade dar. Es wurde nachgewiesen, dass man mittels Messungen des myokardialen Blutflusses während eines CP-Test im PET Voraussagen über mögliche kardiovaskuläre Vorfälle treffen kann ²⁴. Die Erhöhung der Sympathikusaktivität wird durch einen kutanen Kältereiz, z.B. einem Handbad in Eiswasser, ausgelöst, wie dies die Erstbeschreiber Hines und Brown bereits 1936 gezeigt haben ²⁵. Die Nebenwirkungen beim Einsatz des CPT sind sehr gering.

In einer zuvor durchgeführten Studie unserer Arbeitsgruppe konnte der CPT im MRT zur Myokardperfuisionsbestimmung etabliert werden. In dieser Studie wurden die erhaltenen Werte mit Perfuisionswerten für Stress-Untersuchungen unter Verwendung von Adenosin aus anderen Studien verglichen ²⁶.

Ziel dieser Arbeit war es, die CPT-Studie in einer größeren Probandengruppe fortzuführen und die absoluten quantitativen Werte der myokardialen Perfuision des CPT im MRT mit den Werten in Ruhe und beim klinisch etablierten Adenosin-Stress-Test bei den gleichen gesunden Probanden zu untersuchen. Dabei sollte verglichen werden, ob eine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit der Perfuisionswerterhöhung zu beobachten ist.

2. Grundlagen

2.1. Entstehung der KHK und Pathogenese der koronaren Atherosklerose

Die koronare Herzkrankheit ist eine Erkrankung mit uneinheitlicher Ätiologie, die pathophysiologisch durch eine primäre Koronarinsuffizienz gekennzeichnet ist, wobei die häufigste Ursache die atherosklerotische Veränderung der großen Herzkranzgefäße darstellt ²⁷.

Es handelt sich hierbei um die epikardialen Koronararterien, die durch Atherosklerose zur Minderperfusion der zu versorgenden Herzmuskelabschnitte führt. Dadurch kommt es zu einem Missverhältnis des Sauerstoffbedarfs und des -angebots. Als schwerste klinische Manifestation kann es zum akuten Koronarsyndrom (ACS) kommen, welches die akut lebensbedrohlichen Situationen der KHK zusammenfasst. Diese sind die instabile Angina pectoris (IAP), der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod.

Die ursächliche Atherosklerose stellt die häufigste zum Tod führende Erkrankung in den westlichen Industriestaaten dar. Aufgrund der Zunahme der kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Adipositas und Bewegungsmangel) wird unter anderem die Prävalenz der KHK steigen ¹.

Die genauen pathogenetischen Grundlagen atherosklerotischer Gefäßveränderungen sind noch nicht vollständig zu erklären. Es gibt bekannte beeinflussbare (Dyslipidämie, Rauchen, Diabetes mellitus, Adipositas, Bewegungsmangel) und nicht beeinflussbare Risikofaktoren (RF), wie das Alter, das männliche Geschlecht und die genetische Disposition ²⁸.

Der zelluläre Mechanismus der Atherogenese wurde in den letzten Jahren ausgiebig untersucht und aktuell als multifaktoriell chronisch-inflammatorisches Geschehen identifiziert ²⁹. Die kardiovaskulären RF führen in den Endothelzellen der Gefäßwand zur Expression von Adhäsionsmolekülen (E-Selektin, P-Selektin, ICAM-1 und VCAM-1), die zur Bindung verschiedener

Leukozyten führen. Monozyten, die die zahlreichsten Entzündungszellen in atheromatösen Plaques darstellen, werden durch leukozytäre (L-Selektin, Integrine, PECAM-1) Adhäsionsmoleküle an die Gefäßinnenwand gebunden. Diese Adhäsionsmoleküle werden nicht im gesunden Endothel gebildet, sondern ihre Bildung wird durch Mediatoren (proinflammatorische Zytokine) verursacht, die beispielsweise in übermäßigem Fettgewebe bei Adipositas erzeugt werden. Weitere Mediatoren sind Angiotensin II und oxidierte Lipoproteine³⁰. Durch diese molekularen Veränderungen kommt es zur Adhäsion und Einwanderung von Entzündungszellen in die Gefäßwand. Die Monozyten werden hierbei durch eine Interaktion von MCP-1 mit seinem Rezeptor CCR2 an der Gefäßwand gebunden, dann kommt es durch Diapedese zwischen die Endothelzellen zum Eintritt in die Gefäßwand^{31, 32}. In der Intima werden aus den Monozyten Makrophagen, die zur Akkumulation von Lipoproteinen durch die Ausbildung von sog. scavenger receptors führen. Die Makrophagen proliferieren in der Intima und verstärken bzw. unterhalten die Entzündung, indem sie verschiedene Wachstumsfaktoren und Zytokine bilden. Auch Enzyme, wie z.B. Metalloproteinasen (MMPs), die die arterielle Extracellulärmatrix (ECM) zerstören können, werden gebildet³⁰. Weitere Zellen, die zur Bildung der MMPs beitragen, sind aus der Media in die Intima eingewanderte glatte Gefäßmuskelzellen. Sie proliferieren und tragen zur Verdickung und Fibrosierung der Gefäßwand bei. Einzelne Matrixbestandteile (Proteoglykane) binden Lipoproteine, dadurch werden sie verstärkt oxidiert und glykosiliert und tragen zur Unterhaltung und Verstärkung des entzündlichen Prozesses bei. Hierdurch entstehen neointimale Läsionen²⁹.

Im weiteren Verlauf kommt es durch die Apoptose der Makrophagen und der glatten Muskelzellen zur Ausbildung eines nekrotischen lipidreichen Kerns, der von einer fibrösen Membran bedeckt wird. Daraufhin kann es durch Fortschreiten der Entzündung zur Ausdünnung der Membran kommen, der Plaque instabil werden und schließlich rupturieren³³. Dies führt zur Bildung thrombotischer Strukturen, die zum ACS führen können. Bei Kompletverschluss des Gefäßes durch das gebildete Thrombusmaterial kann es zum Myokardinfarkt oder Herztod kommen.

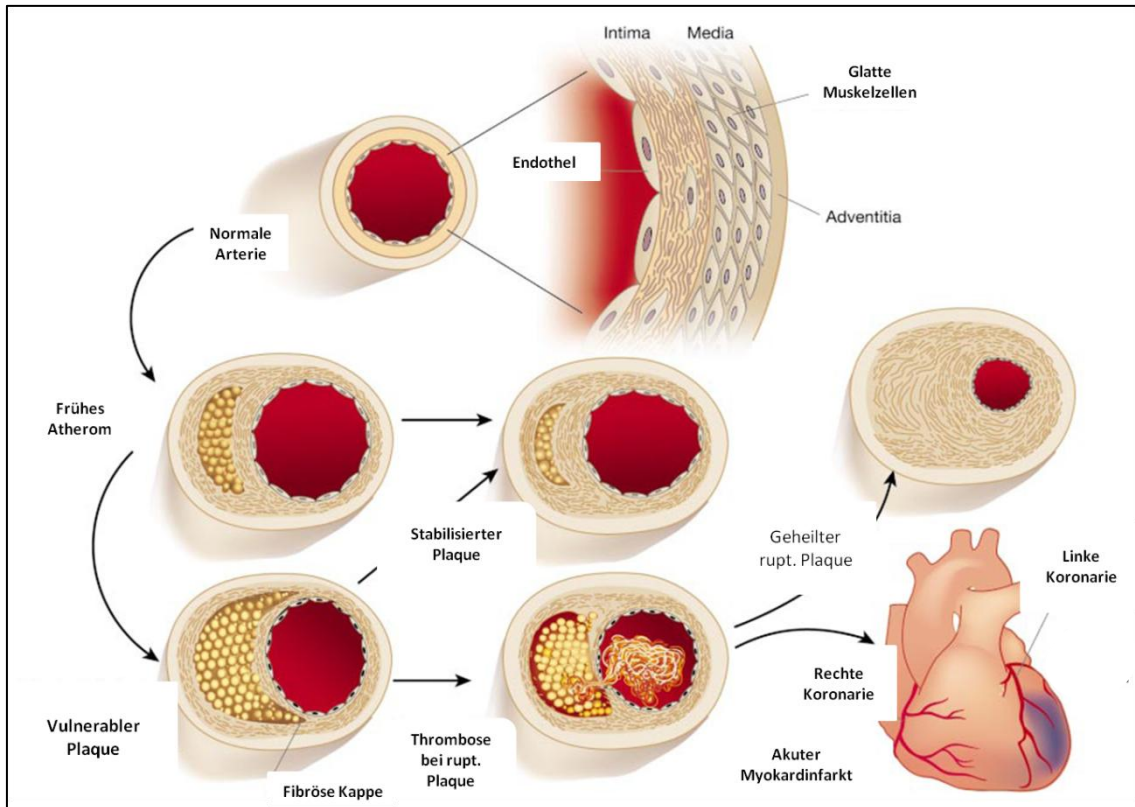


Abb. 2: Pathophysiologie der Atherosklerose in Hinblick auf Plaquentwicklung, -progression und -ruptur (modifiziert nach ³³).

Eine weitere wichtige Rolle spielt das Endothel in der Regulierung des vaskulären Tonus. Dieser und weitere Prozesse werden durch die endotheliale Produktion von autokrinen und parakrinen Mediatoren, wie Stickstoffmonoxid (NO), Prostaglandinen, Endothelin und Angiotensin II beeinflusst und bestimmt. Hierbei ist NO der wirksamste Vasodilatator und wird von der NO-Synthase (eNOS oder NOS III) des Endothels ständig produziert ³⁴. Die entscheidende Rolle des NO ist auch an der Vielzahl der Stimuli abzulesen, die eine Wirkung auf die Produktion oder den Abbau dieses Gases haben. Dabei reichen diese Stimuli von chemischen bis zu biomechanischen Reizen und erlauben eine sehr fein abgestimmte Regulierung der NO-Bioverfügbarkeit ³⁵.

Ebenfalls vom Endothel gebildete, sehr wirksame Vasokonstriktoren wie Angiotensin II und Endothelin führen zu einer Balance zwischen Vasokonstriktion und -dilatation ³⁶.

Die Abnahme der NO-Bioverfügbarkeit und die Produktionszunahme von Vasokonstriktoren, wie Angiotensin II, führt zur Bildung einer Thrombose und einer Arteriosklerose begünstigenden Umgebung³⁷.

Das Konzept der endothelialen Dysfunktion stammt aus vergleichenden Beobachtungen des Blutflusses bei Gesunden und Patienten mit Arteriosklerose. Bei Gesunden führt die Aktivierung der eNOS zu einer Dilatation der Muskelgefäße als auch der Widerstands-Arteriolen. Bei an Arteriosklerose Erkrankten führt der gleiche Stimulus zu einer verringerten Vasodilatation in peripheren Gefäßen und zu einer paradoxen Vasokonstriktion der Herzkranzarterien. Dies weist auf eine Verringerung der Bioverfügbarkeit von NO hin^{38, 39}. Diese endotheliale Dysfunktion kann bereits bei Patienten ohne Arteriosklerose aber entsprechendem Risikoprofil nachgewiesen werden^{40, 41}. Diese Beobachtungen bestärken das Konzept, dass die Endotheldysfunktion bei der Entstehung und dem Fortschreiten der Arteriosklerose eine wichtige Rolle spielt⁴².

2.2. Grundlagen der Perfusion

Um die Endotheldysfunktion früh aufzudecken, gibt es, wie in der Einleitung erwähnt, nicht invasive Untersuchungsverfahren. Um nun eine beginnende Arteriosklerose mittels MRT zu diagnostizieren, muss das Herz in Stress versetzt werden. Oftmals lassen sich nur in der Belastungssituation hämodynamisch relevante Stenosen abgrenzen⁴. Eine Belastung des Herzmuskels ist durch erhöhte körperliche Aktivität oder durch Stresspharmaka zu erzielen. Ein häufig eingesetztes Pharmakon ist Adenosin.

2.2.1. Adenosin: Pharmakokinetik und Wirkung

Adenosin ist ein Nucleosid, welches im Organismus beim Abbau von Adenin-Nucleotiden durch Hydrolyse entsteht und als vasoaktiver Metabolit eine wichtige Rolle bei der metabolischen Autoregulation der Herzdurchblutung spielt. Die Halbwertszeit beträgt in vivo unter 10 Sekunden, da es rasch zellulär von z.B. Erythrozyten oder Endothelzellen aufgenommen und überwiegend durch Desaminierung metabolisiert wird.

Die Offenwahrscheinlichkeit von Kaliumkanälen in der Zellmembran (z.B. von glatten Muskelzellen) bestimmt die Höhe des Ruhemembranpotentials. Steigt die Offenwahrscheinlichkeit, so wird das Ruhemembranpotential in Richtung des Kalium-Gleichgewichtspotentials verschoben und die Membran hyperpolarisiert. Dadurch sinkt der Calciumeinstrom durch die spannungsabhängigen Calciumkanäle ⁴³.

Adenosin ist der Ligand an vier verschiedenen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren: A₁, A_{2a}, A_{2b} und A₃.

Bindet Adenosin am A_{2a}-Rezeptor in der Membran der glatten Muskelzellen der Koronarien, kommt es zur G_s-Protein-vermittelten Aktivierung der Adenylatcyclase und zur Erhöhung des cAMP. Die K⁺-Kanäle werden in der Membran aktiviert und die Ca²⁺-Aufnahme wird vermindert ⁴⁴. Dies führt dann zur Relaxation der glatten Muskelzellen. Über den A₁-Rezeptor, der ebenfalls auf der Membran der glatten Muskelzelle des Herzkranzgefäßes exprimiert ist, kommt es nach der Bindung mit Adenosin zu einer G_i/G_o-Protein-vermittelten Inhibition der Adenylatcyclase ⁴⁵. Dies führt zu einer gewissen Selbstregulierung des Kontraktionszustandes der glatten Muskelzelle und zur Vasodilatation.

Da Adenosin aber nicht selektiv wirkt, werden alle Adenosin-Rezeptorsubtypen beeinflusst und trotz der kurzen Wirkdauer können unerwünschte, bzw. gefährliche Nebenwirkungen auftreten. Es kann durch die nicht selektive Stimulation der A_{2b}-Adenosin-Rezeptoren zum Bronchospasmus kommen oder die Aktivierung über A₁-Adenosin-Rezeptoren zur Bradykardie durch Verlangsamung der AV-Überleitung bis zum AV-Block II-III° führen ⁴⁴.

Zu den Kontraindikationen für den Einsatz von Adenosin gehören die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt in den 24h vor der Untersuchung, die hochgradige Aortenstenose, die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, das Lungenemphysem, das Asthma bronchiale und die COPD. Mögliche Nebenwirkungen beim Einsatz von Adenosin in üblicher Dosierung sind ein Flush (Hautrötung mit Hitzegefühl), Dyspnoe, Kopf-, Bauch- und Thoraxschmerzen und Übelkeit ⁴⁶. Diese Nebenwirkungen sind auch im

Beipackzettel von ADENOSCAN®, einem vielfach in der MRT verwendeten Stressmedikament, ebenfalls als häufige Nebenwirkungen aufgeführt. Seltener Nebenwirkungen sind Bronchospasmen, schwere Atemnot, Parästhesien, Nervosität und innere Unruhe, Mundtrockenheit, Schwitzen und Schwächegefühl ⁴⁷.

Ein weiteres gefäßerweiterndes Medikament ist Dipyridamol, welches indirekt zur Vasodilatation über eine Adenosin-Reuptake-Hemmung wirkt. Adenosin weist eine kürzere Halbwertszeit (<10s) als Dipyridamol (0,8 h) auf und flutet nach intravenöser Applikation schneller an. Der Umgang mit Adenosin ist im klinischen Alltag einfacher, denn es kommt seltener zu Myokardischämien, die sich durch Angina pectoris und/oder durch EKG-Auffälligkeiten bemerkbar machen. Somit muss beim Einsatz von Adenosin seltener z.B. Theophyllin als Antagonist eingesetzt werden und die Nachbeobachtungszeit des Patienten direkt im Anschluss an die Untersuchung ist kürzer ⁴⁶.

Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Aspekt ist der finanzielle Aufwand beim Einsatz von Adenosin als Stressor. Der Preis für 6 Durchstechflaschen mit jeweils 10ml (entspricht 30mg Adenosin), des in dieser Studie verwendeten ADENOSCAN® beträgt laut Rote Liste 2009 160,90 € ⁴⁸. Dies reicht bei einer Dosierung von 140µg/kg KG/min bei Annahme eines durchschnittlichen Körpergewichts von 65 kg für 5 Untersuchungen.

2.2.2. Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die koronare Herzperfusion

Das vegetative oder auch autonome Nervensystem kontrolliert die viszerale Homöostase (z.B. kardiopulmonal) ohne direkte willkürliche Kontrolle. Die klassisch efferenten Anteile sind der Nervus Sympathikus, der Nervus Parasympathikus und das enterische Nervensystem.

In beiden Systemen ist der präganglionäre Neurotransmitter Acetylcholin (ACh). Postganglionär wird die Organwirkung parasymphatisch am häufigsten ebenfalls durch ACh vermittelt, der sympathische Neurotransmitter ist Noradrenalin (NA). Zusätzlich wirkt Adrenalin, welches im Nebennierenmark

(NNM) gebildet und nach Sympathikusaktivierung freigesetzt wird, sympathisch als humoraler Transmitter.

Präganglionär wird die Wirkung durch nikotinerge cholinerge Rezeptoren (nAChR, Typ N2) vermittelt. Dies wird ionotrop vermittelt, das heißt, es werden unspezifische Kationenkanäle aktiviert, dies führt zu einer Membrandepolarisation. Die postganglionäre Informationsübertragung im parasympathischen System erfolgt ebenfalls durch AChR, jedoch vom Typ N1, mittels ACh, was wiederum zur Aktivierung von Kationenkanälen führt und z.B. in der glatten Muskulatur zur Membrandepolarisation führt. Die postganglionären Rezeptoren im sympathischen System sind adrenerge postsynaptische Rezeptoren. Sie gliedern sich in α - und β -Rezeptoren und werden aufgrund pharmakologischer Wirkungen in α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 - und β_3 -Rezeptoren weiter unterteilt ⁴⁹.

Der N. Sympathikus weist im Allgemeinen eine ergotrope (leistungsfördernde) Wirkung und der N. Parasympathikus eine trophotrope (erholungsfördernde) Wirkung auf. Somit hat dieses System in den meisten Erfolgsorganen eine antagonistische Wirkung ⁵⁰.

Bei der vegetativen Innervation der Koronarien spielt das parasympathische System keine Rolle, die Dilatation und Kontraktion wird über adrenerge α - und β -Rezeptoren geregelt ⁴⁹.

Alle adrenergen Rezeptoren wirken metabotrop über G-Proteine, hierbei führt eine Aktivierung aller β -Rezeptoren zur Erhöhung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Die Aktivierung von α_1 - Rezeptoren führt zu einer Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und die Aktivierung von α_2 -Rezeptoren zu einer Erniedrigung des cAMP. Die Affinität der Transmitter zu den Rezeptoren ist unterschiedlich. NA zeigt eine höhere Affinität zu α -Rezeptoren und Adrenalin zu β -Rezeptoren. α_1 - und β_1 - Rezeptoren kommen nur auf der postsynaptischen Membran vor, α_2 - und β_2 - Rezeptoren sowohl auf der präsynaptischen, als auch auf der postsynaptischen Membran vor, was zu einer Autoregulation der Transmitterfreisetzung führt ⁴⁹.

Die Freisetzung von NA erfolgt durch Depolarisation der präsynaptischen Membran. Die Transmitterwirkung erfolgt nicht nur postsynaptisch, sondern auch präsynaptisch mit α_2 -negativem und β_2 -positivem Feedback. Die Inaktivierung erfolgt zu 90% durch Wiederaufnahme. Nichtvesikuläres NA wird durch Monoaminoxidase (MAO) desaminiert, 10% des NA werden über die Blutbahn in die Leber transportiert und dort durch Katechol-O-Methyltransferase (COMT) methyliert und zu Vanillinmandelsäure abgebaut.

Adrenalin wird im NNM aus NA synthetisiert und in sogenannten Notfallsituationen, wie bei Blutverlust, Unterkühlung oder auch bei extremer körperlicher und emotionaler Belastung vermehrt ausgeschüttet ⁴⁹.

Die Wirkung von NA oder Adrenalin hängt von der Rezeptordichte, der Rezeptordynamik und der organspezifischen Rezeptorverteilung ab und kann antagonistisch, synergistisch oder isoliert sein.

In den Koronarien führt eine Aktivierung der α_1 -Rezeptoren zur Kontraktion, die Aktivierung der β -Rezeptoren zur Vasodilatation ($\beta_2 > \beta_1$). Beispielsweise führt Adrenalin in physiologischen Dosen β_2 -vermittelt zur Vasodilatation, sind die β -Rezeptoren abgesättigt, kommt es zur α_1 -vermittelten Vasokonstriktion.

Durch die rezeptorstimulierten heterotrimeren G-Proteine (Gs) kommt es zur Ankopplung an die Adenylatcyclase und zur Bildung von cAMP und hierdurch zur Aktivierung der cAMP-abhängigen Proteinkinase A (PKA) ⁴³.

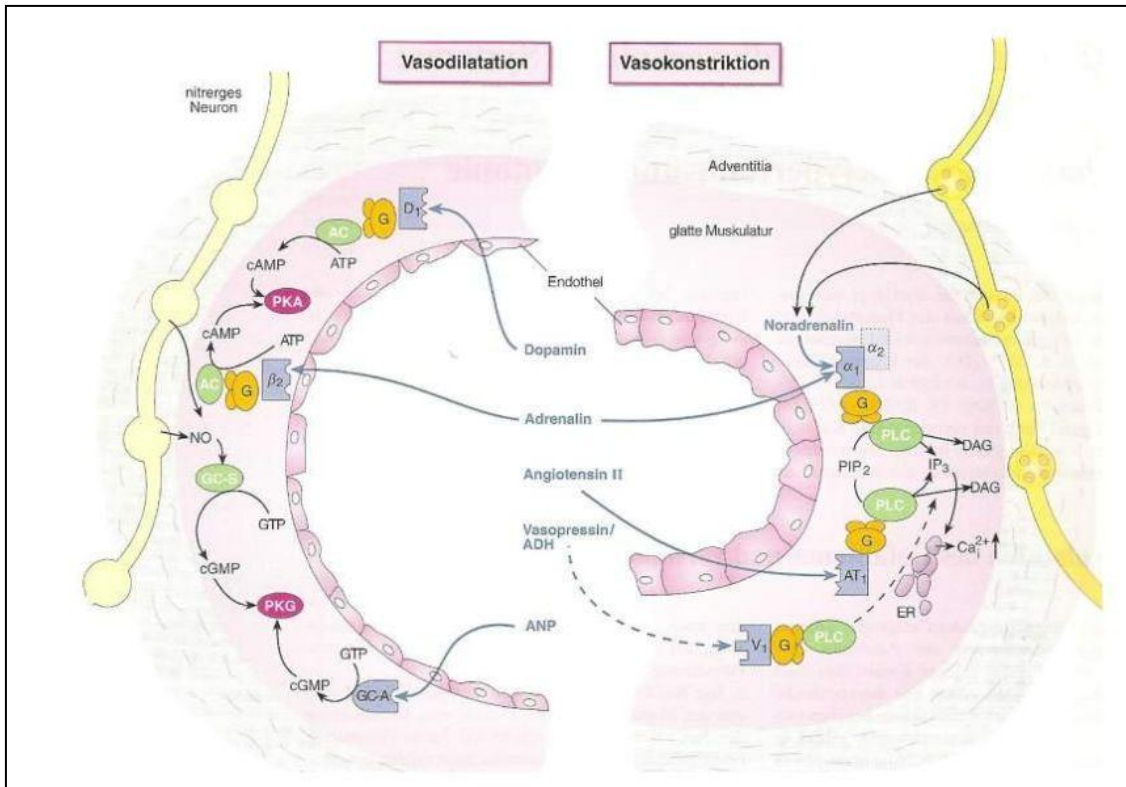


Abb. 3: Neuronale und humorale Einflüsse auf den Gefäßtonus, insbesondere Adrenalin (modifiziert nach ⁴³).

2.2.3. Physiologischer Hintergrund der koronaren Mehrperfusion als Antwort auf einen kutanen Kältereiz (CPT)

In der Haut gibt es spezifische Kalt- und Wärmepunkte, die als Temperatursensoren fungieren. Es zeigen sich in den Handflächen hierbei mehr Kaltpunkte als Wärmepunkte. Diese Kaltsensoren zeigen mit abnehmender Temperatur eine steigende Entladungsfrequenz und erreichen bei zunehmender Abkühlung eine max. Entladungsfrequenz. Über afferente Nervenbahnen wird nun die Kälteinformation nach zentral vermittelt und hier kommt es dann zur entsprechenden Reaktion. Als übergeordneter Regler fungiert hierbei der Hypothalamus (insbesondere die Area hypothalamica posterior).

Um den Wärmeverlust im Bereich der Hand oder des gesamten Körpers zu reduzieren, stehen verschiedene Mechanismen zur Verfügung.

Kältezittern zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur wird über das somatomotorische Nervensystem gesteuert.

Die zitterfreie Wärmebildung wird durch das sympathische Nervensystem über β -Rezeptoren aktiviert und erfolgt im braunen Fettgewebe.

In der Hand, z.B. bei Abkühlung durch Eintauchen in ein Eiswasserbad, kommt es lokal zur Vasokonstriktion der akralen Gefäße, sympathisch über aktivierte α -Rezeptoren vermittelt ⁴⁹.

Wie bereits in einigen Studien gezeigt wurde, führt der Kältereiz an der Hand im Rahmen des Cold Pressor Test zu einer Erhöhung der Noradrenalin- und Adrenalin-Konzentration in der Blutbahn ⁵¹⁻⁵³. Diese Konzentrationserhöhung führt zu einer höheren Herzfrequenz, einem erhöhten Blutdruck und einer erhöhten Sauerstoffnachfrage der Myokardzellen. Dieser erhöhte metabolische Bedarf führt zur Erweiterung der Koronarien und zur Erhöhung des koronaren Blutflusses ⁵⁴⁻⁵⁶. Die Vermittlerrolle, die hierbei dem Endothel zukommt, ist teilweise durch die Freisetzung von NO als Reaktion auf die Anregung der α_2 -Adrenorezeptoren zu erklären. Diese Rezeptoren befinden sich in der Zellmembran der Endothelzellen ⁵⁷. Das Gefäßendothel produziert NO und bindet in der Gefäßwand an eine Häm-Gruppe der löslichen Isoform der Guanylatcyclase (GC-S) in der glatten Gefäßmuskulatur. Durch diesen Enzymrezeptor wird aus GTP der second messenger cGMP gebildet. cGMP aktiviert dann die cGMP-abhängigen Proteinkinase G (PKG), welche bis dato noch nicht vollständig identifizierte Zielproteine phosphoryliert. Eine Erklärung ist die Phosphorylierung eines G_q -Proteins, dadurch kommt es zu einer verminderten Aktivität der gekoppelten Phosphoinositid-spezifischen Phospholipase C, dies führt zu einer verminderten Bildung des second messengers Inositol-1,4,5-triphosphat (IP_3) und dadurch wird die cytoplasmatische Konzentration von Ca^{2+} vermindert. Es kann auch durch eine Phosphorylierung von K^+ -Kanälen zu deren Aktivierung kommen, was zu einer Hyperpolarisation der glatten Gefäßmuskelzelle und zu einem verminderten Ca^{2+} -Einstrom führt. Das Resultat ist eine Relaxation der glatten Muskelzelle und somit eine Vasodilatation der Koronarien, die bei Kältereiz zu einer Perfusionserhöhung im Myokard führt ⁴³.

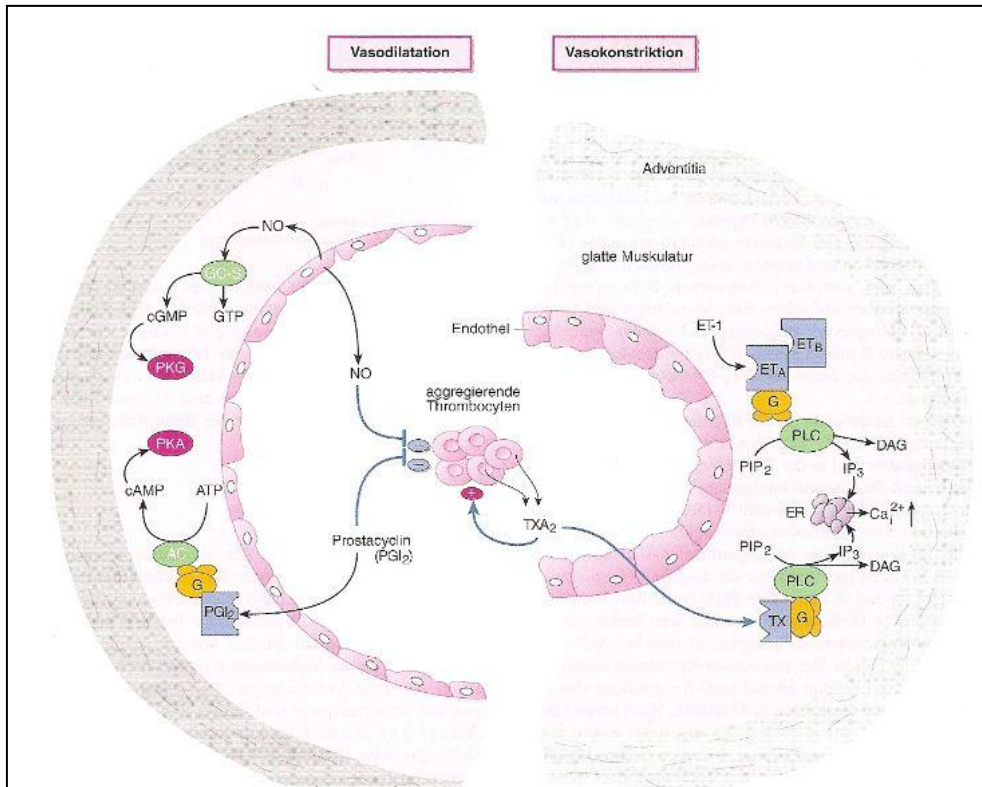


Abb. 4: NO-Wirkung auf den Gefäßtonus⁴³.

Ein weiterer möglicher Effekt der Adrenalin-Konzentrationserhöhung ist die weiter oben erläuterte β_2 -vermittelte koronare Vasodilatation. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die durch Kälte induzierten und metabolisch vermittelten Veränderungen im koronaren und myokardialen Blutfluss direkt die Fluss- und Endothel-abhängigen Veränderungen im Herzkranzgefäß widerspiegeln. Es wurde bewiesen, dass der koronare und myokardiale Blutfluss bei Gesunden beständig unter dem Einfluss des CPT ansteigt. Bei Patienten mit einer nachgewiesenen Koronarstenose oder bei Patienten ohne Koronarsklerose, aber mit bestehenden Risikofaktoren der Arteriosklerose, war die Reaktion des MBF ständig variabel, abgeschwächt oder nicht vorhanden. Besonders ausgeprägte Veränderungen des MBF auf den CPT waren mit starken Veränderungen der endothelabhängigen koronaren Vasomotorik assoziiert und somit das Zeichen einer funktionell anomalen koronaren Endothelfunktion^{20, 22, 58-62}. Beim Ausbleiben des MBF-Anstiegs ist dies ein Zeichen für eine Endotheldysfunktion und als Korrelat der frühesten Veränderungen bei einer entstehenden Koronarsklerose zu werten und mittels

des CPT zu diagnostizieren. Es wurde gezeigt, dass bei bestehender Hypertonie, als Risikofaktor der KHK, der Cold-Pressor-Test zur Vasokonstriktion der epikardialen Herzkranzgefäße führt^{62, 63} und dies einen positiven prädiktiven Wert für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse durch Arteriosklerose hat⁶⁹.

Der CPT zeigt sehr wenige Nebenwirkungen, z.B. treten kalte Hände oder Füße und Zittern auf. Als Kontraindikation ist das Raynaud-Syndrom zu nennen, hier kommt es zu einer episodischen digitalen ischämischen Gefäßkontraktion durch einen Kältereiz und dies führt zu blasser und zyanotischer Haut⁶⁴. Die Prävalenz des primären Raynaud-Syndrom ist sehr gering und beträgt 3-5% in der Allgemeinbevölkerung⁶⁵.

2.2.4. Muskelperfusion im Allgemeinen und Myokardperfusion im Speziellen

Die Perfusion ist definitionsgemäß die Durchströmung des Körpers oder einzelner Organe mit Flüssigkeit (Blut u.a.)²⁷. Bei der Myokardperfusion handelt es sich folglich um die Durchströmung des Herzmuskels mit Blut bzw. mit KM versetztem Blut.

Die Myokardperfusion ist ein guter Indikator für eine mögliche Ischämie, da die Perfusion direkt mit der Sauerstoffversorgung der Herzmuskelzelle korreliert und somit auch die funktionelle Konsequenz einer Koronararterienstenose dargestellt wird⁶⁶. Benötigt der zu versorgende Muskel, in diesem Fall das Myokard, bei physischer oder psychischer Anstrengung vermehrt Sauerstoff, so muss dieser durch eine Perfusionserhöhung bereit gestellt werden. Hierbei ist die koronare Flussreserve eine wichtige Größe, die die Menge des zur basalen Perfusion zusätzlich zur Verfügung zu stellenden myokardialen Blutflusses angibt. Es gibt nun verschiedene Flussreserven-Angaben. Die absolute Flussreserve ist der Quotient aus dem Blutfluss während der maximalen Hyperämie in einer Arterie und dem Ruhefluss in derselben Arterie^{67, 68}. Ist die absolute Flussreserve gleich 1, so besteht bereits in Ruhe eine vollständige Vasodilatation und eine Erhöhung des myokardialen Blutflusses ist nicht

möglich ⁶⁹. Diese pathologischen Veränderungen bei bereits bestehender Stenose sind gut mit dem Adenosin-Stress-Test, der eine direkte zur Relaxation führenden Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur hat, darzustellen. Die frühesten Veränderungen der Koronarsklerose, die sich auf der Endothel Ebene abspielen, sind wie in 2.2.3 dargestellt mittels des CPTs zu detektieren.

2.3. Grundlagen der Magnetresonanztomographie

2.3.1. Physikalische Grundlagen der MRT-Bildgebung

Die Magnetresonanztomographie beruht auf den physikalischen Eigenschaften von Atomkernen, die eine ungerade Nukleonenzahl aufweisen. Die Eigenrotation dieser Kerne, der Spin und die somit bewegte elektrische Ladung, führen zu einem magnetischen Moment. Dieses kann mit äußeren Magnetfeldern wechselwirken. In der Routine-MR-Bildgebung wird das Wasserstoffatom (¹H), welches in großen Mengen im menschlichen Körper vorkommt, verwendet. Im starken äußeren Magnetfeld des Tomographen richten sich die Protonen entlang der magnetischen Feldlinien aus. Dies führt zu einer nachweisbaren Nettomagnetisierung. Ausgerichtete ¹H-Kerne können 90° zum Magnetfeld ausgelenkt werden. Die Spins zeigen eine Präzessionsbewegung, eine Rotation um die Achse des äußeren Magnetfeldes. Die Frequenz dieser Präzession, Larmorfrequenz genannt, hängt von der Feldstärke des Magneten B₀ und dem gyromagnetischen Verhältnis γ des Elements ab.

Larmorfrequenz: $f = B_0 \cdot \gamma / 2\pi$.

Damit es zur Energieübertragung kommen kann, muss die Frequenz des Hochfrequenzimpulses zur Larmorfrequenz identisch sein. Damit entsteht eine transversale Gesamtmagnetisierung. Diese präzedierende Magnetisierung induziert eine direkt proportionale Wechselspannung in der Empfangsspule ⁷⁰.

Die T₁-Relaxation stellt die Longitudinalmagnetisierung, die parallele Ausrichtung der Magnetisierung zum externen Magnetfeld B₀, wieder her. Die

T_2 – Relaxation zerstört die sog. Transversalmagnetisierung. Indem man nun die Zeiten zwischen den Anregungen (TR = repetition time) und die Zeiten zwischen Anregung und Datenakquisition (TE = echo time) variiert, kann der Bildkontrast entsprechend verändert werden. Ein T_1 -Kontrast wird durch ein kurzes TR und ein kurzes TE erzeugt, da nur Gewebe mit kurzer T_1 -Relaxationszeit schon wieder zur erneuten Anregung bereit stehen. Ist TR und TE lang gewählt, so erhält man ein T_2 -gewichtetes Bild. Entscheidet man sich für ein langes TR und ein kurzes TE so erhält man ein protonengewichtetes Bild, bei dem nur die Protonendichte der untersuchten Gewebe ausschlaggebend ist.

Es sind drei magnetische Gradientenfelder zur Ortskodierung des MR-Signals in den drei Achsen x , y und z notwendig. Diese müssen nicht den Geräteachsen entsprechen. Der Schichtselektionsgradient führt zu einem inhomogenen Magnetfeld in z -Richtung. Dadurch entstehen in z -Richtung unterschiedliche Larmorfrequenzen und durch den Hochfrequenzimpuls wird nun nur noch die Schicht angeregt, deren Larmorfrequenz der Frequenz des Hochfrequenzimpulses entspricht. Ist die Schicht angeregt wird der z -Gradient ausgeschaltet und ein Phasenkodiergradient in y -Richtung eingeschaltet. Dieser führt dazu, dass die Spins sich mit unterschiedlicher Geschwindigkeit um die Richtung des Magnetfeldes drehen. Wird dieser Gradient ausgeschaltet, präzessieren die Spins wieder in derselben Geschwindigkeit, jedoch in unterschiedlichen Phasen. Daraufhin wird der Frequenzkodiergradient in x -Richtung geschaltet. Mittels einer Frequenzanalyse, der sog. Fourier-Transformation, kann der Entstehungsort des Signals in x -Richtung bestimmt werden. Zur Ortsbestimmung in y -Richtung führt man Messungen mit unterschiedlicher Phasenkodierung durch. Hiervon werden so viele durchgeführt, wie Zeilen im Bild erwünscht sind. Die Ortskoordinaten in y -Richtung werden mittels einer zweiten Fourier-Transformation bestimmt⁷⁰. Gesteuert wird die Reihenfolge der Gradientenschaltungen, der Hochfrequenzimpulse und der Messparameter durch die vorher festgelegten MR-Sequenzen.

2.3.2. MR-Kontrastmittel

MR-Kontrastmittel sind Pharmazeutika, die zur Erhöhung der Signalintensitätsdifferenz (SI) zweier Gewebstypen führen und so zu einem besseren Bildkontrast beitragen. Es gibt verschiedene Arten von KM, je nach pharmakologischer Eigenschaft, die intravaskulären und die extrazellulären KM. Die intravaskulären verbleiben aufgrund ihrer Molekülgröße im Gefäß, bzw. diffundieren sehr langsam durch die Kapillarwände. Die extrazellulären KM sind niedermolekular, wasserlöslich und verteilen sich gut im Extrazellularraum der Gewebe. Es wird auch zwischen Relaxations-(T_1) und Suszeptibilitäts-(T_2) Kontrastmitteln unterschieden ⁷¹.

Gadolinium (Gd), welches selbst an sich toxisch ist, stellt das am häufigsten verwendete Kontrastmittel in der MRT dar. Zum Erreichen einer Verträglichkeit wird diese paramagnetische Substanz an ein Chelatmolekül gebunden.

Für diese Studie wurde extrazelluläres Gd-BOPTA (MultiHance®, Fa. Bracco Altana, Konstanz, Deutschland) verwendet, dessen Hauptwirkung die T_1 -Verkürzung ist und zur Signalverstärkung im T_1 -gewichteten Bild führt. Es handelt sich hierbei um ein paramagnetisches Kontrastmittel mit hoher T_1 -Relaxivität. Ursprünglich wurde dieses KM als hepatobiliäres KM entwickelt. Durch die Modifikation der Liganden extrazellulärer Gd-Chelate mit lipophilen Seitenketten wird eine partielle hepatozytäre Aufnahme erzielt. Diese beträgt bei Gd-BOPTA ca. 2-5% ⁷². Der größte Teil wird über passive Filtration ausgeschieden. MultiHance® besitzt durch eine reversible Albuminbindung im Blut eine höhere Relaxivität als im Wasser und weist eine bevorzugte vaskuläre Verteilung auf ⁷³. Ein weiterer Grund für den Einsatz von MultiHance® ist die Möglichkeit der Bolus-Verabreichung, welche für Perfusionsuntersuchungen essenziell ist ⁷².

Bei regelrechter Perfusion kommt es zum Signalanstieg im Herzmuskel, besteht jedoch ein Perfusionsdefekt, ist der Signalintensitätsanstieg stark vermindert. Je nach Stenosegrad im Herzkranzgefäß zeigt sich ein verzögerter, verminderter oder vollständig fehlender Signalanstieg im korrespondierenden Herzmuskel-

areal ⁷⁴. Kontraindikationen für den MultiHance®-Einsatz sind bekannte Allergien auf die KM-Inhaltsstoffe, Schwangerschaft und Stillzeit und eine bekannte präterminale/terminale Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30ml/min/1,73m², denn hierbei kann es zur Entstehung einer nephrogenen fibrosierenden Dermopathie/nephrogenen systemischen Fibrose (NFD/NSF) kommen. Die übliche Dosierung für die Untersuchung von Gefäßen beträgt 0,2 ml/kg KG ⁷⁵.

In dieser Studie wurde Gd-BOPTA als KM in Präbolus-Technik verwendet, da in einer vorangegangenen Studie dieser Arbeitsgruppe gezeigt werden konnte, dass bei wiederholtem Einsatz der Präbolus-Untersuchung mit gleichen KM-Mengen, 1ml/4ml, für zwei nacheinander durchgeführte Ruhe-Perfusionsbestimmungen, der geringste Perfusionsunterschied im Myokard in den beiden Untersuchungen unter Verwendung von Gd-BOPTA auftrat ⁷⁶.

2.3.3. Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung

Die großen Vorteile der MRT als Untersuchungsmodalität liegen bei der fehlenden Strahlenexposition und damit auch der Möglichkeit der Untersuchungswiederholung, der guten Ortsauflösung und der Möglichkeit der Akquirierung von Bilddaten in allen Körperebenen.

Es gibt aber auch absolute Kontraindikationen und Beschränkungen für den Einsatz der MRT. Absolute Kontraindikationen sind intra- und extrakorporale Herzschrittmachersysteme, sowie implantierte Cardioverter-Defibrillatoren (ICD-Aggregate). Da diese Systeme durch das starke externe Magnetfeld im MRT beeinflusst werden können, kann es zu Rhythmusstörungen oder auch zum Totalausfall des jeweiligen Systems kommen oder es kann zu einer Funktionsstörung aufgrund thermoabladiertes Areale im Bereich der Sondenspitzen kommen. Es können sich auch magnetisierbare Anteile, wie z.B. die Sonden erwärmen oder in ihrer Lage verändert werden und zu Schäden im Herz oder den umliegenden Organen führen ⁷⁷. Dies gilt auch für Insulinpumpen, manche Cochleaimplantate, festimplantierte Neurostimulatoren, Metallclips in oder in der Nähe von Gefäßen und Nerven und für akzidentell

inkorporierte metallische Fremdkörper, wie Metallsplitter im Gehirn oder im Auge ⁷⁸. Grundsätzlich sollte immer die MR-Tauglichkeit von Fremdmaterialien im Körper geprüft werden, z.B. beim Hersteller von Schrittmacher-Systemen oder Herzklappen. Es ist auch möglich in einem Buch, z.B. im „Pocket Guide to MR Procedures and Metallic Objects“ nachzulesen, ob die inkorporierten Fremdmaterialien eine MRT-Untersuchung ermöglichen oder ob die Durchführung der MRT-Untersuchung kontraindiziert ist ⁷⁹.

Aufgrund der räumlichen und technischen Vorgaben sind eine Lärmempfindlichkeit und eine übersteigerte Angst vor engen Räumen (Klaustrophobie) beim Patienten/Probanden zu bedenken. Eine lange Liegezeit kann zur Datengewinnung von Nöten sein und von manchen Patienten, z.B. mit Dekubitalgeschwüren, nicht toleriert werden. Eine weitere Limitation kann bei adipösen Patienten der Durchmesser der Bohrung im MRT darstellen und dazu führen, dass diese Patienten aufgrund ihres Körperumfangs nicht in das Gerät passen. Nicht alle Untersuchungen und insbesondere die kardiale Perfusionsbildgebung, können alternativ an einem offenen MRT durchgeführt werden.

2.3.4. Besonderheiten der kardialen Magnetresonanztomographie

Die anatomischen Achsen des Herzens liegen unterschiedlich zu den drei üblichen anatomischen Körperachsen (axial, sagittal und coronal).

In der MRT ist es möglich, die Schichtebenen beliebig in allen Raumebenen auszurichten und standardisierte Herzachsen zu definieren, entlang welcher untersucht wird ⁸⁰. Bei pathologischen oder normvarianten Herzlagen kann man diese Ebenen der individuellen Anatomie anpassen.

Da das Herz eine Eigenbewegung aufweist und passiv durch die Atembewegungen des Thorax in seiner Lage verändert wird, ist es schwer, die benötigte (Bild-) Informationen immer aus dem gleichen Ursprungsort zu erhalten.

Zur Kompensation der Herzeigenbewegung wird eine prospektive oder retrospektive EKG-Triggerung plus Atemstopp, eine Atemnavigation oder eine Bewegungskorrektur benötigt. Triggert man prospektiv, so werden die Sequenzen abhängig von der R-Zacke gesteuert und man kann die Datenakquisition an einem ganz bestimmten Punkt des Herzzyklus, in Übereinstimmung mit der R-Zacke, durchführen. Es ist auch möglich, Daten aus mehreren Herzphasen zu erhalten und mit der R-Zacke in Korrelation zu bringen. In der retrospektiven Triggerung werden die kontinuierlich erfassten Datensätze im Nachhinein in Übereinstimmung mit dem EKG rekonstruiert. Hierdurch ist es möglich, Informationen aus mehreren Phasen des Herzzyklus von Frühsystole bis Enddiastole aus genau ein und derselben Schicht zu erhalten. Bei der Perfusionsbildgebung wird immer dieselbe Schicht in immer demselben zeitlichen Abstand zur R-Zacke aufgenommen und somit prospektiv getriggert. Dadurch ist es möglich, die Passage des Kontrastmittels durch den Herzmuskel genau zu beobachten.

Um die passive Herzbewegung durch die Atemexkursionen des Thorax zu reduzieren, bzw. auszuschalten, wird in der Regel eine vom Patienten durchgeführte Apnoe verwendet. Hierbei wird der zu Untersuchende aufgefordert nach einer normalen Inspiration auszuatmen und dann den Atem anzuhalten. Die Atemanhaltetechnik wird in der Regel in Expiration durchgeführt, da dies einfacher und genauer zu reproduzieren ist, dies wurde in früheren Arbeiten unserer Arbeitsgruppe beobachtet ⁸¹. In der Literatur wird die ideale Atemlage unterschiedlich diskutiert. Lotz et al. ⁸² benutzen ebenfalls die Expiration als bevorzugte Atemlage, da die Lage des Zwerchfells vom Probanden/Patienten besser reproduziert werden kann und die stete Zwerchfellbewegung in Expiration geringer ist als in Inspiration. Im Lehrbuch: „MRT des Herzens und der Gefäße“ wird die Endinspiration als bevorzugte Atemlage angegeben, da diese am längsten zuverlässig eingehalten werden kann ⁸³. Normalerweise reicht eine Atempause für 40 Herzkontraktionen, dies entspricht einer Messzeit von ca. 30 Sekunden. Kann der Patient die Luft nicht solange anhalten, so muss versucht werden, eine Atemtriggerung

durchzuführen. Dies wird durch eine Triggerung auf die Atembewegung oder die Zwerchfellbewegung erreicht.

2.3.5. Klinische Anwendung der kardialen MRT

Mit den technischen Gegebenheiten der modernen MR-Tomographen ist eine Vielzahl von herzspezifischen Untersuchungen möglich. Die kardiale MRT stellt aktuell den Goldstandard in der Darstellung morphologischer Veränderungen, wie z.B. kongenitaler Herzfehler und anatomischer Normvarianten dar. Auch bei der Unterscheidung kardialer und parakardialer Raumforderungen ist die MRT nicht mehr aus dem klinischen Alltag wegzudenken. Weitere Gebiete der kardialen MRT sind:

- Herzfunktionsparameterbestimmungen
- Vitalitätsdiagnostik nach Herzinfarkt
- MR-Angiographie und MR-Planimetrie
- Spektroskopie zur Untersuchung des Energiestoffwechsels
- Perfusionsuntersuchungen
- Flussmessungen
- Klappendiagnostik

2.3.6. Herzperfusionsbildgebung in der MRT

Die Perfusionsmessung im Myokard ist ein MR-spezifisches Verfahren, bei dem der First-Pass eines Kontrastmittelbolus, d.h. der erste Durchfluss durch den Herzmuskel, abgebildet wird. Hierbei ist der Signalintensitätsanstieg im Myokard das Maß der Herzmuskel-Perfusion, minderperfundierte Gebiete stellen sich im Vergleich zu gesunden Arealen mit regelrechter Perfusion hypointens dar. Der Vorteil der Methode liegt darin, dass nicht ein morphologischer Stenosegrad nachgewiesen wird, sondern die hämodynamischen Auswirkungen einer Gefäßeinengung dargestellt werden⁴. Mit dieser Methode ist es möglich eine hämodynamisch relevante koronare Herzkrankheit (KHK) mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 85% nachzuweisen¹⁰.

Um den Durchtritt des KM-Bolus durch den Herzmuskel darstellen zu können, benötigt man eine hohe zeitliche Auflösung. Hierzu wurden schnelle Gradientenechosequenzen entwickelt. Es wird hierbei die Aufnahmezeit pro Bild verkürzt und die Bewegungsartefaktanfälligkeit minimiert. Eine solche Sequenz stellt z.B. die Turbo-Fast Low-Angle Shot (TurboFLASH)-Sequenz dar.

In dieser Studie wurde die Steady State Free Precession (SSFP) TrueFISP-Sequenz (fast imaging with steady-state precession) mit Saturation-Recovery-(SR) Magnetisierungspräparation⁸⁴, als schnelle Sequenz verwendet. Hierbei wird im Gegensatz zur FLASH-Sequenz die Transversalmagnetisierung nach Datenakquisition nicht zerstört, sondern größtenteils wieder hergestellt und für die nächste Messung verwendet. Die SR (saturation recovery) wird vorgeschaltet und verstärkt den T₁-Kontrast. Bei Myokardperfusionsuntersuchungen erhält man beim Einsatz der SR-True-FISP im Vergleich zum SR-TurboFLASH-Einsatz ein besseres SNR (Signal zu Rausch Verhältnis). Dies lässt sich durch die bessere Nutzung der transversalen Magnetisierung erklären, die aus der Addition der refokussierten und neu angeregten Transversalmagnetisierung resultiert⁸⁴. Der Nachteil der verwendeten Sequenz liegt in einer stärkeren Artefaktanfälligkeit (hohe Empfindlichkeit gegenüber Magnetfeld-Inhomogenitäten, und Suszeptibilitätsartefakt-Anfälligkeit)^{85, 86}.

In der klinischen Routine werden die Bildserien meistens rein visuell ausgewertet. Verzögert oder nicht perfundierte Areale werden hypointens zur gesunden Umgebung ausgewiesen und als indirekter Nachweis von hämodynamisch relevanten Koronarstenosen oder -verschlüssen angesehen⁸⁷.

Aufwendiger ist die semiquantitative, halbautomatisierte Perfusionsauswertung mit automatischer Myokardsegmentation zur Erstellung von Signalintensitäts-Zeitkurven in einzelnen Myokardregionen. Der zur Auswertung ausgewählte Myokardanteil kann mittels einer Kontaminationskorrektur von Partialvolumeneffekten aus dem Ventrikel-Blutpool bereinigt werden⁸⁸. Die so erstellte Signalintensitätszeitkurve erlaubt eine Aussage über den Perfusionszustand unter Berücksichtigung der verschiedenen Kurveneigenschaften wie zum

Beispiel Anstiegssteilheit, Plateauphase und Zeit vom Anstiegsbeginn bis zum Zeitpunkt der Rückkehr zum Ursprungswert ⁸⁹. In den durchblutungsreduzierten Arealen kommt es zu einem flacheren Anstieg der Kurve und zu einem geringeren Signalmaximum als in gesunden Arealen.

Zur absolut quantitativen Bestimmung der myokardialen Perfusionswerte in ml/g/min wird die Arterielle Input Funktion (AIF) benötigt. Dies ist in allen vorgeschlagenen Techniken zur absoluten quantitativen Perfusionsbestimmung gleich ⁹⁰⁻⁹³. Die AIF für niedrig dosierte KM-Dosen ist bestimmbar ⁹⁴.

Ein besseres SNR wird durch höhere Kontrastmittelmengen erreicht ⁹⁵. Eine Kombination dieser beiden Methoden konnte als Präbolustechnik im Tierversuch ⁹⁶ und an gesunden Probanden eingesetzt werden ⁹⁷. Diese Technik beinhaltet zwei aufeinander folgende KM-Boli: Der erste wird zur Bestimmung der AIF eingesetzt. Der zweite wird zur Messung der Signaländerung im Herzmuskel verwendet.

3. Material und Methoden

3.1. Probandenauswahl

Die nachfolgend erläuterten und durchgeführten kernspintomographischen Studienprotokolle wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg befürwortet. Alle Probanden wurden ausführlich aufgeklärt, eine schriftliche Aufklärung als auch eine schriftliche Einverständniserklärung jedes Probanden liegt vor. Die Perfusionsuntersuchungen wurden unter Beachtung der MRT-Kontraindikationen und der Kontraindikationen für die Gabe einer pharmakologischen Stressmedikation und der MRT-KM-Gabe im Zeitraum vom 28.10.2008 bis zum 09.07.2009 durchgeführt.

Kontraindikationen für die Magnetresonanztomographie waren Herzschrittmacher, Kardiofibrillatoren, Insulin- und Schmerzpumpen, inkorporierte Metallsplitter im Auge oder in der Nähe von Gefäß- und Nervenstrukturen, Metallimplantate oder Gefäßclips.

Die Kontraindikationen für die Gabe einer pharmakologischen Stressmedikation waren Asthma bronchiale, Bronchospasmus, pulmonale Hypertonie, Bradykardie, Rhythmusstörungen, atrioventrikulärer Block II°/III° (Mobitz I und II) oder Herzklappenfehler.

Die Kontraindikationen für die Verabreichung eines Gd-haltigen KM waren bekannte Allergien auf das KM oder einzelne Inhaltstoffe des Kontrastmittels sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR unter 30 ml/min bzw. einem erhöhten Serum-Kreatininwert .

Die Kontraindikation für den Einsatz des Cold-Pressor-Tests war eine bekannte Hypersensibilität auf Kälte oder ein Raynaud-Syndrom.

Bei allen Probanden wurden nach dem Aufklärungsgespräch eine körperliche Untersuchung, ein 12-Kanal-EKG in Ruhe und eine Blutentnahme zur Beurteilung der Nierenfunktion (Serum-Kreatininwert und glomeruläre Filtrationsrate) durchgeführt. Die Nierenwerte lagen alle im Referenzbereich.

Alle Probanden wiesen einen unauffälligen körperlichen Untersuchungsbefund auf. Die durchgeführten EKGs zeigten alle einen Sinusrhythmus und es waren keine AV-Blocks zu detektieren.

Es wurden insgesamt 20 körperlich gesunde Probanden, die an keiner kardiovaskulären Erkrankung litten und Nichtraucher waren, untersucht. Allen Probanden war es untersagt, 12 Stunden vor der Untersuchung Koffein, z.B. als Bestandteil von Kaffee, Softgetränken, Energie-Getränken oder Schokolade, zu sich zu nehmen. Zusätzlich war die Einnahme von Tein, z.B. im Tee, 12 Stunden vor der Untersuchung untersagt. Diese Substanzen führen zu einer Besetzung der Adenosin-Rezeptoren im Endothel und verhindern somit eine adäquate Wirkung des verabreichten Stressmedikaments. Weiterhin war keiner der eingeschlossenen Probanden zum Untersuchungszeitpunkt unter einer Therapie mit Methylxanthin-haltigen Medikamenten, wie z.B. Theophyllin, welches als Antagonist zu Adenosin wirkt. Die Probanden wurden in zwei Altersgruppen eingeteilt, hierbei war die Grenze das vierzigste Lebensjahr. Dieser cut-off wurde in Anlehnung an die PROCAM-Studie gewählt. In dieser Studie treten Herzinfarkte in statistisch relevanter Zahl im Alter über 40 Jahre auf⁹⁸.

In der ersten Gruppe, deren Probanden jünger als 40 Jahre alt waren, wurden zehn Probanden im Alter von 22 bis 31 Jahren (Durchschnittsalter $25,4 \pm 2,6$ Jahre) untersucht. Sechs der Probanden waren weiblich, vier männlich (Abb. 5). Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) war $21,9 \pm 1,9 \text{ kg/m}^2$, somit war diese Gruppe normalgewichtig, dies wird in der Abb. 6 dargestellt.

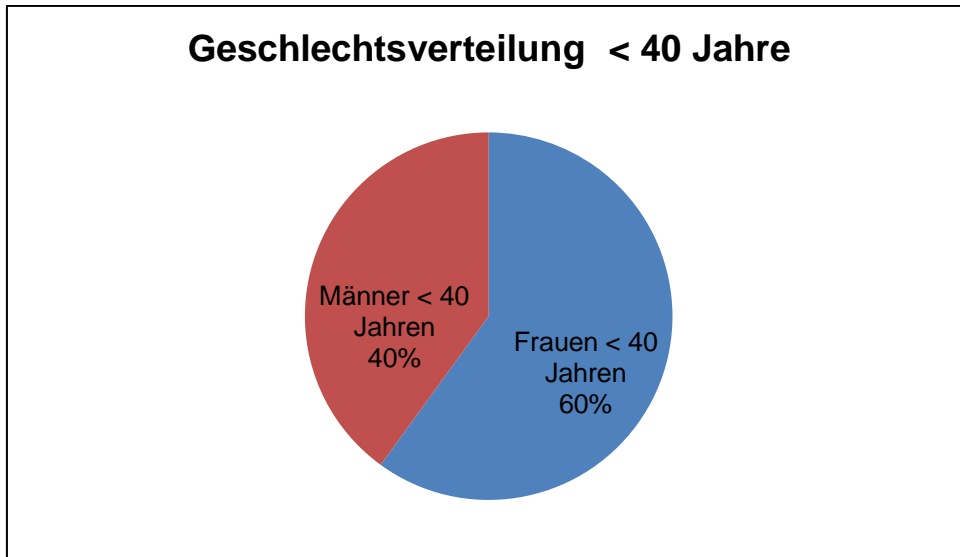


Abb. 5: Geschlechtsverteilung der Probandengruppe < 40 Jahre.

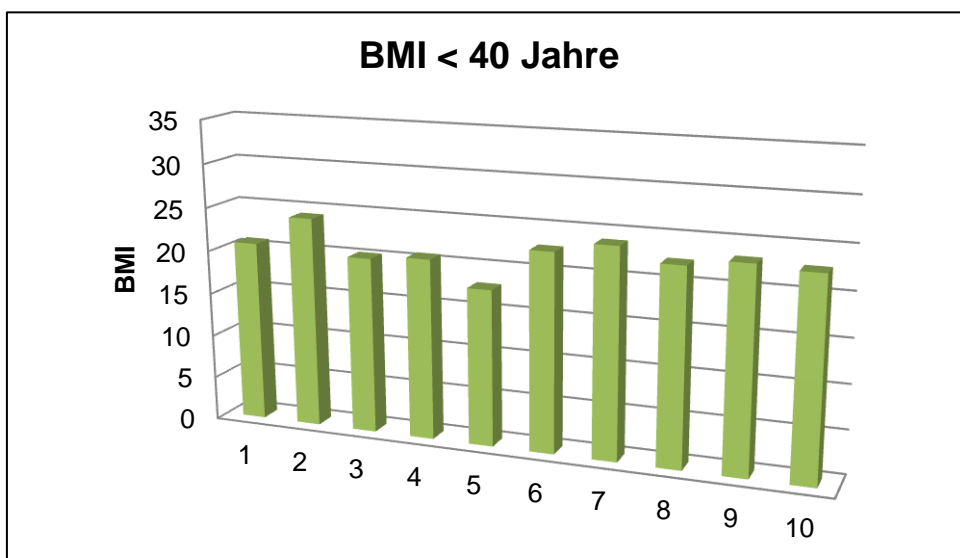


Abb. 6: BMI (in kg/m²) der Probandengruppe < 40 Jahre.

In der zweiten Gruppe, deren Probanden älter als 40 Jahre alt waren, wurden ebenfalls zehn Probanden untersucht. Das Durchschnittsalter betrug hier $50,5 \pm 6,5$ Jahre (40 bis 59 Jahre), hierbei waren zwei Probanden weiblich und acht männlich (Abb. 7). Der Body-Mass-Index (BMI) betrug hier $26,1 \pm 3,4$ kg/m², somit war diese Gruppe formal übergewichtig (Abb.8).

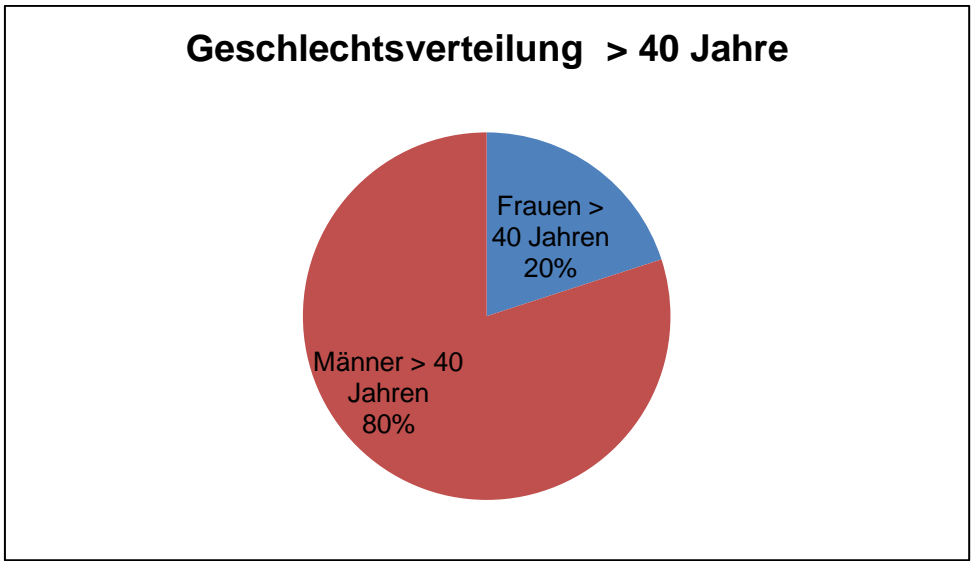


Abb. 7: Geschlechtsverteilung der Probandengruppe > 40 Jahre.

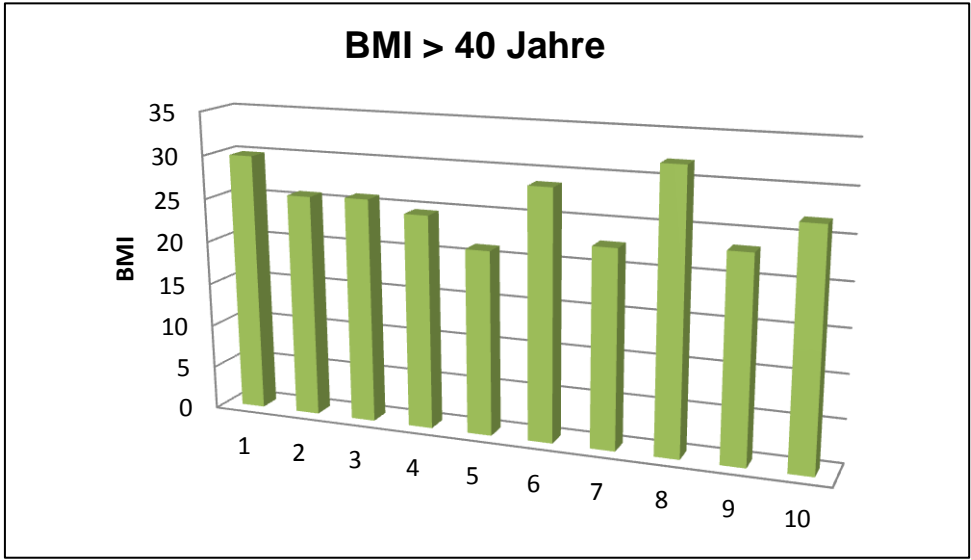


Abb. 8: BMI (in kg/m²) der Probandengruppe > 40 Jahre.

3.2. MRT-Gerät und Versuchsaufbau/Datenakquisition

Alle Untersuchungen wurden an einem klinisch eingesetzten 1,5-T-Ganzkörper-Tomographen (Magnetom Symphony mit Quantumgradientensystem, Siemens Healthcare, Erlangen) unter Verwendung einer 12-Kanal-Körperoberflächenspule durchgeführt. Die Messungen erfolgten in Rückenlage und dabei wurde eine prospektive EKG-Triggerung über drei Brustwandableitungen mittels eines im Scanner integrierten EKG-Geräts durchgeführt. Bei allen Probanden wurde ein Blutdruck - und Sättigungsmonitoring während den Untersuchungen durchgeführt.

3.3. CPT-Untersuchung

Unter kontinuierlicher EKG-Kontrolle wurde bei den Probanden die CPT-Untersuchung durchgeführt. Als Kältereiz wurde die linke Hand vollständig in ein Eiswasserbad getaucht und hier von einem Helfer im Wasserbecken gehalten, so dass die gesamte Handfläche und der Handrücken unter Wasser waren. Der Helfer war notwendig, da in vorherigen Studien beobachtet wurde, dass die Probanden die Hand unbewusst aus dem Eiswasser ziehen. Die Temperatur des Eiswasserbades lag bei ca. 3°C. Die Wasserwanne wurde kranial des Probanden auf dem MRT-Tisch positioniert, so dass die Hand über Kopf im Wasserbad ruhte (Abb. 9).



Abb. 9: Proband mit der linken Hand im Eiswasserbad.

Nach einer Minute im Eiswasserbad wurde die Perfusionsbildgebung gestartet, um sicher zu stellen, dass ein adäquater Kältereiz bestand. Bei allen Probanden war ein entsprechender Anstieg der Herzfrequenz zu beobachten, in der jüngeren Gruppe von $67,1 \pm 11,6$ /min in Ruhe auf $95,2 \pm 20,0$ /min (Tab. 1 u. Abb. 10), in der älteren Gruppe stieg die Herzfrequenz von $64,0 \pm 3,4$ /min in Ruhe auf $79,7 \pm 7,8$ /min im Eiswasser an (Tab. 2 u. Abb.11).

< 40 Jahre	HF Ruhe	HF CPT
Proband J 1	63	110
Proband J 2	65	104
Proband J 3	80	116
Proband J 4	77	130
Proband J 5	73	81
Proband J 6	57	72
Proband J 7	65	80
Proband J 8	59	89
Proband J 9	85	100
Proband J 10	47	70

Tab. 1: HF-Anstieg beim CPT < 40 Jahre.

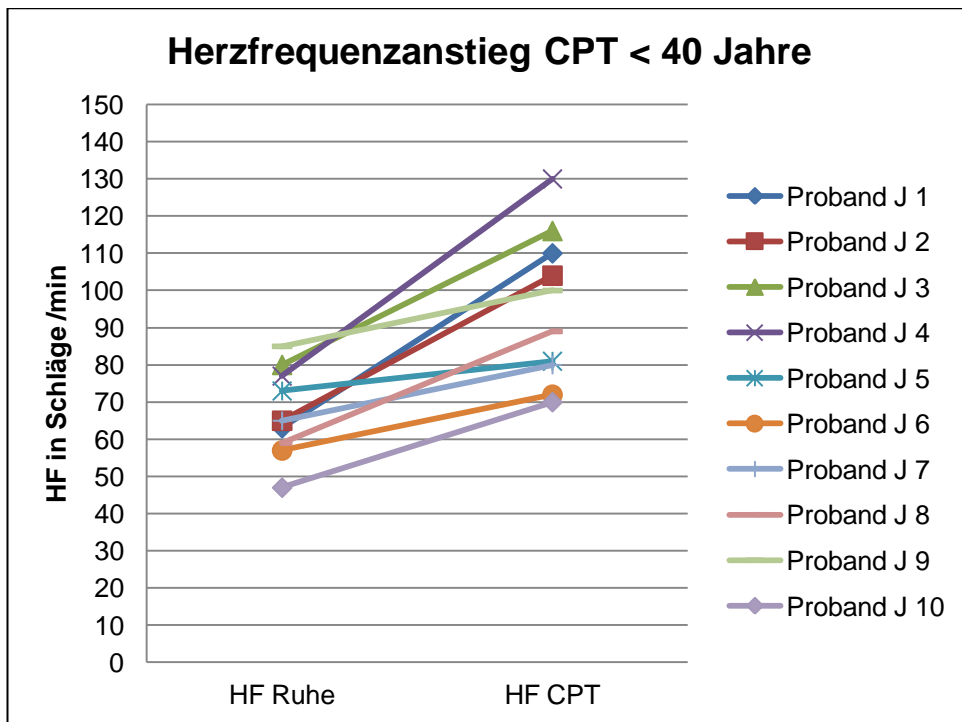


Abb. 10: HF-Anstieg beim CPT < 40 Jahre.

> 40 Jahre	HF Ruhe	HF CPT
Proband A 1	65	73
Proband A 2	65	85
Proband A 3	61	95
Proband A 4	65	80
Proband A 5	68	80
Proband A 6	56	68
Proband A 7	65	74
Proband A 8	66	80
Proband A 9	66	87
Proband A 10	63	75

Tab. 2: HF-Anstieg beim CPT > 40 Jahre.

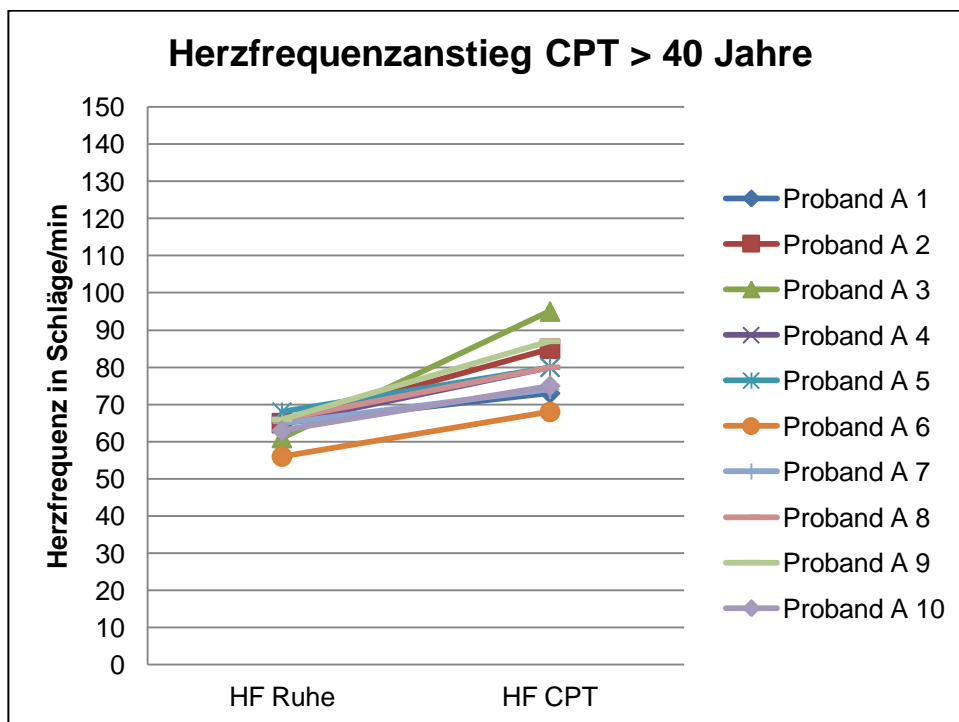


Abb. 11: HF-Anstieg beim CPT > 40 Jahre.

Als Kontrastmittel wurde Gd-BOPTA (MultiHance®, Fa. Bracco Altana, Konstanz, Deutschland) verwendet und ein rechts antecubital-venöser Zugang (20G) für die KM-Gabe benutzt.

Zur Perfusionsbildgebung wurde die Präbolus-Technik eingesetzt^{96, 97, 99}. Hierbei ist es möglich eine hohe Kontrastmitteldosis einzusetzen, um Signalveränderungen im Myokard zu bestimmen. Zuerst wird ein kleiner separater Bolus (1 ml) eingesetzt, um die zur quantitativen Auswertung benötigte Arterielle Input-Funktion (AIF) zu erhalten, ohne zur Sättigung der Signalintensitätskurve der AIF zu führen. In einer zweiten Injektion mit einem KM-Volumen von 4 ml werden die Signalintensitätszeitkurven des linksventrikulären Myokards bestimmt. Wie vorausgegangene Studien zeigen konnten, sind bei der Injektion von größeren Bolusvolumina (wie z.B. 6 und 9 ml) verminderte Myokardperfusionswerte zu beobachten. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass es durch die Injektion von größeren KM-Mengen zu Sättigungseffekten im Myokard kommt⁷⁶. Die Injektionen wurden nacheinander in Atemanhaltephasen in Expiration mit einer Pause zwischen beiden Untersuchungen von unter einer Minute durchgeführt. Jeder KM-Bolus wurde mit einer Flussgeschwindigkeit von 4ml/s, gefolgt von einem 20 ml-Bolus physiologischer Kochsalzlösung (Flussrate ebenfalls 4ml/s) mithilfe eines Doppelkopf-Hochdruckinjektors (Spectris™, Medrad, Volkach, Deutschland) verabreicht.

Nach Beendigung der CPT-Untersuchung wurde die Hand aus dem Eiswasserbad genommen und abgetrocknet. 15 min nach der ersten Untersuchung wurde dasselbe Protokoll ohne Kältereiz in Ruhe nochmals durchgeführt, ohne die Lage des Probanden oder der Spulen zu verändern.

Die verwendete Sequenz war eine schnelle SR Steady-State-Free-Precession- (SSFP) – Sequenz (trueFISP) mit folgenden Parametern:

Repetitionszeit (TR) 2,8 ms; Echozeit (TE) 1,1 ms; Verzögerung zwischen Sättigung und Abtastung der k-Raum-Mitte (Inversionszeit TI) 110ms; Flipwinkel 50°; Auflösung 2,7 mm x 3,3 mm; Schichtdicke 8 mm; Akquisitionszeit pro Bild 192 ms; 40 fortfolgende Bilder wurden für jede Schicht über je 40 Herzschläge aufgezeichnet. Drei Schichten (basal, mittventrikulär und apikal) in einer doppelt gewinkelten Orientierung, die der kurzen Herzachse entspricht, wurden angefertigt.

3.4. Adenosin-Stress-Test Untersuchung

In einer zweiten Untersuchung, mindestens 48 Stunden nach dem ersten Termin, wurde bei den gleichen Probanden die Adenosin-Stress-Perfusionsbildgebung durchgeführt.

Es wurde unter kontinuierlicher EKG - und Blutdruckkontrolle die körpergewichtsadaptierte intravenöse Infusion von Adenosin (Adenoscan®, Sanofi-Synthelabo, Berlin) in üblicher Dosierung von 140µg/kg KG/min über einen links antecubitalen Zugang durchgeführt. Um standardisierte Bedingungen für die Injektion des pharmakologischen Stressmedikaments zu schaffen, wurde die Injektion mittels einer handelsüblichen Infusionspumpe (Braun Medical, Melsungen) ausgeführt. Ein rechts antecubitaler venöser Zugang wurde zur Verabreichung der KM-Boli benutzt. Die Messung des Blutdrucks mittels metallfreier Blutdruckmanschette erfolgte am rechten Oberarm, um eine ungehinderte kontinuierliche Applikation des Stressmedikaments über den linken Arm zu gewährleisten.

Nach dem typischen Herzfrequenzanstieg, bzw. spätestens drei Minuten nach Infusionsbeginn, wurde die Perfusionsbildgebung gestartet. Hierbei wurden analog zur CPT-Untersuchung dieselben Untersuchungsparameter und dasselbe KM-Infusionsprotokoll (Präbolus-Technik) verwendet. Bei allen Probanden konnte der entsprechende Herzfrequenzanstieg beobachtet werden. In der jüngeren Gruppe stieg die Herzfrequenz von $69,0 \pm 12,3$ /min in Ruhe auf $106,2 \pm 18,2$ /min an (Tab.3 u. Abb.12). In der älteren Gruppe kam es ebenfalls zum Anstieg von $69,3 \pm 7,7$ /min in Ruhe auf $90,3 \pm 9,2$ /min (Tab. 4 u. Abb. 13) nach Adenosin-Gabe.

< 40 Jahre	HF Ruhe	HF Adenosin
Proband J 1	61	112
Proband J 2	68	100
Proband J 3	100	136
Proband J 4	70	125
Proband J 5	74	103
Proband J 6	57	80
Proband J 7	69	112
Proband J 8	67	88
Proband J 9	68	120
Proband J 10	56	86

Tab. 3: HF-Anstieg beim Adenosin-Stress-Test < 40 Jahre.

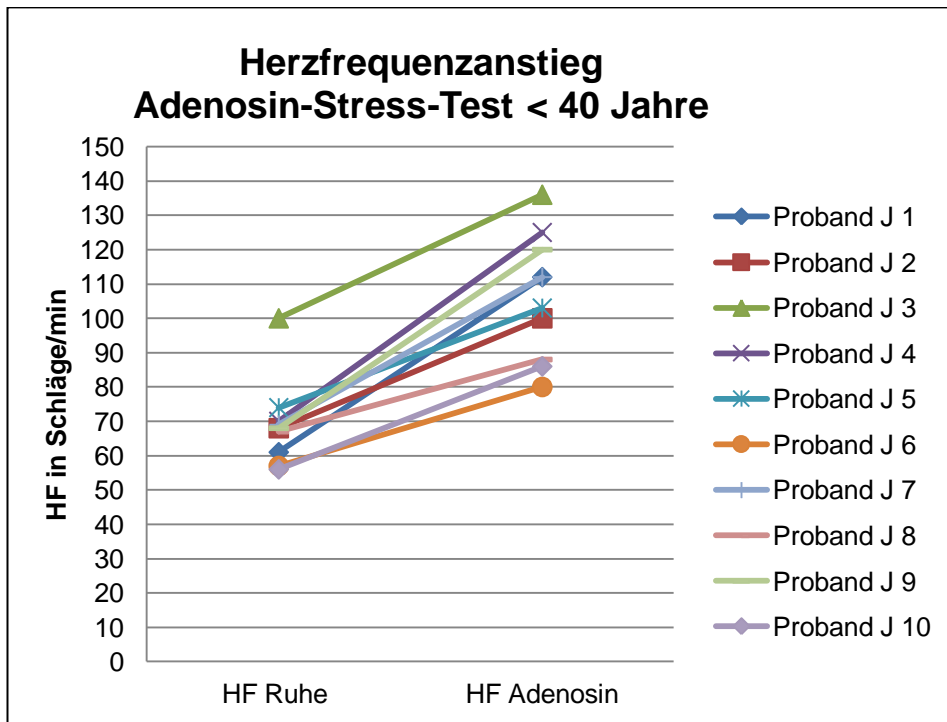


Abb. 12: HF-Anstieg beim Adenosin-Stress-Test < 40 Jahre.

> 40 Jahre	HF Ruhe	HF Adenosin
Proband A 1	62	87
Proband A 2	71	85
Proband A 3	64	82
Proband A 4	66	85
Proband A 5	75	106
Proband A 6	57	80
Proband A 7	71	93
Proband A 8	67	105
Proband A 9	77	85
Proband A 10	83	95

Tab. 4: HF-Anstieg beim Adenosin-Stress-Test > 40 Jahre.

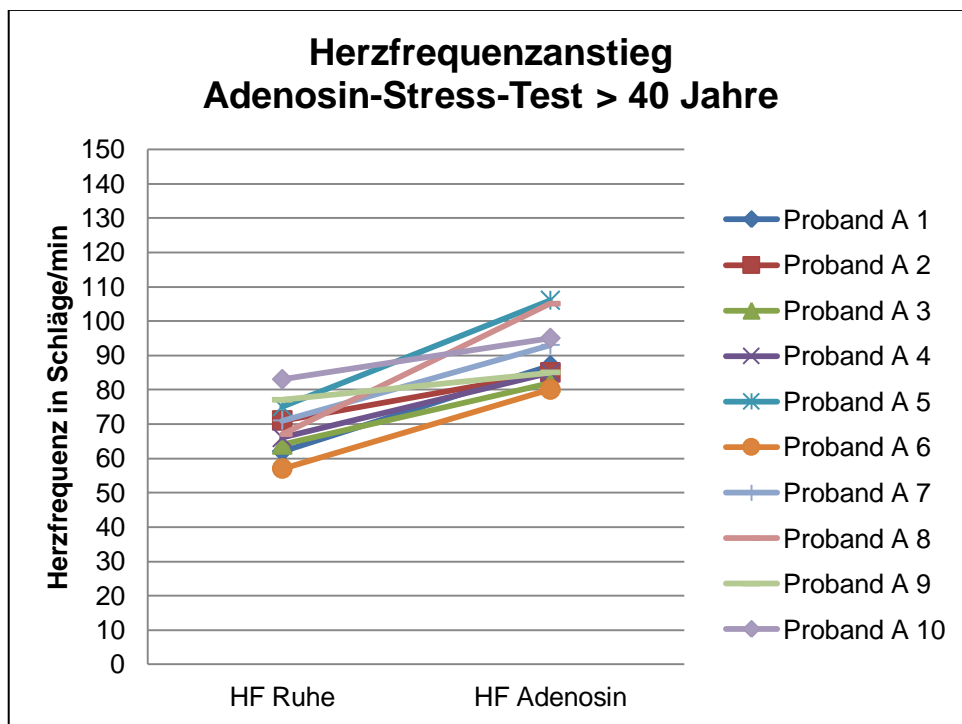


Abb. 13: HF-Anstieg beim Adenosin-Stress-Test > 40 Jahre.

Auch in diesem Untersuchungsgang wurde fünfzehn Minuten nach Beendigung der Stress-Perfusionsuntersuchung das beschriebene Sequenz- und Kontrastmittel-Protokoll (1ml und 4ml Gd-BOPTA, gefolgt von einem 20ml NaCl-Bolus) ohne die Gabe von Adenosin in Ruhe wiederholt.

3.5. Datenauswertung

3.5.1. Perfusionsbestimmungen

Die absolut quantitative Bestimmung der myokardialen Perfusion erfolgte mittels der gewonnenen First-Pass-Perfusionsbilder auf einer Workstation mit SuSE Linux Professional 8.0.

Die Perfusionsbild-Serien wurden mittels einer am Institut entwickelten Software (IDL-basiert) automatisch bewegungskorrigiert, indem man eine minimal veränderte Version des von Adluru¹⁰⁰ vorgestellten Algorithmus verwendete¹⁰¹.

Es wurden die Perfusionswerte von jeweils acht Sektoren auf drei Schichten unter Adenosin-Stress bzw. CPT und in Ruhe für alle Probanden ausgewertet. Die Segmentation erfolgte mittels einer hausintern weiterentwickelten und bereits in mehreren Studien validierten Software¹⁰¹. Ein linksventrikulärer myokardialer Ring wurde hierbei automatisch in acht Sektoren eingeteilt. Ein Referenzsektor wurde an der Insertionsstelle des rechten Ventrikels an der Vorderwand des linken Ventrikels definiert. Die Einteilung der Sektoren erfolgte gegen den Uhrzeigersinn.

Mittels der hausintern entwickelten Software (IDL-gestütztes Computerprogramm „cper2deco“) wurde die rechnerische Umwandlung der erhaltenen Datensätze der acht Sektoren im linksventrikulären Herzmuskel und aus dem Blut in beiden Ventrikeln in Konzentrations-Zeit-Kurven erhalten.

Dazu wurde für alle Signalintensitätszeitkurven eine Korrektur der Partialvolumeneffekte für das Blut in beiden Ventrikeln, die Kontaminationskorrektur, durchgeführt⁸⁸. Die Signalintensitätszeitkurven wurden zu Kurven mit relativer Signaländerung konvertiert. Hierzu wurde das Basis-Signal abgezogen und die Signalintensitätszeitkurve durch das Basissignal dividiert. Als B1-Korrektur der arteriellen Input-Funktion (AIF) wurde der Mittelwert des B1-Korrekturfaktors in den acht Myokardsektoren herangezogen. Es wurde ein „Timing File“ aus den DICOM-Headern der

Perfusionsbilder erstellt, um den Zeitpunkt der Aufnahme jedes Bildes einer Serie definieren zu können.

Zur Erstellung der AIF des 4 ml-Bolus wurde das Programm „create AIF“ eingesetzt. Die AIF wurde aus einer region of interest (ROI) in der Mitte des linken Ventrikels der 1 ml-Serie ermittelt. Dabei wurde darauf geachtet, dass sich keine Myokardanteile in den ROIs befanden. Die AIF für die 4ml-Serie ist die Summe der vier AIFs der 1 ml-Serien, jeweils um die Dauer der Injektion von 1 ml verschoben⁸⁸.

Die relativen Signaländerungskurven wurden mithilfe der AIF unter Bedingungen einer Exponentialfunktion als Residuum entfaltet⁹⁰. Das Residuum stellt die Antwort eines Systems auf die Eingabe (δ -input) dar und somit ist der Wert des ersten Punkts der Residuumsfunktion eine quantitative Messung der Perfusion^{81, 102}.

Diese Perfusionswerte wurden in den acht Sektoren aller drei Schichten ausgewertet. Dann wurden die 24 einzelnen Perfusionswerte aus den drei linksventrikulären Schichten (basal, mittventrikulär und apikal) gemittelt. Mittelwerte und Standardabweichungen werden in der Einheit ml/g/min angegeben.

3.5.2. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software SPSS® Version 14 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). Es wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Test für den Vergleich der Perfusionswerte beim gleichen Probanden, und der nichtparametrische Mann-Whitney U-Test zum Vergleich der beiden Gruppen verwendet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Alle weiteren Daten, sofern sie nicht als Einzelwerte aufgelistet werden, sind als Mittelwerte (MW) mit entsprechender Standardabweichung (SD) angegeben. Die Berechnung dieser Werte, sowie die graphische Darstellung erfolgte mittels der Software Microsoft®Excel 2007.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemein

Bei der Untersuchung der gesunden Probanden in Stress und Ruhe, sowohl bei der Verwendung des CPT als auch des Adenosin-Stress-Test, konnten keine wesentlichen Nebenwirkungen durch das verwendete Kontrastmittel, das Eiswasserbad oder das Stressmedikament (Adenoscan[®]) beobachtet werden.

Beim Adenosin-Stress-Test traten während der Infusion z.B. ein Ziehen entlang der zervikalen Gefäßnervenstraße (GNS) oder ein thorakales Druckgefühl auf, welches das Luftanhalten für den Zeitraum der Datenakquisition erschwerte.

Allen Probanden war es durch das Mitwirken des Helfers, der die Hand im Über-Kopf-Eiswasserbad unter der Wasseroberfläche hielt, möglich, die Hand für die gesamte Untersuchungszeit zur Datenakquisition im Eisbad zu halten. Keiner der Probanden musste aufgrund von Kälteschmerz vorzeitig die Untersuchung beenden. Bei keinem der Probanden war ein als Kontraindikation anzusehendes Raynaud-Syndrom bekannt. Während des CPT waren keine Limitationen für das Luftanhalten, wie z.B. der thorakale Druck beim Adenosin-Stress-Test zu beobachten.

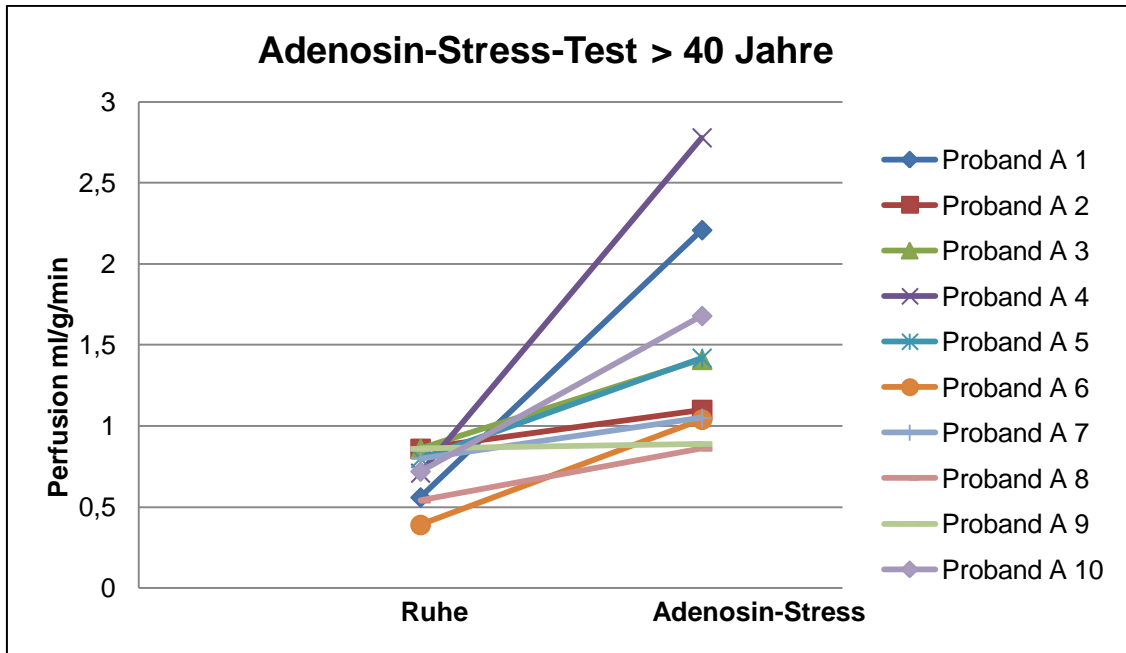


Abb. 14: Anstieg der Perfusionswerte beim Adenosin-Stress-Test in der Gruppe > 40 Jahre.

Beim CPT in der älteren Gruppe zeigte sich ein Perfusionsanstieg von in Ruhe $0,81 \pm 0,16$ ml/g/min auf $1,44 \pm 0,38$ ml/g/min (Abb.15)

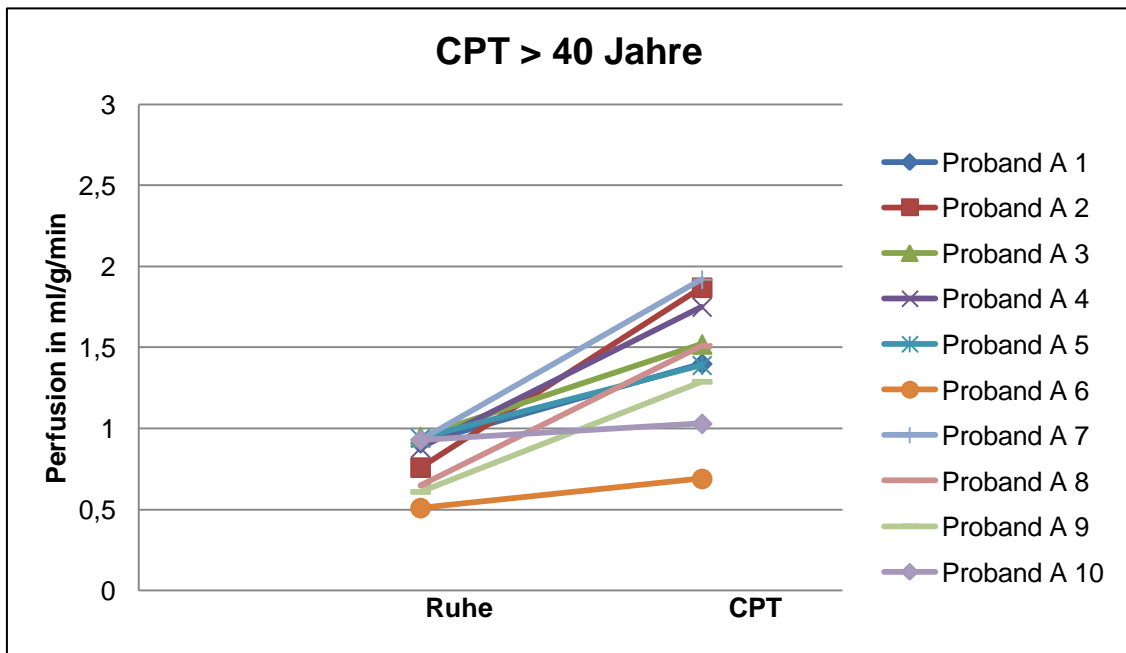


Abb. 15: Anstieg der Perfusionswerte beim CPT in der Gruppe > 40 Jahre.

Im jungen Probandenkollektiv stieg der Myokard-Perfusionswert von $0,76 \pm 0,16$ ml/g/min in Ruhe auf $1,92 \pm 0,58$ ml/g/min beim Adenosin-Stress-Test (Abb.16).

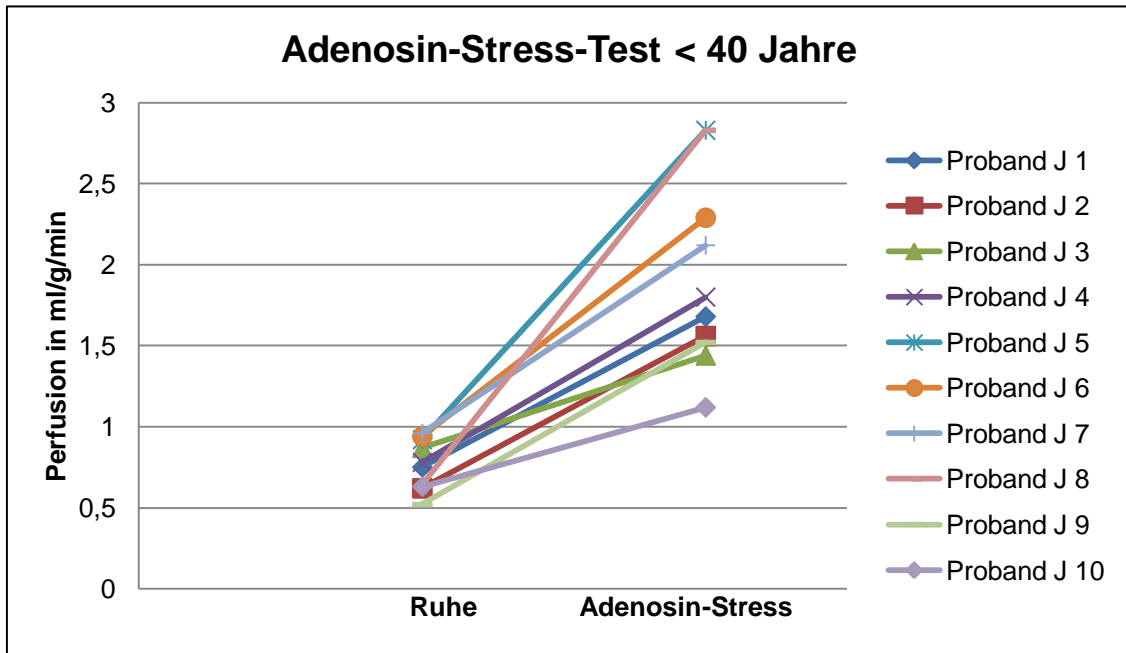


Abb. 16: Anstieg der Perfusionswerte beim Adenosin-Stress-Test in der Gruppe < 40 Jahre.

In der Gruppe unter 40 Jahre war der Perfusionswert in Ruhe $0,77 \pm 0,13$ ml/g/min und stieg beim CPT auf $1,33 \pm 0,45$ ml/g/min an (Abb.17).

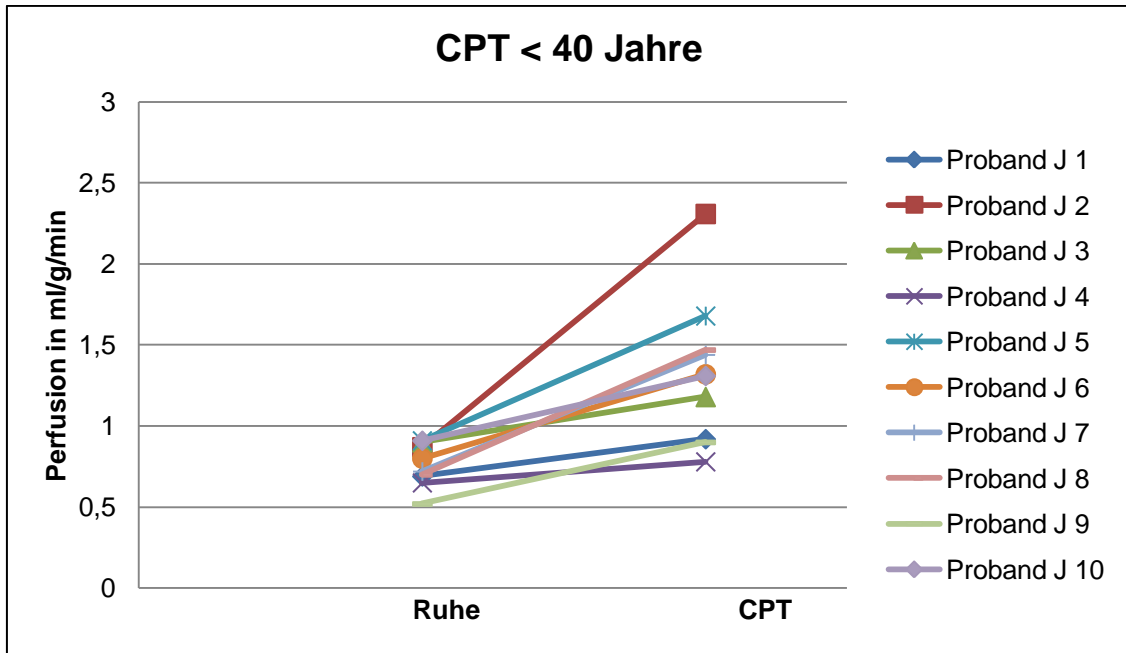


Abb.17: Anstieg der Perfusionswerte beim CPT in der Gruppe < 40 Jahre.

Die Abbildungen 14-17 zeigen, dass bei jedem untersuchten Probanden ein Anstieg der Perfusionswerte beim Adenosin-Stress-Test und beim CPT zu beobachten ist. In den jeweiligen Gruppen wurde mittels des Wilcoxon-Tests für gepaarte nicht parametrische Tests untersucht, ob ein signifikanter Anstieg der Perfusionswerte bei den Stresstests (sei es beim Einsatz von Adenosin als Stressor oder beim CPT) im Vergleich zu den Perfusionswerten bei Ruhe zu beobachten ist. Die Perfusionserhöhung ist in beiden Probandengruppen statistisch signifikant ($p = 0,001 - 0,005$). Die Ruhewerte in der älteren Probandengruppe beim Adenosin-Stress-Test und beim CPT unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,074$). Auch der Vergleich der Ruheperfusion der beiden Untersuchungsgänge im jüngeren Kollektiv zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,959$).

Vergleicht man die Stressperfusionswerte (Adenosin-Stress-Perfusionswerte und CPT-Perfusionswerte) im Kollektiv über 40 Jahre, so erhält man keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,959$). In der jungen Gruppe ist mit $p = 0,028$ eine statistisch signifikant höhere Perfusion beim Adenosin-Stress-Test ($1,92 \pm 0,58$ ml/g/min) als beim CPT ($1,33 \pm 0,45$ ml/g/min) zu beobachten.

> 40 Jahre	Ruhe (Adenosin)	Adenosin-Stress	Ruhe (CPT)	CPT
Proband A 1	0,56	2,21	1,27	0,91
Proband A 2	0,86	1,10	0,76	1,87
Proband A 3	0,86	1,41	0,95	1,52
Proband A 4	0,71	2,78	0,88	1,75
Proband A 5	0,80	1,42	0,94	1,39
Proband A 6	0,39	1,04	0,51	0,69
Proband A 7	0,79	1,05	0,93	1,92
Proband A 8	0,54	0,86	0,65	1,51
Proband A 9	0,86	0,89	0,61	1,29
Proband A 10	0,72	1,68	0,93	1,03

Tab. 6: Absolute Perfusionswerte (in ml/g/min) der Probandengruppe > 40 Jahre .

> 40 Jahre	Ruhe (Adenosin)	Adenosin	Ruhe (CPT)	CPT
Mittelwert	0,71	1,44	0,81	1,44
Standardabweichung	0,16	0,62	0,16	0,38

Tab. 7: Mittelwerte (in ml/g/min) und die Standardabweichung in der Gruppe > 40 Jahre.

Tabelle 6 stellt die absoluten mittleren Perfusionswerte der Freiwilligen über 40 Jahre dar. Tabelle 7 zeigt die Mittelwerte und die Standardabweichungen in der gesamten Probandengruppe > 40 Jahre.

< 40 Jahre	Ruhe (Adenosin)	Adenosin-Stress	Ruhe (CPT)	CPT
Proband J1	0,75	1,68	0,69	0,92
Proband J 2	0,62	1,56	0,87	2,31
Proband J 3	0,87	1,44	0,90	1,18
Proband J 4	0,78	1,80	0,65	0,78
Proband J 5	0,90	2,83	0,91	1,68
Proband J 6	0,94	2,29	0,80	1,32
Proband J 7	0,96	2,17	0,72	1,44
Proband J 8	0,64	2,83	0,70	1,47
Proband J 9	0,52	1,52	0,52	0,90
Proband J 10	0,63	1,12	0,91	1,31

Tab. 8: Absolute Perfusionswerte (in ml/g/min) der Probandengruppe < 40 Jahre.

< 40 Jahre	Ruhe (Adenosin)	Adenosin	Ruhe (CPT)	CPT
Mittelwert	0,76	1,92	0,77	1,33
Standardabweichung	0,16	0,58	0,13	0,45

Tab. 9: Mittelwerte (in ml/g/min) und Standardabweichung in der Gruppe < 40 Jahre.

In Tabelle 8 werden die Mittelwerte der absoluten Perfusionswerte aus allen First Pass Untersuchungen jedes einzelnen Probanden unter 40 Jahre aufgelistet. Tabelle 9 stellt die Mittelwerte und die Standardabweichung für die gesamte Probandengruppe < 40 Jahre dar.

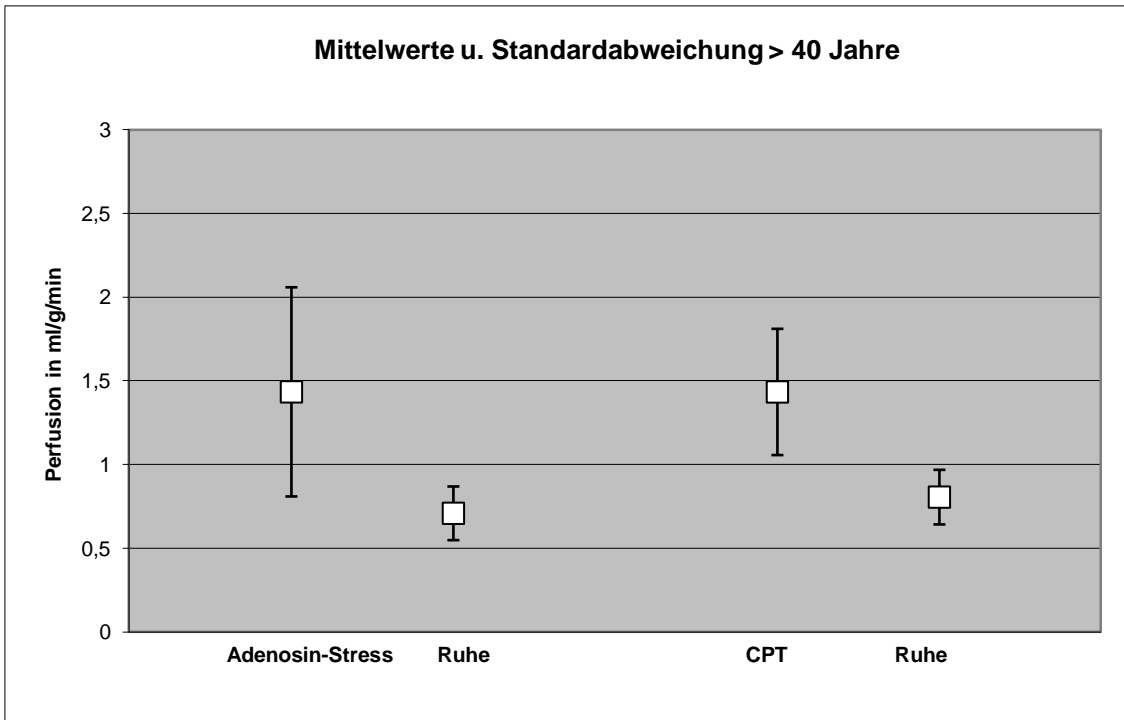


Abb. 18: Mittelwerte und Standardabweichung in der Gruppe > 40 Jahre.

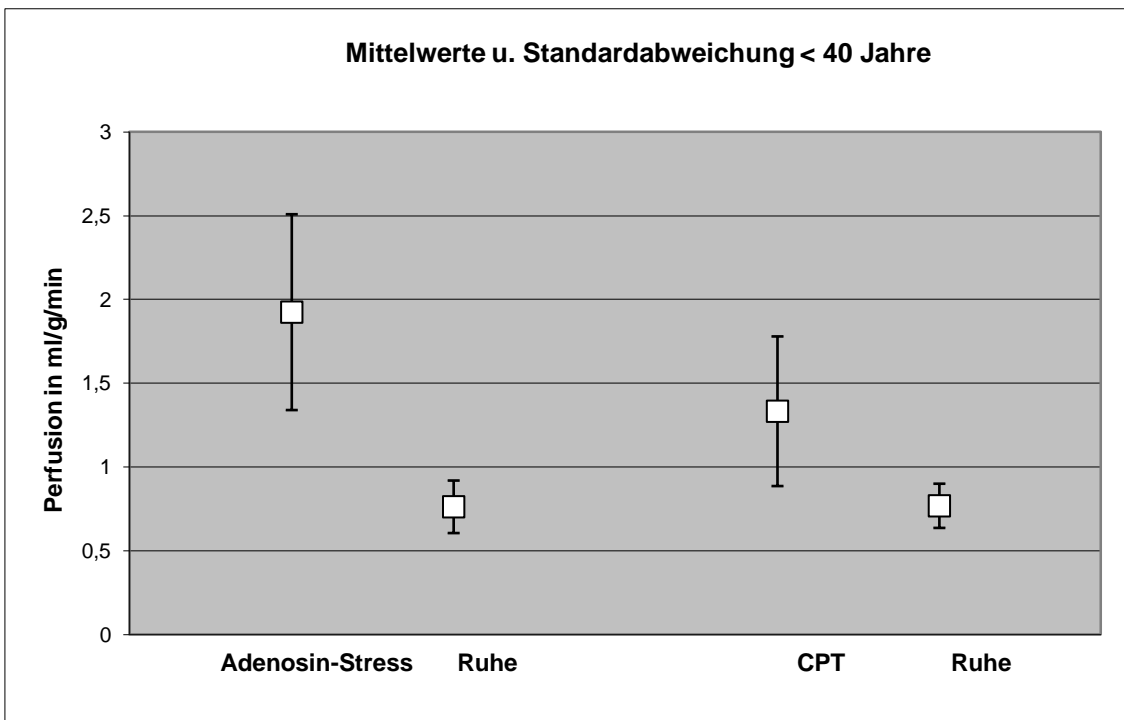


Abb. 19: Mittelwerte und Standardabweichung in der Gruppe < 40 Jahre.

In den Abbildungen 18 und 19 werden die Mittelwerte der Myokardperfusionswerte mit ihrer jeweiligen Standardabweichung abgebildet. Die Standardabweichungen der Ruhewerte sind in beiden Kollektiven sehr klein. Altersunabhängig sind die Standardabweichungen der Stresswerte sowohl für den Adenosin-Stress-Test als auch für den CPT in beiden Gruppen größer.

4.2. Altersspezifischer Vergleich

Mit $p = 0,450$ zeigt sich im Vergleich der Ruheperfusionswerte des Adenosin-Stress-Test-Untersuchungsteil der jungen mit der älteren Probandengruppe unter Verwendung des Mann-Whitney U-Test kein statistisch signifikanter Unterschied. Ebenso ist auch bei der Gegenüberstellung der Ruheperfusionswerte beim CPT kein signifikanter Altersunterschied zu detektieren ($p = 0,326$). Bei der Gegenüberstellung der CPT-Perfusionswerte der beiden Probandenkollektive zeigt sich mit $p = 0,364$ kein statistisch signifikanter Unterschied (s. Abb. 20).

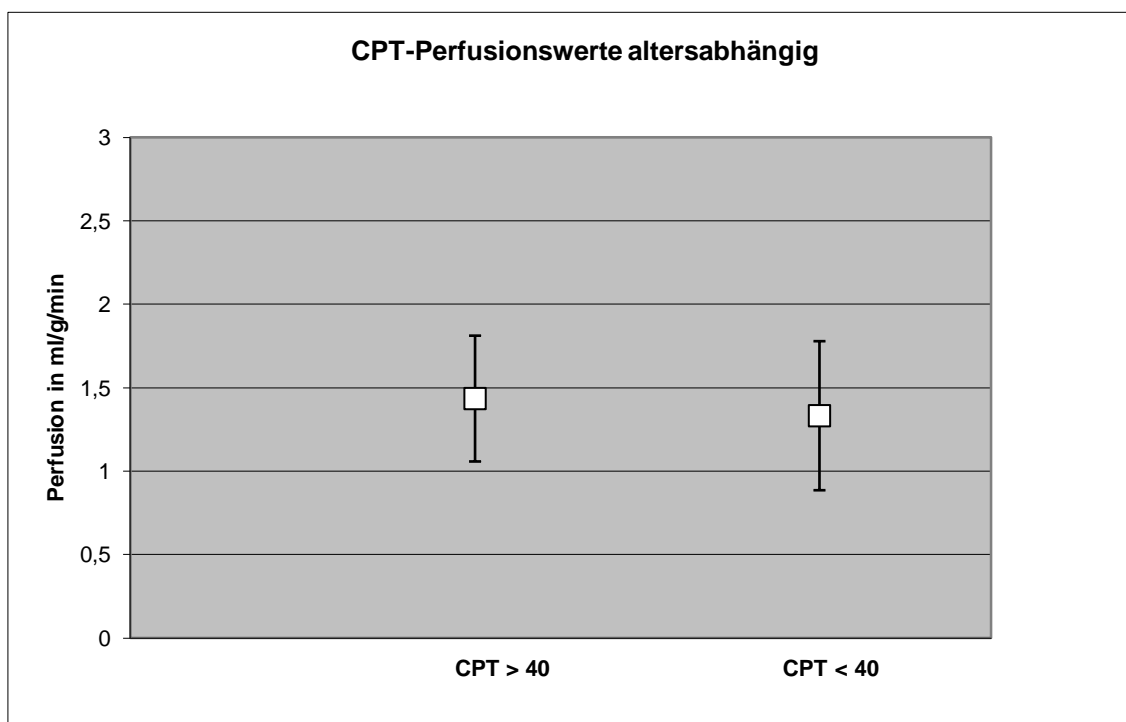


Abb. 20: Altersabhängiger Vergleich der CPT-Perfusionswerte.

Vergleicht man nun die Adenosin–Stress-Test-Perfusionswerte der jungen mit der älteren Gruppe, so zeigt sich, dass im jungen Kollektiv statistisch signifikant stärker auf das Adenosin reagiert wird ($p = 0,034$). Dies wird in Abb. 21 dargestellt.

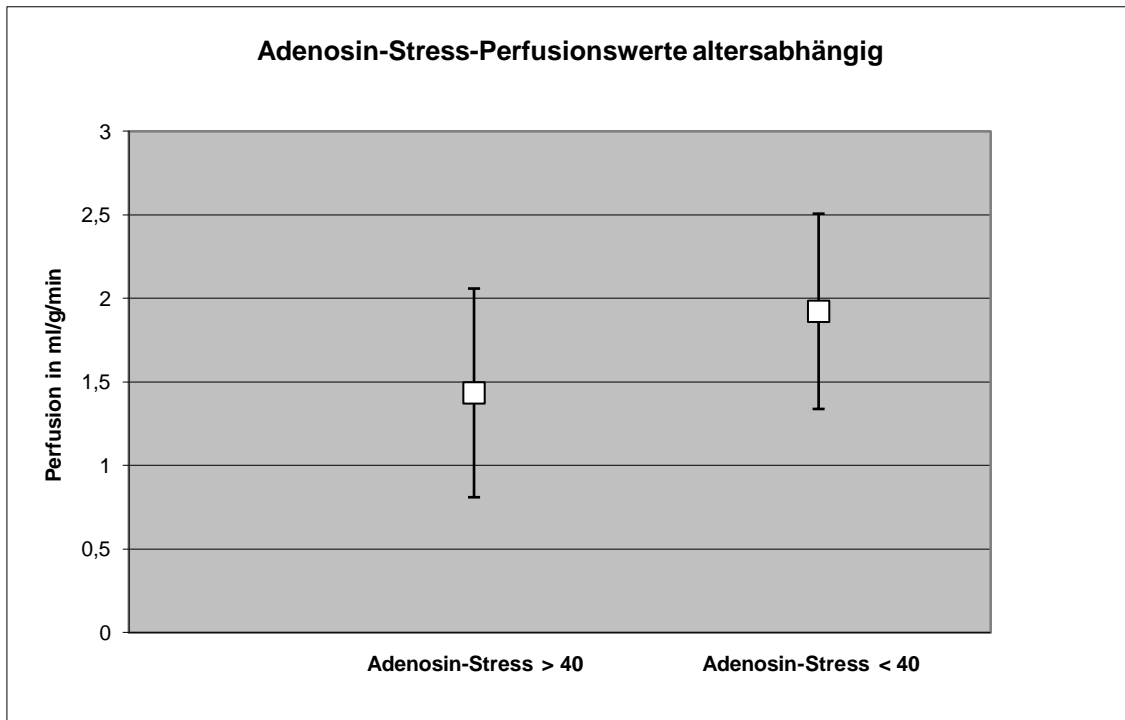


Abb. 21: Altersabhängiger Vergleich der Adenosin-Stress-Test-Perfusionswerte.

4.3. Geschlechtsspezifischer Vergleich

Teilt man die Probanden nach Geschlecht altersunabhängig ein und vergleicht die Adenosin-Stress-Test-Perfusionswerte der teilnehmenden acht Frauen mit denen der 12 teilnehmenden Männer, so weisen die Frauen gemittelt ($1,95 \pm 0,70$ ml/g/min) einen höheren Perfusionswert auf als die Männer ($1,50 \pm 0,55$ ml/g/min), dies ist mit $p = 0,105$ kein statistisch signifikanter Unterschied (s. Abb. 22).

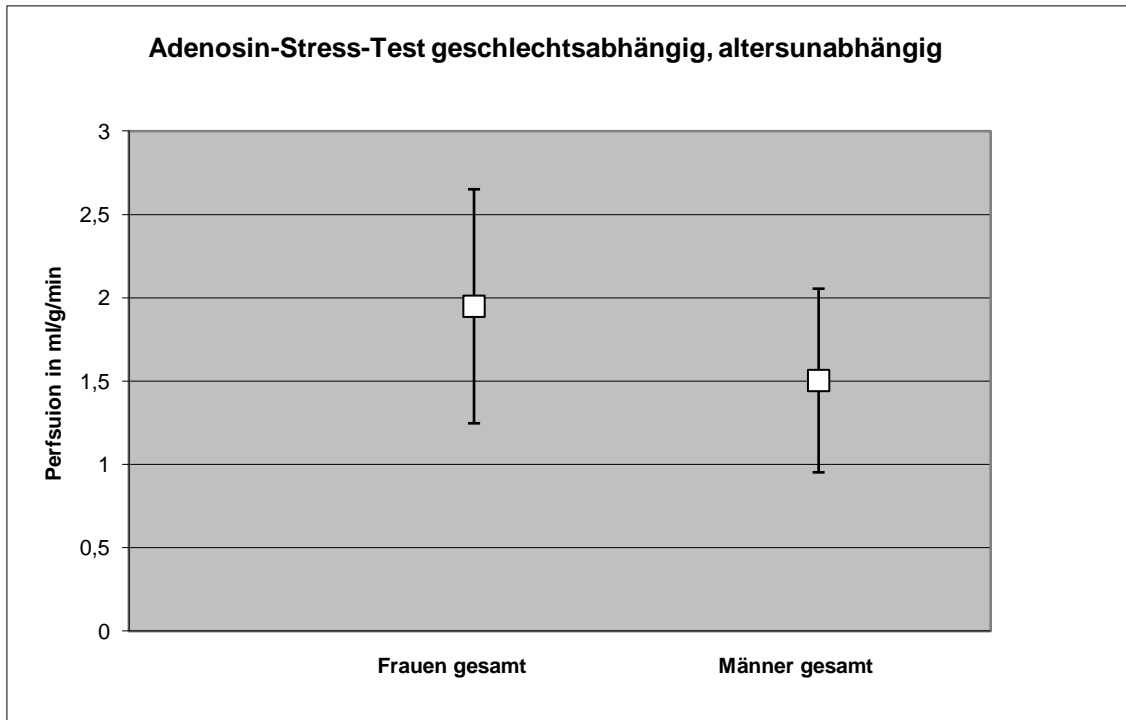


Abb. 22: Geschlechtsabhängiger, altersunabhängiger Vergleich der Adenosin-Stress-Test-Perfusionswerte.

Im altersunabhängigen Geschlechtervergleich der CPT-Durchblutungswerte zeigt sich mit $p = 0,054$ ebenfalls kein signifikanter Unterschied, wobei auch hier die Perfusionswerte der Frauen im Mittel ($1,60 \pm 0,46$ ml/g/min) höher sind als die der Männer ($1,24 \pm 0,30$ ml/g/min). Dies wird in Abb. 23 dargestellt.

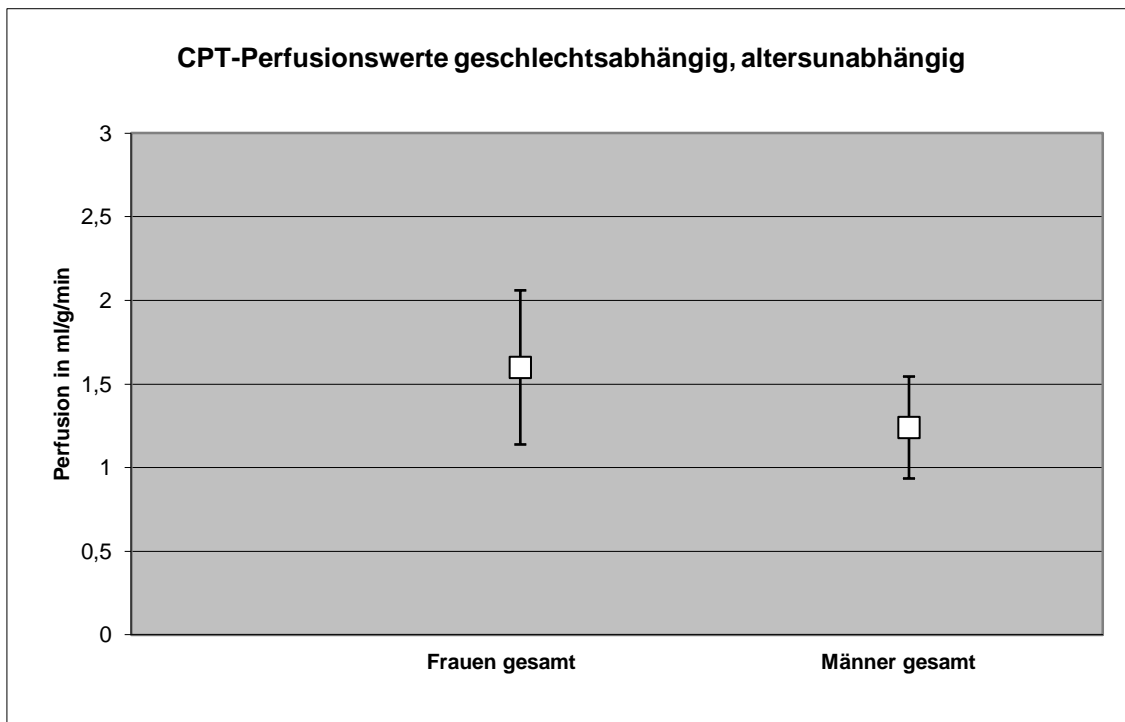


Abb. 23: Geschlechtsabhängiger, altersunabhängiger Vergleich der CPT-Perfusionswerte.

Auch bei der Gegenüberstellung der Ruhewerte beim Adenosin-Stress-Test ($p = 0,82$) und beim CPT ($p = 0,817$) ist ein signifikanter Altersunterschied nicht nachweisbar.

Untersucht man geschlechtsspezifisch die Adenosin-Stress-Test-Perfusionswerte für Frauen und Männer in der jungen Probandengruppe, so zeigt sich hier ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,019$); die Frauen in der jungen Gruppe reagieren auf Adenosin mit höheren Perfusionswerten ($2,25 \pm 0,52$ ml/g/min) als die jungen Männer ($1,44 \pm 0,23$ ml/g/min). Dies wird graphisch in Abb. 24 dargestellt.

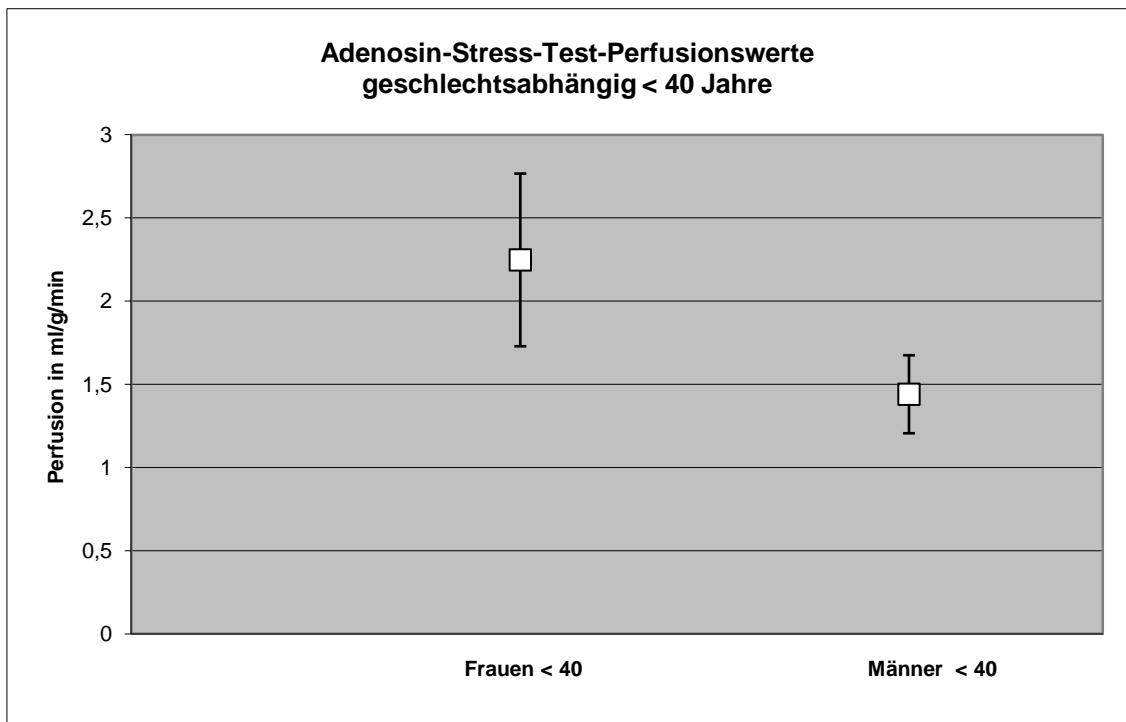


Abb. 24: Geschlechtsabhängiger Vergleich der Adenosin-Stress-Test-Perfusionswerte in der Gruppe < 40 Jahre.

Vergleicht man nun in der jungen Gruppe die CPT-Perfusionswerte der Frauen ($1,50 \pm 0,50$ ml/g/min) mit den Perfusionswerten der Männer dieser Gruppe ($1,08 \pm 0,20$ ml/g/min), so weisen die Frauen auch hier höhere Werte auf, dieser Unterschied ist mit $p = 0,088$ statistisch nicht signifikant (s. Abb. 25).

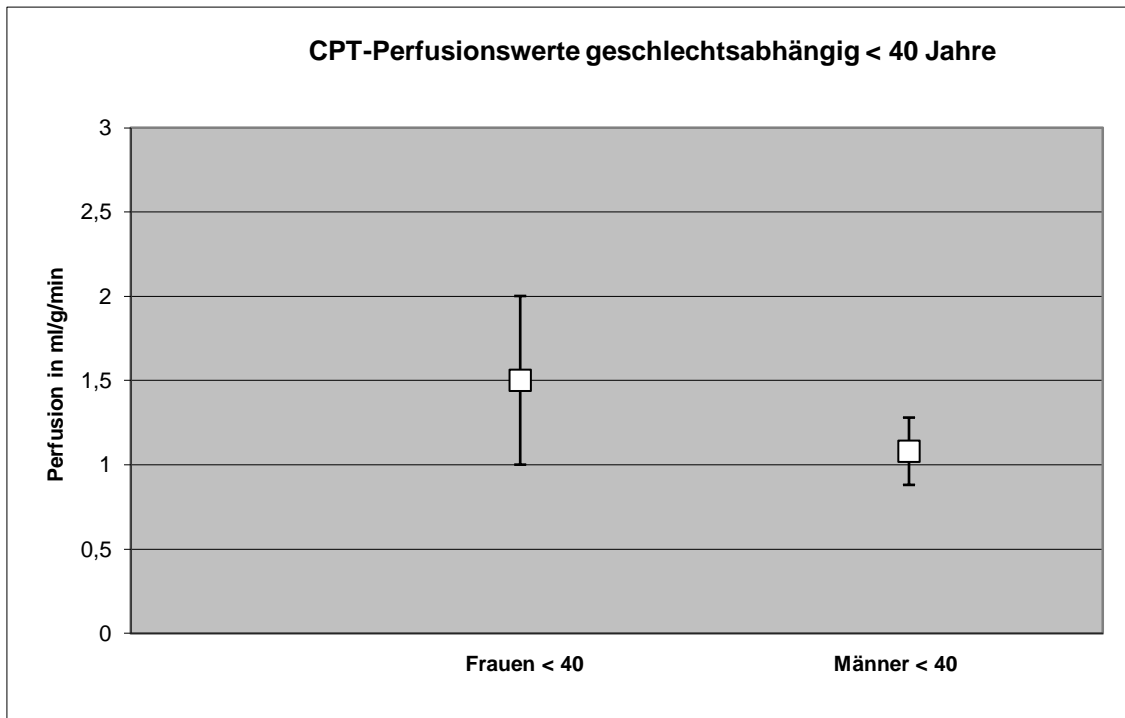


Abb. 25: Geschlechtsabhängiger Vergleich der CPT-Perfusionswerte in der Gruppe < 40 Jahre.

Stellt man die Ruheperfusionswerte für den Adenosin-Test geschlechtsabhängig in der jungen Gruppe gegenüber, so erhält man mit $p = 0,201$ keinen statistisch signifikanten Unterschied, und auch beim geschlechtsspezifischen Vergleich der Ruheperfusionswerte beim CPT in dieser Gruppe ergibt sich mit $p = 1$ kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der alten Gruppe ist ein geschlechtsspezifischer Vergleich der Adenosin-Stress-Test-Perfusionswerte und der CPT-Werte, bei zu kleiner Anzahl der weiblichen Probanden ($n=2$) im Vergleich zur den männlichen Teilnehmern ($n=8$), statistisch nicht aussagekräftig und wurde deshalb nicht durchgeführt.

4.4. Gewichtsspezifischer Vergleich

Vergleicht man die Gruppen für den Adenosin-Stress-Test unter Beachtung ihres Körpergewichtes, bzw. ihres BMI, altersunabhängig, indem man eine Gruppe mit einem BMI $< 25\text{kg/m}^2$ als normalgewichtig (14 Probanden) und eine Gruppe mit einem BMI $> 25\text{kg/m}^2$ als übergewichtig (6 Probanden) definiert, so

zeigt sich mit $p = 0,869$ kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch beim altersunabhängigen Vergleich der CPT-Werte dieser beiden Gewichtsgruppen zeigt sich mit $p = 0,741$ kein statistisch signifikanter Unterschied.

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Ergebnisse

In allen Tests dieser Studie konnte eine signifikante Myokard-Perfusionserhöhung, sowohl beim Adenosin-Stress-Test, als auch beim CPT für jeden einzelnen Probanden im Vergleich zur jeweiligen Ruheperfusion nachgewiesen werden.

Die in dieser Studie erhaltenen Perfusionswerte für den Adenosin Stress-Test, ($1,4 \pm 0,6$ ml/g/min und $1,9 \pm 0,6$ ml/g/min) stimmen mit den Werten aus anderen MRT-Studien, die von $1,38 \pm 0,68$ ml/g/min bis $1,78 \pm 0,53$ ml/g/min reichen^{76, 81, 103}, gut überein. In einer Übersichtsarbeit von Pack und DiBella¹⁰⁴ von 2010 zeigten sich beim Vergleich verschiedener verwendeter Auswertalgorithmen keine signifikanten Unterschiede der Perfusionswerte nach Adenosingabe beim Auswerten des First-Pass. Die tabellarisch in dieser Arbeit aufgeführten Adenosin-Stress-Test-Perfusionswerte entsprechen den Werten in der aktuellen Arbeit.

In einer früheren Arbeit von Ritter et al.²⁶ konnte bereits der CP-Test für den Einsatz im MRT etabliert werden. Hier wurde an jungen Probanden (mittleres Alter 24 ± 2 Jahre) eine Perfusionsuntersuchung mit Ruhewertbestimmungen und den CPT-Wertbestimmungen durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Perfusionswerte von $0,61 \pm 0,22$ ml/g/min in Ruhe auf $1,16 \pm 0,44$ ml/g/min für den CPT. Diese Werte waren mit Werten aus früheren PET-Studien vergleichbar (Ruhe: $0,64 \pm 0,12$ ml/g/min; CPT: $0,87 \pm 0,15$ ml/g/min²⁰). Diese Werte für die CPT-Perfusion wurden mit früheren Studien unserer Arbeitsgruppe verglichen, bei denen die Perfusion unter Adenosin-Stress im MRT getestet wurde^{76, 103}. Hier war der mittlere Perfusionswert für den Adenosin-Stress-Test $1,78 \pm 0,53$ ml/g/min und somit waren die Werte des CPT deutlich niedriger. Die Perfusionswerte beim CPT ($1,44 \pm 0,38$ ml/g/min und $1,33 \pm 0,45$ ml/g/min) in dieser Arbeit sind höher als in vergangenen PET-Studien^{20, 105}, stimmen gut mit Werten aus anderen MR-CPT-Perfusionsstudien unserer Forschungsgruppe überein²⁶. Die geringen Unterschiede sind durch

ein unterschiedliches Probandenkollektiv und durch den automatisierten Auswertalgorithmus zu erklären.

Auch die jeweiligen Ruheperfusionswerte aus den beiden Untersuchungsteilen mit Ruheperfusionswerten von $0,71 \pm 0,16$ ml/g/min bis $0,81 \pm 0,16$ ml/g/min entsprechen den Werten aus früheren MRT- und PET-Arbeiten^{81, 97, 104}.

In der Gruppe > 40 Jahre ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Reaktion auf das Eiswasserbad und auf die Verabreichung des Stresspharmakons zu beobachten, wohingegen die jüngeren Probanden eine signifikant höhere Perfusion des Herzmuskels als Reaktion auf die Adenosin-Gabe aufweisen als beim CPT.

Da in den Gruppen jeweils die Geschlechterverteilung unterschiedlich ist, wird ein geschlechtsabhängiger Vergleich der Stress-Perfusionswerte durchgeführt. Hier zeigt sich beim altersunabhängigen Vergleich der Perfusionswerte bei Stimulation mit Adenosin kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,105$) und auch beim Geschlechtervergleich der CPT-Werte altersunabhängig, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,054$). In beiden Tests reagieren die Frauen im Mittel höher als die Männer auf den jeweiligen Stressor, statistisch jedoch nicht signifikant. Prior et al.²⁰ stellten 2007 in einer PET-Studie ebenfalls keinen statistisch signifikanten Geschlechterunterschied beim CPT oder beim Stresstest mittels Pharmakon-Einsatz fest, wobei auch hier die Frauen korrespondierend zur vorliegenden Arbeit altersunabhängig im Mittel höhere Perfusionswerte beim CPT und beim Adenosin-Stress-Test aufwiesen als die männlichen Studienteilnehmer. Eine Altersabhängigkeit konnte von Prior et al. in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Auch Schindler et al.²⁴ fanden keinen Geschlechts- oder Altersunterschied beim CPT im PET.

In einer PET-Studie von Duvernoy et al.¹⁰⁶ von 1999 wurde eine geschlechtsspezifisch höhere Perfusion für die Adenosin-Stress-Test-Perfusionswerte der Frauen nachgewiesen. Hierbei handelte es sich um Frauen mit koronaren Risikofaktoren mit einem mittleren Alter von 53 ± 4 Jahre. Diese

Frauen zeigten im Vergleich zu einer gleich großen Männerkohorte (n = 15) signifikant höhere Adenosin-Stress-Test-Perfusionswerte als die Männer. Zurückgeführt wurde dies auf eine höhere HDL- und niedrigere LDL-Cholesterin-Plasmakonzentration. Insbesondere bei prämenopausalen Frauen ist das HDL-Cholesterin als gefäßprotektiver Faktor anzusehen. Hierdurch ist möglicherweise auch der signifikant höhere Wert für die Adenosin-Stress-Test-Perfusion der jungen weiblichen Studienteilnehmer im Vergleich zu den jungen Männern zu erklären (p = 0,019). Der HDL- und LDL-Cholesterin-Wert wurde in dieser Studie nicht bestimmt.

Durch die höhere Anzahl an weiblichen Studienteilnehmern (n = 6) in der jungen Gruppe im Vergleich zu der Anzahl an Frauen in der Gruppe über 40 Jahre (n = 2) ist der höhere Adenosin-Stress-Test-Perfusionswert für die gesamte junge Gruppe im Vergleich zur alten Gruppe möglicherweise zu erklären.

Im Gegensatz zu den o.g. Studien von Prior et al.²⁰ und Schindler et al.²⁴ konnten Egashira et al.¹⁰⁷ zeigen, dass es zur Reduktion der endothelvermittelten Vasodilatation in den Koronarien mit zunehmendem Lebensalter kommt. Dies wurde in dieser Studie mittels direkter Injektion von Acetylcholin in die Koronararterie erreicht und als Vergleich das direkt vasodilatatorisch wirkende Papaverin verabreicht und der myokardiale Blutfluss anhand von dopplersonographischen intrakoronaren Flussgeschwindigkeitsmessungen abgeschätzt. Senneff et al.¹⁰⁸ konnten in einer PET-Studie demonstrieren, dass es einen signifikanten Altersunterschied der myokardialen Perfusionswerte nach Verabreichung von Dipyridamol gibt. Hierbei kam es zu einer Reduktion der myokardialen Perfusion mit zunehmendem Alter.

Beim CPT dagegen ist in dieser Arbeit ein altersabhängiger Unterschied nicht abzugrenzen. Dies entspricht einer Studie von Uren et al.¹⁰⁹, die in einer PET-Studie zeigten, dass es erst ab einem Alter von 70 Jahren eine zunehmende Reduktion der stressvermittelten koronaren Vasodilatation und somit der myokardialen Perfusion zu beobachten ist. Damit ist die untersuchte Gruppe über 40 Jahre mit einem mittleren Alter von $50,5 \pm 6,5$ Jahren zu jung.

Zur Klärung der Altersabhängigkeit sind weiterführende Studien mit größeren Probandenkollektiven alters- und geschlechtskorreliert durchzuführen. Insbesondere sollte eine große Gruppe junger Frauen unter 40 Jahren einer reinen Männergruppe unter 40 Jahren und die gleiche Konstellation im Alter über 40 Jahre verglichen werden. Ein weiteres interessantes Untersuchungskollektiv stellt die kleine, schwer zu rekrutierende Gruppe Herzgesunder über 70 Jahre dar.

Was im Vorfeld noch an Unterschieden der beiden Gruppen neben dem Alter auffiel, ist der unterschiedliche Durchschnitts-BMI. In der älteren Gruppe besteht ein Übergewicht mit einem gemittelten BMI von $26,1 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$, in der jungen Gruppe dagegen Normalgewicht. Vergleicht man die Perfusionswerte für Adenosin gewichtsabhängig, alters- und geschlechtsunabhängig, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Der Grund für die niedrigeren Adenosin-Stress-Test-Perfusionswerte der älteren Gruppe im Vergleich zu denen der jungen Gruppe, scheint nicht das Übergewicht des Kollektivs über 40 Jahre zu erklären.

Zwischen den Perfusionswerten des CPT in der jungen und alten Gruppe ist kein signifikanter Unterschied erkennbar und das, obwohl die alte Gruppe per definitionem übergewichtig ist. Eine Studie von Schindler et al. 2006¹¹⁰ zeigte eine signifikant verminderte CPT-Perfusion der Adipösen im Vergleich zu Normalgewichtigen in der gleichen Altersgruppe. In dieser Studie von Schindler et al. betrug der mittlere BMI der adipösen Kohorte $34,0 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$ bei $n=32$. Bei den Übergewichtigen war der BMI ebenfalls mit $27 \pm 1,2 \text{ kg/m}^2$ ($n=21$) höher als in der Gruppe > 40 Jahre in der vorliegenden aktuellen Arbeit (BMI $26,1 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$, $n=10$). Diese übergewichtige Gruppe bei Schindler zeigte bei den Perfusionswerten zwar niedrigere Werte als die Kontrollgruppe, dies war jedoch nicht statistisch signifikant.

In weiteren Studien sollte der Einfluss des Gewichts anhand eines größeren Probandenkollektivs untersucht werden und ein Vergleich zwischen normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen Probanden durchgeführt werden.

Vor einer Einführung in die klinische Routine sind noch folgende Punkte zu bedenken: Die Position des Probanden /Patienten mit nach cranial über den Kopf gestrecktem Arm ist auf Dauer unangenehm und kann nicht von allen Patienten (z.B. bei Schulterbeschwerden, wie Omarthrose) durchgeführt, bzw. durchgehalten werden. Die Lagerung des Arms kann auch zu verstärkten Bewegungsartefakten führen, die einer adäquaten Datenakquisition entgegenwirken.

Ein weiterer Faktor ist die lange Nachbearbeitungszeit, um die Perfusionswerte zu erhalten. Diese Computerarbeit betrug trotz semiquantitativer Auswertung zwischen zwei und vier Stunden pro Proband und ist somit für einen Routineeinsatz im klinischen Alltag aktuell noch nicht geeignet.

5.2. Limitationen der Studie

Bei dieser Studie lag in der jeweiligen Altersgruppe ein nur kleines Kollektiv zur Untersuchung vor. Hinzu kommt, dass die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen stark differiert, in der Gruppe über 40 Jahre wurden zwei Frauen und acht Männer untersucht, in der jungen Probandengruppe sechs Frauen und vier Männer.

In beiden Gruppen war der körperliche Trainingszustand sehr unterschiedlich und reichte von äußerst sportlich bis zur kompletten Sportverweigerung (siehe Tab. 5).

Die junge Gruppe zeigt einen sehr einheitlichen BMI und ist als normalgewichtig einzustufen. In der alten Kohorte zeigt sich eine größere Bandbreite des BMI und im Durchschnitt besteht hier Übergewicht.

6. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde die myokardiale Perfusion gesunder Probanden in Ruhe und unter Adenosin-induziertem, sowie Kälte-induziertem Stress quantitativ mittels First-Pass-Perfusions MR-Bildgebung beim gleichen Probanden untersucht. Hierbei wurden zwanzig Probanden in altersabhängige Gruppen eingeteilt, wobei der cut-off vierzig Jahre war. In einer zuvor durchgeführten Studie unserer Arbeitsgruppe wurde der CPT zur Myokardperfusionsbeurteilung im MRT etabliert. In dieser Studie wurde die CPT- und die Ruhe- Myokardperfusion von zehn herzgesunden jungen Probanden mittels MRT untersucht ²⁶. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der mittels CPT induzierten myokardialen Perfusionserhöhung im MRT im direkten Vergleich zum Adenosin-Stress-Test in einer größeren Probandengruppe durchzuführen und aufzuzeigen, ob eine Altersabhängigkeit besteht.

Der CPT ist aus mehreren PET Perfusionsstudien bekannt ^{20, 24, 105} und im Gegensatz zum Adenosin kommt es durch den Kältereiz zu einer Myokard-Perfusionserhöhung beim Gesunden durch Einflüsse auf das NO-System, das von einer gesunden Endothelfunktion abhängig ist ¹¹⁰.

Diese Arbeit zeigt, dass der Einsatz des CPT zur Beurteilung der endothelvermittelten Vasodilatation im MRT möglich ist. Im Vergleich zum Einsatz eines Stresspharmakons (hier Adenosin) zeigt die Stress-Untersuchung mittels CPT weniger bis keine unerwünschten Nebenwirkungen und die Kontraindikationen sind geringer. Im Gegensatz zur direkten Wirkung des Adenosins auf die K⁺-Kanäle kommt es beim CPT zu einer mittels NO endothelvermittelten Vasodilatation. Somit ist der Einsatz des CPT zur Beurteilung der myokardialen Stressperfusion als eine nebenwirkungsarme Untersuchungsmodalität anzusehen, die es ermöglicht, die frühesten Veränderungen des Endothels bei beginnender koronarer Arteriosklerose zu detektieren. Dadurch sind ein früherer Therapiebeginn und eine Reduktion der beeinflussbaren Risikofaktoren möglich.

Als Ergebnis ist festzuhalten, dass in dieser Arbeit alle Probanden eine statistisch signifikante Perfusionserhöhung beim CPT aufweisen. Geschlechtsunabhängig zeigt sich kein statistisch signifikanter Altersunterschied beim CPT.

Auf die Verabreichung von Adenosin reagiert die junge Probandengruppe mit einer statistisch signifikant höheren Myokardperfusion. Dies könnte in erster Linie durch den höheren Anteil an Frauen in der jungen Gruppe zu erklären sein, die einen statistisch signifikant höheren Adenosin-Stress-Test-Perfusionswert aufweisen. Auch für den CPT zeigen die Frauen in dieser Studie höhere Perfusionswerte als die Männer. Dieser Unterschied ist in der Gruppe unter 40 Jahre jedoch statistisch nicht signifikant.

Zukünftig sollten weitere Studien mit einer größeren Anzahl an kardiovaskulär gesunden Probanden in einem Alter über vierzig Jahre durchgeführt werden. Hierbei sollte man ein größeres Kollektiv an Männern und Frauen vergleichen und eine größere Kohorte normalgewichtiger übergewichtigen Teilnehmern gegenüberstellen und auch Untersuchungen an Herzgesunden über 70 Jahre durchführen.

Ein weiterer Ansatz der bereits in einer Studie unserer Arbeitsgruppe verfolgt wird, ist die Untersuchung von Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt sind und somit einen Risikofaktor für die KHK aufweisen. Eine weitere Studie befasst sich mit Rauchern die als Risikofaktor für die KHK das regelmäßige Rauchen aufweisen.

Anhang

I. Literaturverzeichnis

1. Guilbert JJ. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)*. 2003;16(2):230.
2. Statistisches Bundesamt Deutschland, Todesursachen 2007/2008; www.destatis.de; (Zugriff vom 25.06.2010).
3. Wilke N, Jerosch-Herold M, Stillman AE, Kroll K, Tsekos N, Merkle H, Parrish T, Hu X, Wang Y, Bassingthwaite J, et al. Concepts of myocardial perfusion imaging in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q*. 1994;10(4):249-286.
4. Sandstede J, Beer M, Pabst T, Kostler H, Hahn D. [Primary diagnosis of coronary artery disease by MRI and CT]. *Rofo*. 2003;175(4):477-483.
5. Bastarrika G, Lee YS, Huda W, Ruzsics B, Costello P, Schoepf UJ. CT of coronary artery disease. *Radiology*. 2009;253(2):317-338.
6. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-224.
7. Alkadhi L, Flohr, Marincek. *Praxisbuch Herz-CT: Springer Verlag; 2009*.
8. Sechtem U, Geissler A, Athanasiadis A, Ong P, Mahrholdt H. [Cardiac computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with coronary artery disease.]. *Internist (Berl)*.
9. Go RT, Marwick TH, MacIntyre WJ, Saha GB, Neumann DR, Underwood DA, Simpfordorfer CC. A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Med*. 1990;31(12):1899-1905.
10. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR, Marincek B, Luscher TF, von Schulthess GK. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron

- emission tomography and coronary angiography. *Circulation*. 2001;103(18):2230-2235.
11. Okazawa H, Takahashi M, Hata T, Sugimoto K, Kishibe Y, Tsuji T. Quantitative evaluation of myocardial blood flow and ejection fraction with a single dose of (13)NH(3) and Gated PET. *J Nucl Med*. 2002;43(8):999-1005.
 12. Ibrahim T, Nekolla SG, Schreiber K, Odaka K, Volz S, Mehilli J, Guthlin M, Delius W, Schwaiger M. Assessment of coronary flow reserve: comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(5):864-870.
 13. Bache RJ, McHale PA, Greenfield JC, Jr. Transmural myocardial perfusion during restricted coronary inflow in the awake dog. *Am J Physiol*. 1977;232(6):H645-651.
 14. Kondo M, Kawata K, Azuma A, Yamada H, Kohno H, Yagi T, Sawada T, Tatsukawa H, Sugihara H, Nakagawa M. Relationship between coronary blood flow velocity waveform and transmural distribution of myocardial blood flow in coronary artery. *Jpn Heart J*. 1999;40(6):783-790.
 15. Wilke N, Simm C, Zhang J, Ellermann J, Ya X, Merkle H, Path G, Ludemann H, Bache RJ, Ugurbil K. Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia. *Magn Reson Med*. 1993;29(4):485-497.
 16. Kraitchman DL, Wilke N, Hexeberg E, Jerosch-Herold M, Wang Y, Parrish TB, Chang CN, Zhang Y, Bache RJ, Axel L. Myocardial perfusion and function in dogs with moderate coronary stenosis. *Magn Reson Med*. 1996;35(5):771-780.
 17. Jerosch-Herold M, Hu X, Murthy NS, Rickers C, Stillman AE. 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*. 2003;18(5):544-554.
 18. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007;115(13):1769-1776.
 19. Karamitsos TD, Arnold JR, Pegg TJ, Cheng AS, van Gaal WJ, Francis JM, Banning AP, Neubauer S, Selvanayagam JB. Tolerance and safety of adenosine stress perfusion

- cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with severe coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25(3):277-283.
20. Prior JO, Schindler TH, Facta AD, Hernandez-Pampaloni M, Campisi R, Dahlbom M, Schelbert HR. Determinants of myocardial blood flow response to cold pressor testing and pharmacologic vasodilation in healthy humans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(1):20-27.
 21. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Saurbier B, Just H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(5):1181-1190.
 22. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation*. 1991;84(5):1984-1992.
 23. Campisi R, Di Carli MF. Assessment of coronary flow reserve and microcirculation: a clinical perspective. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(1):3-11.
 24. Schindler TH, Nitzsche EU, Schelbert HR, Olschewski M, Sayre J, Mix M, Brink I, Zhang XL, Kreissl M, Magosaki N, Just H, Solzbach U. Positron emission tomography-measured abnormal responses of myocardial blood flow to sympathetic stimulation are associated with the risk of developing cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1505-1512.
 25. Ifuku H, Moriyama K, Arai K, Shiraishi-Hichiwa Y. Regulation of cardiac function during a cold pressor test in athletes and untrained subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2007;101(1):75-79.
 26. Ritter CO, Weng A, Beer M, Hahn D, Köstler H. Quantitative MR Herz Perfusionsbildgebung in Ruhe und unter Cold Pressor Test. *Fortschr. Röntgenstr. Suppl to VOL 181 (S1)*, S193 (2009).
 27. Pschyrembel: de Gruyter; 1998.
 28. Kenny C. Quest for healthy alternatives. *Nurs Times*. 2000;96(49):10-11.
 29. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111(25):3481-3488.
 30. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J*. 74(2):213-220.

31. Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, Rollins BJ. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell*. 1998;2(2):275-281.
32. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*. 1998;394(6696):894-897.
33. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-874.
34. Rees DD, Palmer RM, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(9):3375-3378.
35. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993;329(27):2002-2012.
36. Luft FC. Proinflammatory effects of angiotensin II and endothelin: targets for progression of cardiovascular and renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(1):59-66.
37. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res*. 2001;88(8):756-762.
38. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, Creager MA. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1996;78(11):1210-1214.
39. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986;315(17):1046-1051.
40. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 1):2149-2155.
41. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest*. 1990;86(1):228-234.
42. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, Topper JN, Annex BH, Rundback JH, Fabunmi RP, Robertson RM, Loscalzo J. Atherosclerotic

- Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004;109(21):2617-2625.
43. W.Forth DH. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7.Auflage: Spektrum Verlag;1998.
 44. Botvinick EH. Current methods of pharmacologic stress testing and the potential advantages of new agents. *J Nucl Med Technol*. 2009;37(1):14-25.
 45. Sato A, Terata K, Miura H, Toyama K, Loberiza FR, Jr., Hatoum OA, Saito T, Sakuma I, Gutterman DD. Mechanism of vasodilation to adenosine in coronary arterioles from patients with heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(4):H1633-1640.
 46. Druz RS. Current advances in vasodilator pharmacological stress perfusion imaging. *Semin Nucl Med*. 2009;39(3):204-209.
 47. Beipackzettel ADENOSCAN®; 2004.
 48. Rote Liste. Rote Liste Verlag, Frankfurt/Main; 2009.
 49. Schmidt T. Physiologie des Menschen,27. Auflage: Springer-Verlag; 1997.
 50. Priewe T. *Kompendium Vorklinik-GK1: Springer; 2007*.
 51. Robertson D, Johnson GA, Robertson RM, Nies AS, Shand DG, Oates JA. Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adrenomedullary catecholamines in man. *Circulation*. 1979;59(4):637-643.
 52. Cummings MF, Steele PM, Mahar LJ, Frewin DB, Russell WJ. The role of adrenal medullary catecholamine release in the response to a cold pressor test. *Cardiovasc Res*. 1983;17(4):189-191.
 53. Atterhog JH, Eliasson K, Hjemdahl P. Sympathoadrenal and cardiovascular responses to mental stress, isometric handgrip, and cold pressor test in asymptomatic young men with primary T wave abnormalities in the electrocardiogram. *Br Heart J*. 1981;46(3):311-319.
 54. Macho P, Hintze TH, Vatner SF. Regulation of large coronary arteries by increases in myocardial metabolic demands in conscious dogs. *Circ Res*. 1981;49(3):594-599.
 55. Drexler H, Zeiher AM, Wollschlager H, Meinertz T, Just H, Bonzel T. Flow-dependent coronary artery dilatation in humans. *Circulation*. 1989;80(3):466-474.
 56. Cooke JP, Rossitch E, Jr., Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an

- endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest.* 1991;88(5):1663-1671.
57. Angus JA, Cocks TM, Satoh K. Alpha 2-adrenoceptors and endothelium-dependent relaxation in canine large arteries. *Br J Pharmacol.* 1986;88(4):767-777.
 58. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1991;83(2):391-401.
 59. Schindler TH, Nitzsche EU, Olschewski M, Brink I, Mix M, Prior J, Facta A, Inubushi M, Just H, Schelbert HR. PET-measured responses of MBF to cold pressor testing correlate with indices of coronary vasomotion on quantitative coronary angiography. *J Nucl Med.* 2004;45(3):419-428.
 60. Zeiher AM, Schachinger V, Saubier B, Just H. Assessment of endothelial modulation of coronary vasomotor tone: insights into a fundamental functional disturbance in vascular biology of atherosclerosis. *Basic Res Cardiol.* 1994;89 Suppl 1:115-128.
 61. Zeiher AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, Saubier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation.* 1994;89(6):2525-2532.
 62. Nitenberg A, Ledoux S, Valensi P, Sachs R, Attali JR, Antony I. Impairment of coronary microvascular dilation in response to cold pressor--induced sympathetic stimulation in type 2 diabetic patients with abnormal stress thallium imaging. *Diabetes.* 2001;50(5):1180-1185.
 63. Antony I, Aptekar E, Lerebours G, Nitenberg A. Coronary artery constriction caused by the cold pressor test in human hypertension. *Hypertension.* 1994;24(2):212-219.
 64. Baumhake M, Bohm M. Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag.* 6:207-214.
 65. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10(5):485-488.
 66. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Klimek W, Oswald H, Fleck E. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on

- cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2000;101(12):1379-1383.
67. Kern MJ. Coronary Physiology as an important adjunct to coronary intervention. *Drugs Today (Barc)*. 2000;36(8):515-527.
 68. Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, Goerge G, Erbel R. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J*. 1998;136(1):136-149.
 69. Cuocolo A, Petretta M, Soricelli A. Measurement of coronary flow reserve by noninvasive cardiac imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 37(6):1198-1202.
 70. H.Schild. MRI made easy (...leicht gemacht): Schering;. 1990.
 71. Kaiser B GS, Mittendorfer M, Mayr H, Salmonowitz E. Myokardiale First-Pass-Perfusionsdiagnostik mittels Magnetresonanztomographie. *J kardiol*. 2003.
 72. Rummeney E J, Reimer P, Heindel W. *Ganzkörper-MR-Tomographie. 2.Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2006.*
 73. Weishaupt D, Köchli V, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? 4. Aufl. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2003.*
 74. Schwitter J, Saeed M, Wendland MF, Derugin N, Canet E, Brasch RC, Higgins CB. Influence of severity of myocardial injury on distribution of macromolecules: extravascular versus intravascular gadolinium-based magnetic resonance contrast agents. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(4):1086-1094.
 75. Beipackzettel MULTIHANCE®: BRACCO; 2008.
 76. Kostler H, Ritter C, Lipp M, Beer M, Hahn D, Sandstede J. Comparison of different contrast agents and doses for quantitative MR myocardial perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(2):382-389.
 77. Achenbach S, Moshage W, Diem B, Bieberle T, Schibgilla V, Bachmann K. Effects of magnetic resonance imaging on cardiac pacemakers and electrodes. *Am Heart J*. 1997;134(3):467-473.
 78. Shellock FG, Morisoli S, Kanal E. MR procedures and biomedical implants, materials, and devices: 1993 update. *Radiology*. 1993;189(2):587-599.
 79. Shellock F. G., *Pocket Guide to MR Procedures and Metallic Objects: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.*

80. Hahn D, Beer M, Sandstede J. [MR tomography of the heart]. *Radiologe*. 2000;40(10):888-896.
81. Ritter CO, del Savio K, Brackertz A, Beer M, Hahn D, Kostler H. [High-resolution MRI for the quantitative evaluation of subendocardial and subepicardial perfusion under pharmacological stress and at rest]. *Rofo*. 2007;179(9):945-952.
82. Lotz J. [Flow measurements in cardiac MRI]. *Radiologe*. 2007;47(4):333-341.
83. Schult, Boldt, Beyer, MRT des Herzens und der Gefäße: Springer Berlin Heidelberg; 2005.
84. Schreiber WG, Schmitt M, Kalden P, Mohrs OK, Kreitner KF, Thelen M. Dynamic contrast-enhanced myocardial perfusion imaging using saturation-prepared TrueFISP. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16(6):641-652.
85. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology*. 2001;219(3):828-834.
86. Fenchel M, Helber U, Simonetti OP, Stauder NI, Kramer U, Nguyen CN, Finn JP, Claussen CD, Miller S. Multislice first-pass myocardial perfusion imaging: Comparison of saturation recovery (SR)-TrueFISP-two-dimensional (2D) and SR-TurboFLASH-2D pulse sequences. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19(5):555-563.
87. Manning WJ, Atkinson DJ, Grossman W, Paulin S, Edelman RR. First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(4):959-965.
88. Kostler H, Ritter C, Reiss-Zimmermann M, Beer M, Hahn D, Sandstede J. Correction for partial volume errors in MR heart perfusion imaging. *Magn Reson Med*. 2004;51(4):848-852.
89. Crnac J, Schmidt MC, Theissen P, Sechtem U. Assessment of myocardial perfusion by magnetic resonance imaging. *Herz*. 1997;22(1):16-28.
90. Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Med Phys*. 1998;25(1):73-84.
91. Larsson HB, Fritz-Hansen T, Rostrup E, Sondergaard L, Ring P, Henriksen O. Myocardial perfusion modeling using MRI. *Magn Reson Med*. 1996;35(5):716-726.

92. Fritz-Hansen T, Rostrup E, Sondergaard L, Ring PB, Amtorp O, Larsson HB. Capillary transfer constant of Gd-DTPA in the myocardium at rest and during vasodilation assessed by MRI. *Magn Reson Med.* 1998;40(6):922-929.
93. Vallee JP, Ivancevic M, Lazeyras F, Kasuboski L, Chatelain P, Righetti A, Didier D. Use of high flip angle in T1-prepared FAST sequences for myocardial perfusion quantification. *Eur Radiol.* 2003;13(3):507-514.
94. Canet E, Douek P, Janier M, Bendid K, Amaya J, Millet P, Revel D. Influence of bolus volume and dose of gadolinium chelate for first-pass myocardial perfusion MR imaging studies. *J Magn Reson Imaging.* 1995;5(4):411-415.
95. Epstein FH, London JF, Peters DC, Goncalves LM, Agyeman K, Taylor J, Balaban RS, Arai AE. Multislice first-pass cardiac perfusion MRI: validation in a model of myocardial infarction. *Magn Reson Med.* 2002;47(3):482-491.
96. Christian TF, Rettmann DW, Aletras AH, Liao SL, Taylor JL, Balaban RS, Arai AE. Absolute myocardial perfusion in canines measured by using dual-bolus first-pass MR imaging. *Radiology.* 2004;232(3):677-684.
97. Kostler H, Ritter C, Lipp M, Beer M, Hahn D, Sandstede J. Prebolus quantitative MR heart perfusion imaging. *Magn Reson Med.* 2004;52(2):296-299.
98. Schulte H, Assmann G. [Results of the "Munster Prospective Cardiovascular" study]. *Soz Praventivmed.* 1988;33(1):32-36.
99. Hsu LY, Rhoads KL, Holly JE, Kellman P, Aletras AH, Arai AE. Quantitative myocardial perfusion analysis with a dual-bolus contrast-enhanced first-pass MRI technique in humans. *J Magn Reson Imaging.* 2006;23(3):315-322.
100. Adluru G, DiBella EV, Schabel MC. Model-based registration for dynamic cardiac perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2006;24(5):1062-1070.
101. Weng AM, Ritter CO, Lotz J, Beer MJ, Hahn D, Kostler H. Automatic postprocessing for the assessment of quantitative human myocardial perfusion using MRI. *Eur Radiol.* 20(6):1356-1365.
102. Jerosch-Herold M, Swingen C, Seethamraju RT. Myocardial blood flow quantification with MRI by model-independent deconvolution. *Med Phys.* 2002;29(5):886-897.

103. Ritter C, Brackertz A, Sandstede J, Beer M, Hahn D, Kostler H. Absolute quantification of myocardial perfusion under adenosine stress. *Magn Reson Med.* 2006;56(4):844-849.
104. Pack NA, DiBella EV. Comparison of myocardial perfusion estimates from dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with four quantitative analysis methods. *Magn Reson Med.* 64(1):125-137.
105. Schindler TH, Zhang XL, Prior JO, Cadenas J, Dahlbom M, Sayre J, Schelbert HR. Assessment of intra- and interobserver reproducibility of rest and cold pressor test-stimulated myocardial blood flow with (13)N-ammonia and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(8):1178-1188.
106. Duvernoy CS, Meyer C, Seifert-Klauss V, Dayanikli F, Matsunari I, Rattenhuber J, Hoss C, Graeff H, Schwaiger M. Gender differences in myocardial blood flow dynamics: lipid profile and hemodynamic effects. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(2):463-470.
107. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Kuga T, Urabe Y, Takeshita A. Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans. *Circulation.* 1993;88(1):77-81.
108. Senneff MJ, Geltman EM, Bergmann SR. Noninvasive delineation of the effects of moderate aging on myocardial perfusion. *J Nucl Med.* 1991;32(11):2037-2042.
109. Uren NG, Camici PG, Melin JA, Bol A, de Bruyne B, Radvan J, Olivotto I, Rosen SD, Impallomeni M, Wijns W. Effect of aging on myocardial perfusion reserve. *J Nucl Med.* 1995;36(11):2032-2036.
110. Schindler TH, Cardenas J, Prior JO, Facta AD, Kreissl MC, Zhang XL, Sayre J, Dahlbom M, Licinio J, Schelbert HR. Relationship between increasing body weight, insulin resistance, inflammation, adipocytokine leptin, and coronary circulatory function. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1188-1195.

II. Abkürzungsverzeichnis

µg/kgKG/min	Mikrogramm/Kilogramm Körpergewicht/ Minute
24h	24 Stunden
Abb.	Abbildung
ACh	Acetylcholin
AChR	Acetylcholinrezeptor
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AIF	Arterielle Input Funktion
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Calcium
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CCR2	Chemokinrezeptor 2
cGMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
COMT	Katechol-O-Methyl-Transferase
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPT	Cold Pressor Test
CT	Computertomographie
d.h.	das heisst
ECM	Extrazellulärmatrix
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
EPI	echo-planar Imaging
GC-S	Guanylatcyclase
Gd	Gadolinium
Gd-BOPTA	Gadobenat-Dimeglumin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GNS	Gefäßnervenstraße
GTP	Guanosintriphosphat
H ¹	Wasserstoff
HF	Herzfrequenz
i.v.	intravenös
IAP	Instabile Angina Pectoris
ICAM -1	Integrin
ICD	implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
IDL	Interactive Data Language
IP3	Inositol-1,4,5-triphosphat
K ⁺	Kalium
KHK	Koronare Herzkrankheit
kg/m ²	Kilogramm/Quadratmeter

KM	Kontrastmittel
MAO	Monoaminoxidase
MBF	Myokardialer Blutfluss
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
ml/g/min	Milliliter/Gramm/Minute
MMPs	Metalloproteinasen
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
MW	Mittelwert
NA	Noradrenalin
nAChR	nikotinerger Acetylcholinrezeptor
NaCl	Natriumchlorid
NNM	Nebennierenmark
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
PECAM-1	Rezeptor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PKA	Proteinkinase A
PKG	Proteinkinase G
QRS-Komplex	Kammerkomplex
RF	Risikofaktoren
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
SI	Signalintensität
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SSFP	Steady State Free Precession
T	Tesla
TE	echotime
TI	Inversionszeit
TR	repetitiontime
True FISP	Fast Imaging with Steady State Precession
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1
WHO	World Health Organization
z.T.	zum Teil

III. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Häufigste Todesursachen 2008 ² .	S. 1
Abb. 2	Pathophysiologie der Atherosklerose im Hinblick auf Plaqueeentwicklung, - progression und – ruptur (modifiziert nach ³³).	S. 7
Abb. 3	Neuronale und humorale Einflüsse auf den Gefäßtonus, insbesondere Adrenalin (modifiziert nach ⁴³).	S. 13
Abb. 4	NO-Wirkung auf den Gefäßtonus ⁴³ .	S. 15
Abb. 5	Geschlechtsverteilung der Probandengruppe < 40 Jahre.	S. 28
Abb. 6	BMI (in kg/m ²) der Probandengruppe < 40 Jahre.	S. 28
Abb. 7	Geschlechtsverteilung der Probandengruppe > 40 Jahre.	S. 29
Abb. 8	BMI (in kg/m ²) der Probandengruppe > 40 Jahre.	S. 29
Abb. 9	Proband mit der linken Hand im Eiswasserbad.	S. 31
Abb. 10	HF-Anstieg beim CPT < 40 Jahre.	S. 32
Abb. 11	HF-Anstieg beim CPT > 40 Jahre.	S. 33
Abb. 12	HF-Anstieg beim Adenosin-Stress-Test < 40 Jahre	S. 36
Abb. 13	HF-Anstieg beim Adenosin-Stress-Test > 40 Jahre.	S. 37
Abb. 14	Anstieg der Perfusionswerte beim Adenosin-Stress-Test in der Gruppe > 40 Jahre.	S. 42
Abb. 15	Anstieg der Perfusionswerte beim CPT in der Gruppe > 40 Jahre.	S. 42
Abb. 16	Anstieg der Perfusionswerte beim Adenosin-Stress-Test in der Gruppe < 40 Jahre.	S. 43
Abb. 17	Anstieg der Perfusionswerte beim CPT in der Gruppe < 40 Jahre.	S. 44
Abb. 18	Mittelwerte und Standardabweichung in der Gruppe > 40 Jahre.	S. 47
Abb. 19	Mittelwerte und Standardabweichung in der Gruppe < 40 Jahre.	S. 47
Abb. 20	Altersabhängiger Vergleich der CPT-Perfusionswerte.	S. 48
Abb. 21	Altersabhängiger Vergleich der Adenosin-Stress-Test-Perfusionswerte.	S. 49

Abb. 22	Geschlechtsabhängiger, altersunabhängiger Vergleich der Adenosin-Stress-Test-Perfusionswerte.	S. 50
Abb. 23	Geschlechtsabhängiger, altersunabhängiger Vergleich der CPT-Perfusionswerte.	S. 51
Abb. 24	Geschlechtsabhängiger Vergleich der Adenosin-Stress-Test-Perfusionswerte in der Gruppe < 40 Jahre.	S. 52
Abb. 25	Geschlechtsabhängiger Vergleich der CPT-Perfusionswerte in der Gruppe < 40 Jahre.	S. 53

IV. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	HF-Anstieg beim CPT < 40 Jahre.	S. 32
Tab. 2	HF-Anstieg beim CPT > 40 Jahre.	S. 33
Tab. 3	HF-Anstieg beim Adenosin-Stress-Test < 40 Jahre.	S. 36
Tab. 4	HF-Anstieg beim Adenosin-Stress-Test > 40 Jahre.	S. 37
Tab. 5	Probandencharakteristika.	S. 41
Tab. 6	Absolute Perfusionswerte (in ml/g/min) der Probandengruppe > 40 Jahre.	S. 45
Tab. 7	Mittelwerte (in ml/g/min) und Standardabweichung in der Gruppe > 40 Jahre.	S. 45
Tab. 8	Absolute Perfusionswerte (in ml/g/min) der Probandengruppe < 40 Jahre.	S. 46
Tab. 9	Mittelwerte (in ml/g/min) und Standardabweichung in der Gruppe < 40 Jahre.	S. 46

V. Danksagung

Bei Herrn **Prof. Dr. med. D. Hahn** möchte ich mich bedanken, dass er mir die Durchführung dieser Dissertation am Institut für Röntgendiagnostik ermöglicht hat sowie für die freundliche Übernahme des Koreferats dieser Arbeit.

Ich danke Herrn **Prof. Dr. rer. nat. H. Köstler** für die Überlassung des Themas und für die stete Hilfe und intensive Betreuung zu allen Zeitpunkten der Durchführung dieser Arbeit.

Insbesondere bedanke ich mich bei Herrn **Dr. med. C. Ritter**, der mir bei allen Schritten und Schwierigkeiten immer zur Seite stand. Durch sein ausgesprochenes Engagement und seine große fachliche Kompetenz war er ein hervorragender Betreuer. Auch bin ich sehr dankbar für das Einlernen am Cardio-MRT, für die konstruktive Kritik und die rasche Korrektur.

Ich bedanke mich auch bei Herrn **Dipl.-Inf. A. Weng** für die geduldige und stets sehr freundliche Unterstützung bei allen informationstechnischen Problemen und für die Hilfe bei der computergestützten Datenauswertung.

Auch dem gesamten **Team** der experimentellen Radiologie bekunde ich meinen Dank für die stete Hilfe bei räumlichen oder computerspezifischen Problemen.

Herrn **Dr. med. J. Goltz** bin ich für das rasche Korrekturlesen dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Bei meiner Mit-Doktorandin Frau **C. Sobtzik** bedanke ich mich für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Probanden-Untersuchungen.

Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung meiner medizinischen Ausbildung, das große Vertrauen in meine Fähigkeiten und die fortwährende Unterstützung.

Ein besonderer Dank gebührt **meiner Freundin Bojana**, die mich während jedem Abschnitt meiner Doktorarbeit unterstützt hat. Vielen Dank für den liebevollen Rückhalt und den unermüdlichen Support bei der Fertigstellung dieser Dissertation.

VI. Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Pascal Alain Knödler

Geburtsdatum: 10.08.1977

Geburtsort: Mutlangen

Familienstand: ledig

Schulbildung

1984 - 1988: Besuch der Scheuelberg Grundschule, Bargau

1988 - 1997: Besuch des Scheffold-Gymnasium,
Schwäbisch Gmünd

Zivildienst

08/1997 - 08/1998: Altenpflege im „Mobilen sozialen Dienst“ des Deutschen
Roten Kreuz, Schwäbisch Gmünd.

Studium

10/1998 - 12/2004: Studium der Humanmedizin an der Medizinischen
Fakultät der Universität Rostock, Rostock.

09/2000: Ärztliche Vorprüfung

09/2001: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

09/2003: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2003 - 10/2004: Praktisches Jahr Innere Medizin in der Pneumologie
an der Universitätsklinik Rostock, Chirurgie in der
Abteilung für Viszeralchirurgie an der Universitätskli-
nik Caen , Frankreich, Radiologie am Institut für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie an der
Universitätsklinik Caen, Frankreich.

12/2004: 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Assistenzarztausbildung

05/2005 - 12/2007

Assistenzarzt im Institut für Radiologie und
Nuklearmedizin im Klinikum Ansbach, Ansbach

seit 01/2008

Assistenzarzt im Institut für Röntgendiagnostik der
Universitätsklinik Würzburg, Würzburg

Würzburg, August 2011

Pascal Knödler