

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Der kardiale BOLD-Effekt und die Narbendarstellung per delayed enhancement in der
Magnetresonanztomographie im Vergleich zu Myokardszintigraphie und
Koronarangiographie**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Fabian Girardet

aus München

Würzburg, September 2006

Referent: Priv.-Doz. Dr. Christian Wacker

Koreferent: Prof. Dr. Georg Ertl

Dekan: Prof. Dr. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung:

26.6.2007

Der Promovend ist Arzt

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL UND METHODEN.....	2
2.1 Myokardperfusion.....	2
2.2 Koronare Herzkrankheit	4
2.3 AHA-Segmenteinteilung	4
2.4 Ischämiediagnostik am Herzen	5
2.4.1 EKG, Echokardiographie.....	5
2.4.2 Koronarangiographie.....	5
2.4.3 Myokardszintigraphie	7
2.5 Magnetresonanztomographie.....	7
2.5.1 Grundlagen	7
2.5.2 Delayed Enhancement	11
2.5.3 Der BOLD-Effekt	12
2.6 Studienprotokoll	15
2.6.1 Organisation.....	15
2.6.2 Patientenkollektiv und Ausschlußkriterien	16
2.6.3 Ablauf der MRT-Messung.....	17
2.7 Auswertung und Ergebnisdarstellung	19
2.7.1 Koronarangiographie.....	19
2.7.2 Myokardszintigraphie	19
2.7.3 Magnetresonanztomographie.....	20
3. ERGEBNISSE.....	25
3.1 Patientenkollektiv	25
3.2 Zeitlicher Ablauf	26
3.3 Ergebnisse Koronarangiographie	26
3.4 Ergebnisse Myokardszintigraphie.....	27
3.5 Myokardszintigraphie vs delayed enhancement	27
3.6 Ergebnisse Magnetresonanztomographie	28
3.6.1 Ausgeschlossene Messergebnisse der MRT.....	28
3.6.2 T2*-Zeiten	29
3.6.3 Ergebnisse im Zwei-Segment-Modell	30
3.6.4 Vergleich MRT vs Myokardszintigraphie.....	32
3.6.5 Ergebnisse im Drei-Segment-Modell	33
3.7 Einfluss Bildqualität auf <i>matching</i>	35
3.8 Einzelfallvorstellungen.....	35
3.8.1 Patient R.R.....	35
3.8.2 Patient H.S.	36
3.8.3 Patientin F.R.	37
3.8.4 Patient B.R.	38

4. DISKUSSION.....	39
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	43
6. LITERATURVERZEICHNIS	45
7. ANHANG	50
8. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN.....	51
9. DANKSAGUNG.....	A
10. LEBENSLAUF.....	B

1. Einleitung

Seit mehreren Jahrzehnten belastet die koronare Herzkrankheit Patienten, Ärzten und zunehmend auch Gesundheitsökonomien. So war die chronische Form der ischämischen Herzkrankheit im Jahr 2004 für 10,3 % aller Sterbefälle in der Bundesrepublik Deutschland verantwortlich und stellte damit insgesamt die häufigste Todesursache dar(1). Ein Jahr zuvor war sie für Männer der häufigste Grund einer stationären Aufnahme(2). Die direkten Behandlungskosten der Krankheiten des Kreislaufsystems beliefen sich im Jahr 2002 auf mehr als 35 Milliarden Euro und machten 15,8% der Gesamtausgaben des Gesundheitswesens aus(3). Obwohl in den Industrienationen ein Rückgang der Inzidenz und Mortalität dieser Erkrankung beobachtet wird(4, 5), ist aufgrund der wirtschaftlichen Entwicklung ehemaliger Dritter Welt Länder weltweit mit einer steigenden Anzahl Betroffener zu rechnen(6, 7).

Nach wie vor ist die Koronarangiographie die Methode der Wahl für die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung. Allein im Jahr 2004 unterzogen sich in Deutschland über 715000 Patienten dieser Untersuchung(8). Neben den untersuchungsimmanenten Komplikationen ist die Aussagekraft der Koronarangiographie aber in Bezug auf die funktionelle Bedeutung einer Stenose limitiert. Die semiquantitative Vermessung der Stenose stellt einen Surrogatparameter dar, anhand dessen auf die Beeinträchtigung der nachgeschalteten Mikrozirkulation geschlossen werden muss. Die Auswirkungen einer Stenose auf das Myokard können beispielsweise durch Kollateralen oder einen veränderten Versorgungstyp sehr viel geringer ausfallen, als das anhand der prozentualen Lumeneinengung zu vermuten wäre(9). Durch Ergänzung der Angiographie um intravasale Flussmessungen unter gleichzeitiger Applikation eines Vasodilatators kann die funktionelle Bedeutung einer Stenose besser abgeschätzt werden(10, 11, 12, 13). Eine Aussage über die tatsächlichen Verhältnisse der Mikrozirkulation gibt sie nicht. Diese diagnostische Lücke wird gegenwärtig von der Myokardszintigraphie geschlossen, die aber aufgrund radioaktiver Tracer und einer geringen räumlichen Auflösung deutliche Nachteile aufweist. Als Konkurrenz dazu hat sich mittlerweile die kardiale Magnetresonanztomographie etabliert.

Sie hat den Vorteil, dass sie neben Beurteilung der Morphologie des Herzens auch Rückschlüsse auf funktionelle Veränderungen des Organs erlaubt. Eine Möglichkeit ist es, durch das so genannte *delayed enhancement* vernarbtes Myokard anhand von verlangsamt ausgewaschenem Kontrastmittel zu erkennen. Dies hat klinische Bedeutung, da solche Myokardareale nicht von einer Verbesserung der Perfusion durch Stenteinlage oder Bypass-Operation profitieren. Bei

Ischämieverdacht kann eine Herabsetzung der Durchblutung unter anderem an reduzierter Kontrastmittelanflutung (sog. *first pass*) im Herzmuskelgewebe erkannt werden. Als ein weiteres, viel versprechendes Verfahren der kardialen Kernspintomographie ist die T2*-Bildgebung beschrieben worden. Hierbei wird das „körpereigene Kontrastmittel“ Hämoglobin für die Darstellung einer veränderten Mikrozirkulation infolge einer Stenose genutzt. Durch Kapillarrekruitment in poststenotischen Arealen steigt die Konzentration von Hämoglobin ohne gebundenen Sauerstoff (Desoxy-Hb) im Gewebe an. Desoxyhämoglobin führt aufgrund seiner Magnetfeldstörenden (paramagnetischen) Eigenschaften zu einer Verkürzung der Relaxationszeit T2*, die im Magnetresonanztomographen gemessen werden kann. Dieser aus der Neuroradiologie bekannte Zusammenhang wird als *blood oxygenation-level dependent (BOLD)*-Effekt bezeichnet. In der vorliegenden Studie wurde die diagnostische Leistungsfähigkeit von BOLD-*Imaging* und *delayed enhancements* an 55 Patienten mit bekannter oder klinisch vermuteter koronarer Herzkrankheit (KHK) überprüft. Als konkurrierendes Verfahren wurde parallel die Myokardszintigraphie durchgeführt, um einen Vergleich zu einem gegenwärtig angewendeten Routineverfahren zu erhalten. Als Referenz für beide Verfahren diente die Koronarangiographie. Für die Auswertung der BOLD-Daten wurde der kardiale Kurzachsenschnitt auf zwei bzw. drei Segmente vereinfacht und danach computergestützt mit der Referenz- und Konkurrenzmethode verglichen, wodurch eine Beobachter-Verzerrung bei der Beurteilung verhindert werden konnte.

2. Material und Methoden

2.1 Myokardperfusion

In den folgenden Abschnitten werden die Anatomie der Herzkranzgefäße und physiologische Besonderheiten des Herzens erläutert. Danach wird auf die Koronare Herzkrankheit und die in der kardiologischen Diagnostik verwendeten Methoden eingegangen.

Die Herzkranzgefäße

Das Herz bedarf einer optimal angepassten Versorgung mit Sauerstoff. Die Blutversorgung des Herzens erfolgt durch die drei großen Herzkranzgefäße (Koronararterien). Das rechte Herzkranzgefäß, Arteria coronaria dextra (RCA, right coronary artery), entspringt oberhalb der Aortenklappe im sinus aortae. Die RCA versorgt rechte Herzkammer, rechten Vorhof und den hinteren Abschnitt des Septums.

Die linke Herzkranzarterie, A. coronaria sinistra (left coronary artery, LCA), entspringt ebenfalls im sinus aortae, sie teilt sich nach gemeinsamen Hauptstamm in den Ramus interventriku-

lars anterior (RIVA) und den Ramus circumflexus (RCX). Der RIVA versorgt Vorderwand, Seitenwand und die vorderen 2/3 des Septums. Der RCX versorgt den posterioren Teil der Hinterwand (14, 15). Diese Zuteilung geht von einem ausgeglichenen Versorgungstyp aus. Ist das rechte oder linke Koronarsystem stärker ausgeprägt, weicht die Blutversorgung von der eben beschriebenen ab. Eine allgemeingültige Zuordnung von Gefäß und versorgtem Bereich kann deswegen nicht getroffen werden.

Besonderheiten der Myokardperfusion, Koronarreserve und funktionelle Bedeutung einer Stenose

Das Herzmuskelgewebe (Myokard) unterscheidet sich vom Parenchym anderer Organe durch eine hohe Sauerstoffextraktion. Am Herzen werden bereits in Ruhe von 200 ml O₂, die sich in einem Liter arteriellem Blut befinden, 140ml bei der Kapillarpassage abgeschöpft (16). Das Herz muß daher einen erhöhten Sauerstoffbedarf im Gewebe vor allem durch eine gesteigerte Durchblutung decken. Hierzu werden in der Mikrozirkulation Kapillaren geöffnet, die zuvor funktionell verschlossen waren. Dieser als Kapillarrekutierung bezeichnete Anpassungsmechanismus kommt auch bei Patienten zum Einsatz, deren Koronargefäße stenosiert sind. Zur Kompensation werden dann bereits unter basalen Bedingung zusätzliche Kapillaren geöffnet, um den Sauerstoffbedarf im Gewebe zu decken.

Nur wenn das Kapillarbett auf die Stenose durch die Ausschöpfung seiner Kompensationsmechanismen reagiert, hat dies Konsequenzen für die Belastbarkeit des Herzens. Für die Therapieentscheidung ist es deshalb von größter Wichtigkeit, die funktionelle Bedeutung einer Stenose zu kennen. Im Wesentlichen müssen nur Stenosen, die zur Ausschöpfung der Anpassungsmöglichkeiten führen, therapeutisch mit Ballondilatation oder Bypass-Operation angegangen werden.

Dieses Problem hat zu verstärkten Bemühungen geführt, Parameter zu erhalten, die die funktionelle Bedeutung einer Stenose wiedergeben. In der klinischen Praxis bisher am weitesten akzeptiert ist die Bestimmung der Koronarreserve (oder auch Perfusionsreserve). Sie ist nach Formel 2.1. definiert.

$$\text{Formel 2.1 : Perfusionsreserve} = \frac{\text{Perfusion unter Stress}}{\text{Perfusion unter Ruhe}};$$

Wie gezeigt werden konnte, liegt die Koronarreserve im poststenotischen Kapillarbett niedriger als in normal perfundierten Bereichen. Ab einer Lumeneinengung von 40% sinkt die Koronarreserve

Der basale und midventrikuläre Kurzachsenschnitt wird in je sechs gleiche Segmente unterteilt, der apikale in vier. Der apex bildet ein eigenes Segment. Die Nummerierung der Segmente in Abbildung 2.1 orientiert sich an den Richtlinien der AHA und wurde bei der Auswertung der Messergebnisse in dieser Arbeit verwendet. Da für die BOLD-Messung nur midventrikuläre Kurzachsenschnitte ausgewertet wurden, erfolgte die Nummerierung der Segmente mit 0 bis 5 abweichend von den AHA-Richtlinien. Die Benennung mit anterior, anteroseptal, anterolateral, inferolateral, inferior, und inferoseptal wurde beibehalten. Aus Abbildung 2.1 geht ebenfalls die Zuordnung der drei Herzkranzgefäß zu den einzelnen Segmenten hervor.

2.4 Ischämiediagnostik am Herzen

2.4.1 EKG, Echokardiographie

Patienten, deren Anamnese Hinweise auf eine Myokardischämie gibt, müssen mit weitergehender Diagnostik abgeklärt werden.

Das EKG (Elektrokardiogramm) nimmt dabei eine zentrale Position ein. In Ruhe durchgeführt kann über typische Veränderungen auf zurückliegende Infarkte oder eine Ischämie unter Ruhebedingungen geschlossen werden. Über Veränderungen im Belastungs-EKG (Ergometrie) können Koronarstenosen erkannt werden, die erst bei erhöhtem kardialen Perfusionsbedarf symptomatisch werden. Veränderungen im Ruhe- und Belastungs-EKG geben einen ersten Anhaltspunkt, in welcher Koronararterie eine Stenose vorliegt oder ob in der Vergangenheit eine Stenose zu einer Myokardinfarzierung geführt hatte.

In der Echokardiographie als bildgebendem Verfahren können die globale diastolische und systolische Funktion der Ventrikel beurteilt werden. Segmentale Kontraktionsstörungen können schon vor EKG-Veränderungen und klinischen Symptomen erkannt werden. Unter körperlicher oder medikamentöser Belastung durchgeführt erreicht die so genannte Stressechokardiographie für den Ischämienachweis eine bessere Sensitivität und Spezifität als das Belastungs-EKG(20). Kontraktionsstörungen lassen Stenosen in den versorgenden Koronararterien vermuten.

2.4.2 Koronarangiographie

Als Koronarangiographie bezeichnet man eine Darstellung der Koronargefäße in mehreren Ebenen nach selektiver Injektion eines röntgendichten Kontrastmittels. Sie findet in der Regel im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung statt, die zusätzlich die Darstellung des linken Ventrikels und der Aorta umfasst(21). Die Koronarangiographie gilt als der Goldstandard in der kardiologischen Diagnostik zur Abklärung von Symptomen einer KHK. In einem Untersuchungsgang

können Informationen über Koronararterien, Herzgröße, Wandbewegungsstörungen und Klap-penfunktion gewonnen werden.

Gefundene Stenosen können semiquantitativ vermessen werden. Abhängig vom Umfang der Stenose, kann eine Unterversorgung des nachgeschalteten Myokardareals vermutet werden. Die Morphologie einer Stenose unterscheidet sich oft von ihrer funktionellen Bedeutung, so dass auch bei Nachweis einer höhergradigen Stenose eine Ischämie nicht zweifelsfrei gesichert werden kann. Wurde die visuelle Auswertung der Angiogramme mit Parametern verglichen, die die funktionelle Bedeutung einer Stenose wiedergeben, fanden sich insbesondere bei moderaten Stenosen gehäuft Fehleinschätzungen(22, 23).

Alle Katheteruntersuchungen wurden im hauseigenen Katheterlabor auf einem Standardsystem (PHILIPS Integris H) durchgeführt. Nach femoralem Zugang erfolgte in Judkins-Technik die selektive Darstellung der Koronararterien in mehreren Projektionen.

Da es sich um ein invasives Verfahren handelt, müssen bei Stellung der Indikation die möglichen Risiken beachtet werden. In 0,1% der Fälle kommt es zu einem Schlaganfall oder Herzinfarkt. Komplikationen wie passagere Rhythmusstörungen oder Hämatome an der Punktionsstelle treten in unter 1% der Fälle auf. Ferner kommt es nach Injektion des Kontrastmittels selten zur Arteriendissektion oder Perforation des Ventrikels(24).

Häufiger sind kontrastmittelabhängige Komplikationen zu beobachten. Bei Verwendung eines jodhaltigen Kontrastmittels kann durch in vivo abgespaltenes Jod eine latente Hyperthyreose demaskiert werden und zur thyreotoxischen Krise führen. Ein in der klinischen Routine häufig auftretendes Problem sind kontrastmittelinduzierte Nierenfunktionsstörungen. Aufgrund nephrotoxischer Nebenwirkungen sollte bei hochgradig niereninsuffizienten Patienten die Herzkatheteruntersuchung vermieden oder nur unter speziellen Vorkehrungen durchgeführt werden. Allergische Reaktionen auf das injizierte Kontrastmittel sind durch die Verwendung von niedrigmolaren Kontrastmitteln selten geworden, können aber im Einzelfall den Zustand des Patienten stark destabilisieren. Nicht zuletzt muss die psychische Belastung berücksichtigt werden, der der Patient durch einen invasiven Eingriff ausgesetzt wird. All dies sind Gründe, die unter bestimmten Bedingungen die Anwendbarkeit der Koronarangiographie einschränken.

2.4.3 Myokardszintigraphie

Die Myokardszintigraphie ist eine nuklearmedizinische Methode der myokardialen Ischämiediagnostik. Sie nutzt radioaktiv markierte Stoffe (sog. Tracer) wie ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -Tetrofosmin oder $^{201}\text{TlCl}$, die im Myokard proportional zur Perfusion angereichert werden (25, 26). Die vom Tracer emittierten γ -Strahlen werden nach Elimination der Streustrahlung in einem Kollimator von einer γ -Kamera aufgezeichnet. Bei der *single photon emission computed tomography* (SPECT) rotieren zwei (oder mehr) γ -Kameras um den Patienten. Alternativ können auch ringförmige Detektoren zum Einsatz kommen. Die gemessenen Aktivitäten werden abhängig von der Position der detektierenden Einheit aufgezeichnet und erlauben die Rekonstruktion von Schnittbildern in beliebiger Richtung. Auf diese Weise können Myokardnarben und reversible belastungsabhängige Ischämien mit hoher Spezifität und Sensitivität nachgewiesen werden (25, 27, 28). Die Bildqualität und Aussagekraft kann durch EKG-Triggerung (*gated SPECT*) zusätzlich erhöht werden (29).

Nachteile der Untersuchung sind die geringe räumliche Auflösung und die Strahlenbelastung, der der Patient ausgesetzt ist. Wird, wie bei dieser Arbeit, der Tracer ^{99m}Tc -Sestamibi eingesetzt, muss 1 bis 1,5 Stunden nach der Injektion gewartet werden, bis der Tracer aus der Leber entfernt wurde, um eine Aktivitätsüberlagerung zu vermeiden. Soll innerhalb eines Tages eine Ruhe- und Stressuntersuchung durchgeführt werden, ist dies für den Patienten sehr zeitintensiv. Deswegen wird für ^{99m}Tc -Sestamibi in der Regel ein 2-Tages-Protokoll verwendet (30, 31).

Die Untersuchungen wurden auf einem ECAM SPECT-System von Siemens mit zwei hochauflösenden Kameraköpfen in der Nuklearmedizin der Universität Würzburg durchgeführt.

2.5 Magnetresonanztomographie

2.5.1 Grundlagen

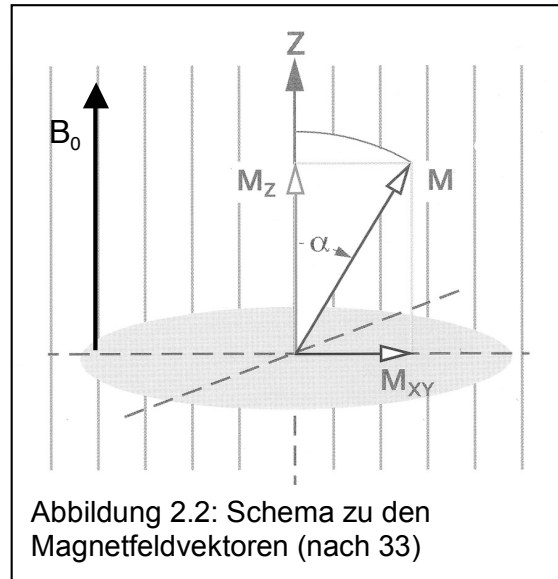
In den folgenden Abschnitten wird eine stark vereinfachte Darstellung der Prinzipien der Magnetresonanztomographie gegeben. Eine ausführliche Beschreibung findet sich in (32).

Der Kernspin ist eine quantenmechanische Eigenschaft von Atomkernen. Man versteht darunter einen mechanischen Drehimpuls (engl. *spin* = der Drall), der sich aus den Einzeldrehimpulsen der im Kern enthaltenen Nukleolen zusammensetzt. Ladungen, die mit den Kernbestandteilen um eine feste Achse rotieren, erzeugen nach der Formel 2.2 ein magnetisches Dipolmoment (auch magn. Moment, $\vec{\mu}$).

Formel 2.2 $\vec{\mu} = \gamma \cdot I$; mit γ = gyromagnetisches Verhältnis (Konstante), I = Quantenzahl;

In einem externen Magnetfeld B_0 richten sich die Spins parallel oder antiparallel aus. Durch Summation der einzelnen magnetischen Momente entsteht eine makroskopische Magnetisierung M_0 , die durch ein Ensemble nicht neutralisierter Spins hervorgerufen wird.

Für die Anwendung der Magnetresonanztomographie kommen nur Elemente mit einer ungeraden Anzahl von Protonen oder Neutronen in Frage. In der medizinischen Diagnostik wird bisher vorwiegend das Wasserstoff-Atom genutzt, da es zum einen das häufigste Element in biologischen Geweben ist und andererseits durch die Stoffkonstante γ von $\approx 42,6$ MHz/T das größte magnetische Dipolmoment aufweist.



Spins in einem homogenen Magnetfeld präzedieren mit der so genannten Larmorfrequenz um B_0 (Abb. 2.2) Die Larmorfrequenz ist, wie aus Formel 2.3 hervorgeht, direkt proportional zur magnetischen Feldstärke B_0 .

Formel 2.3 $\omega = \gamma \cdot B_0$; mit ω = Larmorfrequenz, B_0 = magn. Feldstärke;

Durch Einstrahlung eines Hochfrequenzpulses (HF-Puls) mit Larmorfrequenz wird die Magnetisierung um den Kippwinkel α ausgelenkt. Durch die Wahl geeigneter HF-Pulse können Kippwinkel zwischen 0 und 180 Grad erreicht werden.

Die Magnetisierung in der Transversalebene M_{xy} stellt einen mit Larmorfrequenz rotierenden Magnetischen Dipol dar. Nach dem Faraday'schen Gesetz induziert ein rotierendes Magnetfeld in einer Spule eine elektrische Spannung. In den Empfängerspulen des Tomographen wird diese Spannung gemessen und bildet die Basis des MRT-Signales.

Sobald der HF-Puls abgeschaltet wird, kehrt die Magnetisierung wieder in die Ausgangslage zurück, ein Vorgang der als Relaxation bezeichnet wird. Die Quermagnetisierung ist wesentlich schneller verschwunden, als sich gleichzeitig die Längsmagnetisierung aufbaut. Deswegen unterscheidet man zur Charakterisierung beider Prozesse die zwei Zeiten T1 und T2.

Nach Ablauf von T1 hat die Längsmagnetisierung 63% ihres Endwertes erreicht. Hintergrund dafür sind Molekülbewegungen, die einzelne Protonen aus dem in Phase schwingenden Verband lösen. Der T1-Prozess wird auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet(33).

Die T2 Zeit beschreibt den nicht reversiblen Zerfall der Quermagnetisierung M_{xy} . Dominierende Ursache dafür sind Wechselwirkungen zwischen den magnetischen Momenten der Kerne, die sich in unmittelbarer Nähe zueinander befinden. Die verursachenden Prozesse werden als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet. Qua definitione ist nach Ablauf von T2 die Quermagnetisierung auf 37% des Ausgangswertes abgefallen.

Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses zerfällt die Quermagnetisierung tatsächlich schneller als T2. Zur Beschreibung dieses als free induction decay (FID) bezeichneten Prozesses wird T2* verwendet. Ursächlich ist eine Summation der T2-Relaxation (Spin-Spin-Relaxation) und einer Dephasierung infolge zeitlich konstanter Magnetfeldgradienten(34).

Lokale Gradienten entstehen dort, wo unterschiedlich magnetisierbare Gewebe aufeinander treffen. Diese so genannten Suszeptibilitätsunterschiede entstehen zum Großteil an Gewebe-Luft-Grenzen(35), aber auch in geringerem Umfang zwischen Geweben, die sich weniger in ihrer Suszeptibilität unterscheiden. Wie später näher erläutert wird, verändert sich die magnetische Suszeptibilität des Hämoglobins abhängig von seiner Sauerstoffsättigung, so dass auch Blut magnetische Inhomogenitäten verursachen kann. In der funktionellen MR-Bildgebung wird dies zur Darstellung eines veränderten Blutflusses genutzt. Die theoretischen Grundlagen dieser bisher vornehmlich in der Neuroradiologie eingesetzten Technik und ihre Anwendung am Herzen werden in Abschnitt 2.5.3 beschrieben.

Echosequenzen

Beruhet die Dephasierung auf statischen Inhomogenitäten des Magnetfeldes, ist sie potentiell reversibel. Durch einen zum Zeitpunkt TE/2 eingestrahlten 180° Puls kann eine Rephasierung der magnetischen Momente und ein Spin-Echo zur Zeit TE (Echozeit) erreicht werden.

Für die Messung von T2* kommen Gradientenechosequenzen (GRE) zum Einsatz, die mit kleineren Anregungswinkeln als den bei Spinechosequenzen üblichen 90° arbeiten. Dadurch kann ein kürzere Wiederholungszeit TR gewählt werden, was insgesamt in einer Verkürzung der Aufnahmezeit resultiert(36). Zusätzlich kann der FID durch einen negativen Gradienten gezielt dephasiert werden, der anschließend durch einen positiven Gradienten rephasiert wird, wodurch ein Echo erzeugt wird (Abb. 2.3). Gradientenechosequenzen, die nach einer Anregung

mehrere Echos hervorrufen und messen, werden als Multi-GRE bezeichnet. Computerprogramme können dann anhand der Echo-Maxima die zugehörige Exponentialkurve ermitteln.

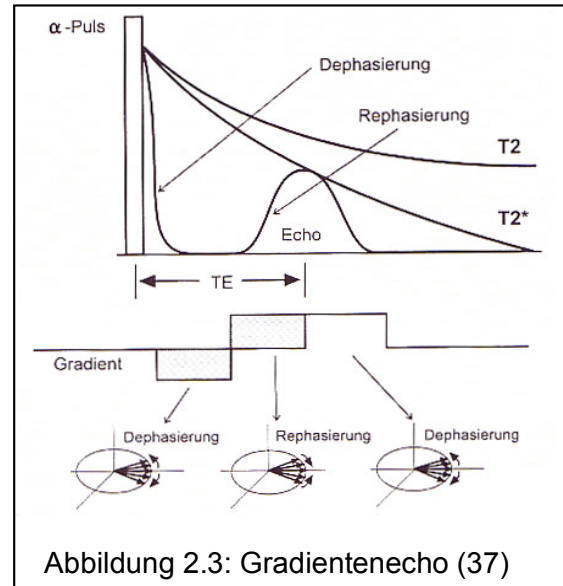
Eine spezielle Form der Gradientenechosequenz ist die FLASH-Sequenz (engl.: *fast low angle shot*). Indem kleinere Anregungswinkel gewählt werden, bleibt die Längsmagnetisierung nahezu erhalten und kann mit einer kürzeren TR wieder angeregt werden. Die Dephasierung der Quermagnetisierung wird nach TE durch starke Gradienten beschleunigt, um vor Einstrahlen des nächsten HF-Pulses eine homogene Ausgangslage zu erreichen. In der Regel wird die FLASH-Sequenz genutzt um Bilder mit T1 Kontrast zu erzeugen(33, 36).

Bei EKG-getriggerten Aufnahmen am Herz ist aufgrund der Kontraktionsbewegung in der Systole die Aufnahmezeit pro Phase limitiert (<300ms). Innerhalb eines RR-Intervalls (dem Bereich zwischen einer R-Zacke und der nächsten) kann deswegen nur ein Teil der Bildinformationen durch GRE kodiert und gemessen werden. Durch Zusammenfügen der über mehrere RR-Intervalle gesammelten Bildinformationen lässt sich im Nachhinein ein Gesamtbild erstellen. Man spricht deshalb von segmentierten Gradientenechosequenzen(37).

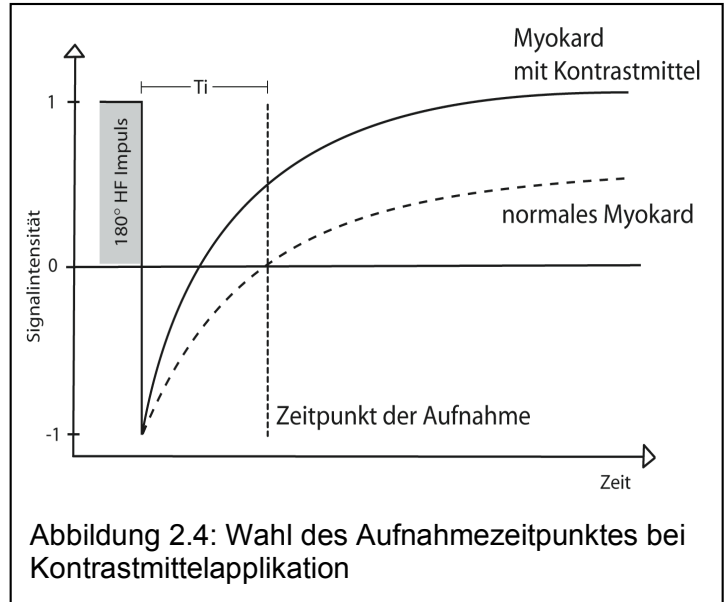
Die Signal der Empfängerspulen ist ein Summationsbild einzelner Volumeneinheiten (sog. Voxel). Durch Einstrahlung von Gradientenfeldern kann dem detektierten Signal eine räumliche Information hinzugefügt werden. Durch ein mathematisches Verfahren, der Fourier-Transformation, können die Ortsinformationen, die in dem gemessenen Summationsbild enthalten sind, aufgelöst und entsprechend der Signalintensitäten in Grauwerte umgesetzt werden. Die Verfahren der Schichtselektion, Frequenzkodierung und Phasenkodierung sollen hier nicht beschrieben werden, ein gute Übersicht findet sich in (38).

Kontrastmittel

Gebräuchliche Kontrastmittel in der MRT sind Substanzen mit paramagnetischen Eigenschaften. Das bedeutet, sie führen zur lokalen Verstärkung eines externen Magnetfeldes. Ein weit verbreitetes Kontrastmittel ist Gadolinium (Gd), das in der medizinischen Diagnostik nur in Verbindung mit größeren Moleküle wie beispielsweise Diethyltriaminpentaacetonsäure



(DTPA) eingesetzt wird, da es als reine Substanz toxisch wirkt(39). Gd-DTPA verursacht durch ein starkes magnetisches Moment Feld-Fluktuationen die zu einer Verkürzung von T1 und T2 führen(40). Bereiche mit KM-Aufnahme können kontrastreich durch geeignete Wahl des Aufnahmezeitpunktes dargestellt werden. Eine Möglichkeit ist es, nach Einstrahlen eines 180° Impulses die



Messung dann durchzuführen, wenn normales Myokard im Bild schwarz erscheint. Der Abstand zwischen 180° Puls und Aufnahme wird durch die Inversionszeit TI bestimmt. Bereiche, die Kontrastmittel aufgenommen haben, heben sich dann deutlich anhand ihrer beschleunigten Relaxationszeit vom übrigen Myokard ab (Abb. 2.4).

2.5.2 Delayed Enhancement

In der Klinik nutzt man die Tatsache, dass sich Kontrastmittel anders in pathologisch veränderten Geweben verteilt als in gesunden. Wenn kardiale Myozyten infolge einer Ischämie absterben, kommt es zu einer Entzündungsreaktion, die in einem kollagenen Umbau des betroffenen Bereiches resultiert(41). Kollagenes Gewebe, das die Myozyten ersetzt, hat wesentlich weitere Zellzwischenräume als gesundes Myokard. Es wird angenommen, dass das Kontrastmittel dadurch über ein größeres Verteilungsvolumen verfügt(42). Gleichzeitig führt eine reduzierte Kapillardichte zu einer Verlängerung der Diffusionsstrecken für Kontrastmittelmoleküle, so dass diese langsamer von dort wieder entfernt werden. Beide Ursachen tragen dazu bei, dass Kontrastmittel in vernarbtem Gewebe länger verbleibt als in gesundem.

Im Tierversuch konnten in Regionen akuter Ischämie 10 min. nach der Okklusion eine höhere Konzentration von Gd gefunden werden als in nicht betroffenem Arealen(43). Auch am Menschen konnte gezeigt werden, dass in akut geschädigtem Myokard Kontrastmittel länger vorhanden ist als in normalem Gewebe. Dies lässt sich durch Verlust der Zellintegrität erklären, wodurch sich Kontrastmittel intrazellulär verteilt und ebenfalls verlangsamt ausgewaschen wird(42). Es wird gegenwärtig davon ausgegangen, dass die histologischen Veränderungen bei

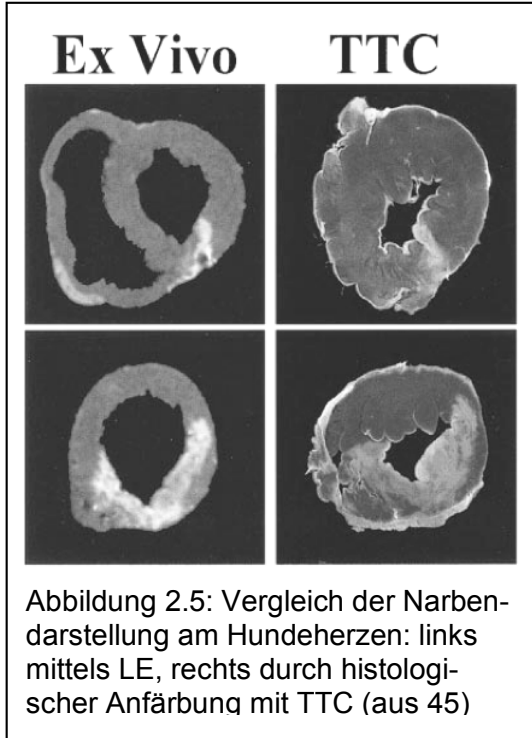


Abbildung 2.5: Vergleich der Narbendarstellung am Hundeherzen: links mittels LE, rechts durch histologische Anfärbung mit TTC (aus 45)

einer chronischen Ischämie die Voraussetzung bilden für die Narbendarstellung in der MRT per *delayed enhancement* (engl.: verzögerte Anreicherung, in der Literatur auch: *delayed hyperenhancement*, *late enhancement*, LE).

Bei dieser Methode wird 10 bis 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe in T1 gewichteten Aufnahmen eine Aufhellung nachgewiesen, die durch Rückstände von Kontrastmittel im Narbengewebe verursacht wird(42). Zu beachten ist, dass auch kardiale Infektionen(44) oder Kardiomyopathien(45) zur Ausbildung von Narbengewebe führen können, so dass es sich bei LE nicht um den alleinigen Nachweis einer stattgefundenen Ischämie handelt. Abbildung

2.5 illustriert den Zusammenhang zwischen Kontrastmittelanreicherung in der MRT und der Histologie an einem Tiermodell. Es ist ein Hundeherz abgebildet bei dem 8 Wochen zuvor ein Koronargefäß künstlich verschlossen worden war. Links sind T1 gewichtete Bilder zu sehen, die 45-60 Minuten nach Kontrastmittelapplikation am isolierten Herzen (*ex vivo*) aufgenommen wurden. Später konnten in der Histologie mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) vernarbte Bereiche angefärbt werden, die weitgehend den Arealen mit *late enhancement* entsprechen(45). In weiteren Vergleichen mit Stress-Echokardiographie(46, 47), SPECT(48, 49) und Positronen-Emissions-Tomographie(50, 51) hat sich das *delayed enhancement* als der Goldstandard der kardialen Narbendarstellung etabliert. Klinisch relevant ist die Tatsache, dass sich anhand von *delayed enhancement* beurteilen lässt, ob eine gestörte Pumpfunktion nach Revaskularisation reversibel oder irreversibel ist(52).

2.5.3 Der BOLD-Effekt

In den folgenden Abschnitt wird genauer auf die Suszeptibilitätsbildgebung mit Hilfe des BOLD-Effektes eingegangen.

Magnetische Eigenschaften von Hämoglobin

Ogawa konnte 1990 erstmalig an Gehirnen von Ratten nachweisen, dass sich T2*-Zeiten abhängig von der Oxygenierung (Sauerstoffsättigung) des kapillären Blutes verändern(53, 54).

Hämoglobin, in seiner desoxygenierten Form, spielt für die Erklärung der veränderten Relaxationszeiten eine zentrale Rolle. Desoxyhämoglobin entsteht wenn oxygeniertes Hämoglobin während der Kapillarpassage seinen Sauerstoff abgibt. Mit der Abgabe von Sauerstoff verändern sich auch seine magnetischen Eigenschaften(55). Das desoxygenierte Hämoglobin wird paramagnetisch, d.h. es ruft in einem externen Magnetfeld eine lokale Feldverstärkung hervor. Oxygeniertes, also sauerstoffbeladenes Hämoglobin dagegen ist diamagnetisch, d.h. es bewirkt lokal eine minimale Abschwächung des externen Feldes. Aus diesem Grund ruft vor allem Desoxyhämoglobin Magnetfeldinhomogenitäten hervor, die zu einer Verkürzung der transversalen Relaxationszeiten, insbesondere von $T2^*$, führen. Dieser Zusammenhang zwischen Oxygenierung und $T2^*$ -Zeiten wird als BOLD (*blood oxygenation level-dependent*)-Effekt bezeichnet. Im Vergleich zu einem von außen zugeführten KM wie Gadolinium ist der Effekt von Desoxy-Hb wesentlich schwächer ausgeprägt, trotzdem ist seine Wirkung mit einem körpereigenen Kontrastmittel vergleichbar.

Besonderheiten der kardialen Mikrozirkulation

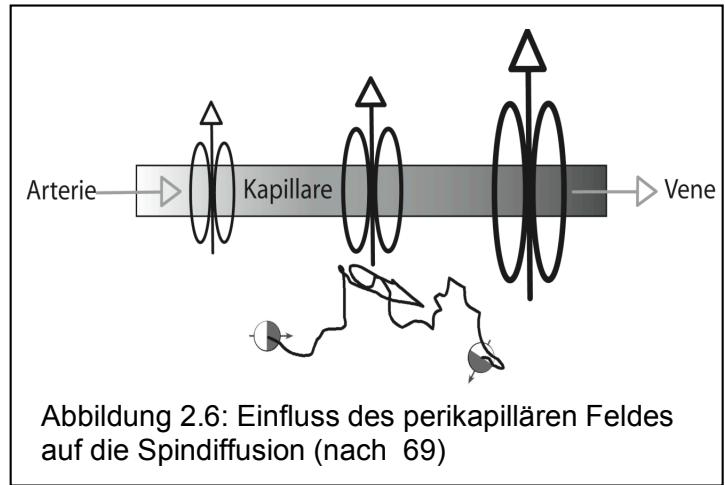
Eine Besonderheit des Herzmuskels ist seine hohe Sauerstoffextraktion. Arteriell Blut ist zu 95-100% mit Sauerstoff gesättigt. In den Kapillaren, die zwischen den Herzmuskelzellen liegen, sinkt die Sättigung auf 20 bis 30% im venösen Schenkel der Kapillare. Dementsprechend liegt das Hämoglobin am Ende der Kapillarpassage etwa zu 70% in der desoxygenierten Form vor. Da arteriell kaum Desoxyhämoglobin vorkommt, befindet sich der überwiegende Teil in den Kapillaren oder im venösen System. Wie anatomische Untersuchungen von Kassab und Kaul (56) herausfanden, macht das venöse System nur ca. 5% des intramyokardialen Blutvolumens aus, dagegen liegt der Anteil des Kapillarsystems bei 90%. Insofern ist unter Ruhebedingungen der Gehalt an Desoxy-Hb im Herzgewebe eng mit der Kapillardichte verknüpft.

Beobachtungen an Probanden unter Vasodilatation

Wird nach Gabe eines Vasodilatators wie Adenosin oder Dipyridamol die Perfusion des Kapillarbettes stärker angehoben als der Sauerstoffverbrauch (so genannte „Luxusperfusion“), sinkt der Anteil von Desoxy-Hb im Kapillarsystem. Dies wurde in der Vergangenheit eingesetzt, um den Einfluss von Desoxy-Hb auf gemessene Relaxationszeiten abzuschätzen. So konnte an gesunden Probanden gezeigt werden, dass sich $T2^*$ nach Induktion einer Luxusperfusion verlängert (57, 58, 59)

Theoretische Überlegungen

Eine von Bauer et al. (60, 61) formulierte Theorie beschreibt die von Desoxy-Hb hervorgerufenen Magnetfelddinhomogenitäten auf kapillärer Ebene. Unter der Annahme, dass Kapillaren Zylinder sind, die in regelmäßigen Abständen angeordnet sind, entwickelten sie ein Zweikompartimente-Modell, das zwischen Kapillare und dem umgebenden Bereich unterscheidet.



Desoxy-Hb befindet sich in den Erythrozyten, die wiederum die Kapillaren nicht verlassen können. Durch diese Konzentrierung verstärken sich die paramagnetischen Eigenschaften von Desoxy-Hb zu einem perikapillären Feld.

Es wurde angenommen, dass das von Desoxy-Hb getragene Magnetfeld nicht auf die Kapillaren beschränkt ist, sondern auch Protonen im perikapillären Raum beeinflusst (Abb. 2.6). Diese Protonen befinden sich durch Diffusion in ständiger Bewegung. Innerhalb einer $T2^*$ -Relaxationszeiten (30-40ms bei Niedrigfeldern) kann dabei ein Proton theoretisch die Strecke von $7\mu\text{m}$ „durchwandern“. Der Abstand zwischen zwei Kapillaren beträgt dagegen im Mittel nur $19\mu\text{m}$. Es wurde weiter davon ausgegangen, dass die durch Spindiffusion hervorgerufenen Feldfluktuationen, in der Größenordnung des kapillären Feldes liegen. Es summieren sich folglich zwei Feldinhomogenitäten:

- 1.) Das durch die paramagnetischen Eigenschaften des Desoxyhämoglobin verursachte perikapilläre Magnetfeld
- 2.) Die Spindiffusion der Protonen im perikapillären Magnetfeld

Beide Prozesse bewirken eine verkürzte Transversalrelaxationszeit, wobei die Theorie von Bauer allein die extravaskulären Effekte als ausschlaggebend ansieht(60).

Entscheidend an dem Modell ist, dass die regelmäßigen Feldfluktuationen aufgrund von Spindiffusion durch ein statistisches Verfahren, der *strong collision dynamic* beschrieben werden.

Die vorgestellte Theorie von Bauer geht dabei von anderen Annahmen aus als die Theorie von Yablonski und Haacke(62), die den Spin als statisch ansehen, bzw. die Spindiffusion vernach-

lässigen (*static dephasing regime*). Bauer argumentiert, dass der Spin nur dann als statisch gelten kann, wenn das perikapilläre Magnetfeld wesentlich höher ist als die durch Spindiffusion verursachte Inhomogenität. Dies werde jedoch nur bei Feldstärken erreicht, die oberhalb der Leistungsfähigkeit klinischer Scanner liegen.

Des Weiteren unterscheidet sich die Theorie von Bauer in der Vernachlässigung der Spindiffusion aus dem Kapillarraum heraus. Andere Autoren hatten festgestellt, dass die Kapillarwand von Protonen innerhalb der $T2^*$ -Relaxationszeit nicht durchquert werden kann(63).

Beobachtungen an Patienten mit KHK

In Untersuchungen an Patienten mit Koronarer Herzkrankheit konnte gezeigt werden, dass sich $T2^*$ ischämischen Myokards nach Induktion einer Luxusperfusion stärker als an gesunden Herzen verändert(64, 65, 66). Teilweise konnten poststenotische Segmente auch unter Nativbedingungen an verkürztem $T2^*$ erkannt werden. Die Untersuchungen sprechen dafür, dass eine Stenose zu Veränderungen der Mikrozirkulation führt, die wiederum Einfluss auf die Desoxy-Hb Konzentration im Gewebe haben.

Kapillarrekutierung als Ursache verkürzter $T2^*$

Um die veränderten Relaxationszeiten in ischämischen Bereichen zu erklären, wurden von Wacker et al. Anpassungsreaktionen der kardialen Mikrozirkulation vermutet(65, 66). Wie in Abschnitt 2.1 beschrieben, führt eine Stenose im nachgeschalteten Myokard zu Kompensationsmechanismen, die ihre funktionelle Bedeutung wiedergeben. Es wurde angenommen, dass durch Kapillarrekutierung zuvor funktionell verschlossene Kapillaren geöffnet werden, und damit die Zahl der perfundierten Kapillaren zunimmt. Da die neu geöffneten Kapillaren über gleiche Desoxy-Hb Gradienten verfügen, würde dies eine Zunahme der durch Desoxy-Hb verursachten Feldinhomogenitäten bedeuten.

Die Anpassung der Mikrozirkulation auf reduzierte Perfusion ließe sich demzufolge anhand eines verkürzten $T2^*$ darstellen. Basierend auf dieser Annahme wurden in vorliegender Arbeit die Entscheidungen über eine Ischämie bei den untersuchten Patienten getroffen.

2.6 Studienprotokoll

2.6.1 Organisation

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messungen wurden in Zusammenarbeit von Medizinischer Klinik, Nuklearmedizin und EP 5 des Physikalischen Institutes der Universität Würzburg durchgeführt. Ferner wurde die vorliegende Studie organisatorisch in den Ablauf einer internati-

onalen Multicenter Phase III Studie integriert, die die erweiterte Zulassung des MRT-Kontrastmittels Omniscan™ zum Ziel hatte.

Die T2*-Messungen, die den Kern dieser Arbeit bilden, waren zunächst nicht Teil des Multicenter-Studienprotokolls, sondern wurden alleine in Würzburg nach Absprache mit der Studienleitung hinzugefügt. Das Protokoll der Multicenter-Studie wurde dadurch nicht verletzt. Generell wurden die BOLD-Daten vor Applikation des Kontrastmittels akquiriert.

Das Studienprotokoll wurde am 17.7.03 von der Ethikkommission der Universität Würzburg mit der Nummer 97/03 genehmigt. Am 1.2.2004 wurde die Studie in Würzburg nach Einschluss von 55 Patienten beendet.

Vor ihrer Teilnahme klärte ein Kardiologe alle Patienten über die Kernspin-Untersuchung und möglichen Nebenwirkungen der applizierten Medikamente auf. Alle Patienten nahmen freiwillig teil und waren darüber informiert, ihre Teilnahme jederzeit abbrechen zu können. Alle Patienten gaben nach umfassender Information ihr schriftliches Einverständnis. Da das Protokoll der Multicenter-Studie auch Stress-Messungen unter Adenosin vorsah, verzichteten die Patienten 12 Stunden vor der MRT-Untersuchung auf Koffein, Aminophylline und Nitrate.

Bei allen Patienten wurde in regelmäßigen Abständen Blutdruck gemessen. EKG und Pulsoxymetrie wurde kontinuierlich überwacht. Während der gesamten Messung war ein Arzt am Messplatz, dem ein Defibrillator und Notfallkoffer zur Verfügung stand.

Die Studie sah die Untersuchung jedes Patienten mit Herzkatheter, MRT und Myokardszintigraphie vor. Die Untersuchungen im Herzkatheterlabor und in der Nuklearmedizin erfolgten nach üblichen Routineprotokollen, wie sie in Abschnitt 2.4.2 und 2.4.3 erläutert wurden.

2.6.2 Patientenkollektiv und Ausschlußkriterien

Für die Studie wurden 55 Patienten an der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg eingeschlossen. Kriterien dafür waren der klinische Verdacht auf eine Koronare Herzkrankheit oder eine bereits bekannte KHK. Ausschlusskriterien waren einerseits die Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung wie implantierte Schrittmacher und intrakorporales Metall. Daneben wurden Patienten nicht in die Studie aufgenommen, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten (Auszug):

- Arrhythmia absoluta
- Akuter Myokardinfarkt innerhalb der letzten 14 Tage
- Instabile Angina pectoris

- mehr als ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte
- Atrioventrikulärer Block 2. oder 3. Grades, *sick sinus syndrome*, symptomatische Bradykardie
- Schwangere (gesichert über β -HCG-Nachweis) oder Mütter in der Stillzeit
- Asthma bronchiale, Bronchospasmen oder andere obstruktive Lungenerkrankungen

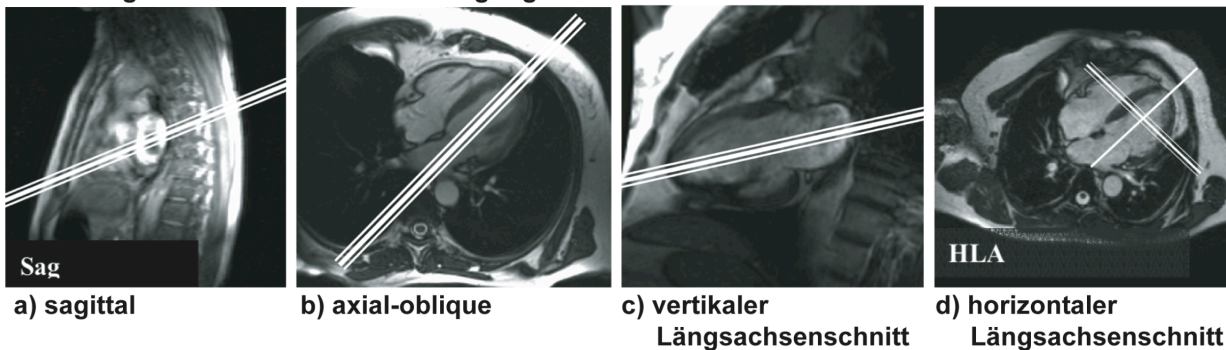
2.6.3 Ablauf der MRT-Messung

Die MRT-Untersuchungen wurden an einem Vision Ganzkörper tomographen der Firma Siemens (Siemens Medical Solutions, Erlangen) durchgeführt. Das Gerät verfügt über eine statische Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla und kann maximale Gradientenfelder von 25mT/m in 0,6ms aufbauen (entspricht einer *slew rate* von 41,6 mT/m/s). Die Anregung mittels HF-Impulsen erfolgte über die integrierte Ganzkörperspule (*body coil*). Um ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) zu erreichen, wurden die Signale mit einer 4 *element phased-array* Körperoberflächenspule detektiert.

Der Ablauf der MRT-Untersuchung war für alle Patienten prinzipiell gleich. Nach Anlegen der EKG-Elektroden und Blutdruckmanschette wurden für die Kontrastmittel- und Stressmessungen des Multicenter-Protokolls an beiden Armen je ein Venenverweilkatheter in eine Cubitalvene eingeführt. Einen Überblick über die Reihenfolge der verschiedenen Messungen findet sich im Anhang dieser Arbeit. Die dort mit * markierten Abschnitte waren Teil der Multicenterstudie und werden in dieser Arbeit nicht behandelt. Die Körperspule wurde angelegt und ihre korrekte Lage nach dem Setup des Tomographen überprüft.

Wahl der Bildebene

Abbildung 2.7 Scout-Bilder zur Festlegung der Bildebene



Bevor die Sequenz zur Messung der T2*-Zeit zum Einsatz kam, mussten die Bildschichten für

die Kurzachsenschnitte festgelegt werden. Hierzu wurde eine Serie von Scoutbildern mit Hilfe der FLASH-Sequenz und gleichzeitiger Atemanhaltetechnik (*breath hold*) erzeugt.

Zuerst wurde in den sagittalen Scoutbildern durch den linken Ventrikel ein axial-obliquier Schnitt (Abb. 2.7a) gelegt. Im Vier-Kammer-Blick (Abb. 2.7b) ließ sich dann ein vertikaler Längsachsenschnitt (Abb. 2.7c) planen. In der folgenden Scoutserie konnte ein horizontaler Längsachsenschnitt (Abb. 2.7d) bestimmt werden, der die Platzierung der Kurzachsenschnitte erlaubte. Vor Beginn des Messprotokolls wurden probeweise Bilder in der vorgesehenen Schicht erzeugt, um die korrekte Lage des *field of view* zu überprüfen und Überlappungsartefakte rechtzeitig zu erkennen.

BOLD-Sequenz

Die T₂*-Messung erfolgte ebenfalls in Atemanhaltetechnik durch eine segmentierte Multigradientenechosequenz mit sechs Echos. Die Datenakquisition begann in der späten Diastole (300ms nach der R-Zacke) aufgrund der geringeren Herzbewe-

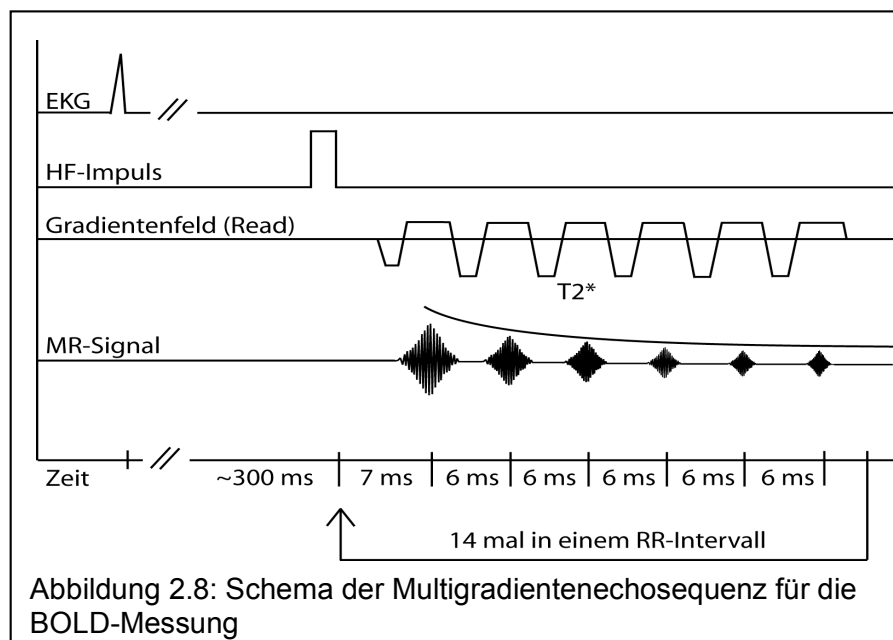


Abbildung 2.8: Schema der Multigradientenechosequenz für die BOLD-Messung

gung. Das erste Echo wurde nach 7 ms gemessen, die folgenden nach jeweils 6 ms (Abb. 2.8). Es wurden 12-14 Wiederholungen in einem RR-Intervall durchgeführt. Sechs Bilder zu den verschiedenen Echozeiten konnten nach 18 Herzschlägen erzeugt werden.

Delayed Enhancement

Das Messprotokoll sah zwei *first pass*-Messungen vor, die in dieser Arbeit nicht ausgewertet wurden. Dabei wurde über den venösen Zugang zweimal Kontrastmittel (Gadodiamid entspricht Gd-DTPA-BMA) in der Dosierung von 0,075 mmol pro kg Körpergewicht appliziert. 15 min nach der Kontrastmittelgabe für den Ruhe *first pass* erfolgte die Narbendarstellung per *late enhancement*. Die Bilder wurden mit einer FLASH Sequenz 200 bis 380ms nach Einstrahlen eines Inversionsimpulses aufgenommen. TI wurde individuell so gewählt, dass normales Myokard

schwarz erschien und Bereiche mit KM-Aufnahme sich deutlich kontrastierten. Nach Ende der Messung wurde von einem erfahrenen Untersucher entschieden, ob in den vier Segmenten eine transmurale oder allein eine subendokardiale Kontrastmittelanreicherung vorlag.

Volumetrie

Durch so genannte Cine-Sequenzen konnte die Kontraktilität des Ventrikels im Kurzachsenschnitt qualitativ beurteilt werden. Durch Vermessen des intraventrikulären Blutvolumens in Diastole und Systole konnte mit hoher Genauigkeit die Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels berechnet werden.

2.7 Auswertung und Ergebnisdarstellung

2.7.1 Koronarangiographie

Die digital gespeicherten Aufnahmen der Koronarangiographie wurden nach Beendigung der Untersuchung ohne Kenntnis der Szintigraphie oder MRT-Befunde vom Untersucher beurteilt. Die Befunde wurden abhängig vom Gefäß, Lokalisation und Schweregrad dokumentiert. Ferner wurde festgehalten, ob dem Untersucher Kollateralen bzw. eine retrograde Füllung des stenosierten Gefäßes aufgefallen war. Unter der Annahme eines ausgeglichenen Versorgungstypes wurde der Koronarbefund gemäß Abbildung 2.1 den Segmenten des Kurzachsenschnittes zugewiesen. Dabei wurde unterschieden zwischen

0 = Zuführendes Gefäß zu weniger als 75% stenosiert, hämodynamische Auswirkungen nicht zu erwarten

1 = zuführende Arterie über 75% stenosiert, hämodynamische Auswirkungen sind anzunehmen

2 = versorgende Arterie hämodynamisch relevant stenosiert, aber Kollateralen vermutet

War bei einer zurückliegenden Katheter-Intervention ein Stent implantiert worden und keine Restenosierung aufgetreten, wurden die versorgten Segmente der Kategorie 0 zugeordnet. Bei Stent-Verschluß fielen die abhängigen Segmente je nach Kollateralisierung in Kategorie 1 oder 2. Die auf diese Weise kodierten Informationen über die einzelnen Myokardsegmente wurden zum Vergleich mit der MRT-Untersuchung und Myokardszintigraphie verwendet.

2.7.2 Myokardszintigraphie

Die rekonstruierten Schnittbilder der SPECT-Untersuchung wurden vom Untersucher getrennt nach Ruhe und Stress-Untersuchung beurteilt. Als Vergleich für die T2*-Messungen diente allein der Befund des midventrikulären Kurzachsenschnittes, da diese Ebene für die T2*-

Messungen ausgewählt worden war. Es wurde unterschieden in 0 = unauffällig, 1 = Minderspeicherung, 2 = verstärkte Minderspeicherung.

Der szintigraphische Narbennachweises galt als positiv, wenn eine fixierte Perfusionsstörung vorlag, also keine Änderung der Minderspeicherung zwischen Ruhe- und Stress-Untersuchung festgestellt wurde.

Der Vergleich des Narbennachweises wurde abweichend vom beschriebenen AHA-Schema der sechs Segmente in einem vier Segmente-Schema mit VW, HW, Septum und Seitenwand durchgeführt. Es wurden alle drei Kurzachsenschnitte (basal, midventrikulär, apikal) für den Vergleich mit dem *delayed enhancement* in der MRT herangezogen.

2.7.3 Magnetresonanztomographie

Segmentierung, Exponentialfit und Ausschluss von Messungen

Die Bilder wurden in digitalisierter Form gespeichert und später offline an einem Personal Computer ausgewertet. Die T2*-Zeiten des Myokardes konnten nach Abschluß der Messung nicht direkt von den erzeugten Bildern abgelesen werden. Dafür mussten die Kurzachsenschnitte des linken Ventrikels mit Hilfe des Programmes „Cardio Perfusion“ von Hand segmentiert werden.

„Cardio Perfusion“ wurde für den Sonderforschungsbereich 355/A1 der Deutschen Forschungsgemeinschaft von F. Fidler und V. Jellus gemeinsam entworfen und von V. Jellus umgesetzt. Die bei dieser Arbeit eingesetzte Erweiterung von F. Fidler greift allerdings nur noch

auf die graphische Oberfläche des ursprünglichen Programms zurück.

Zunächst wurde im ersten Bild der Serie eine *region of interest* (ROI) um das linksventrikuläre Myokard gelegt (Abb. 2.9). Danach wurde diese in sechs gleichwinklige Segmente unterteilt, wobei das Septum zur Orientierung in zwei Segmente geteilt wurde.

Die Segmente wurden von der Software entsprechend der Abbildung 2.1 mit 0 bis 5 nummeriert. Die ROIs des ersten Bildes konnten dann auf die 5 Folgebilder der gleichen Serie kopiert werden. Um sicherzustellen, dass die

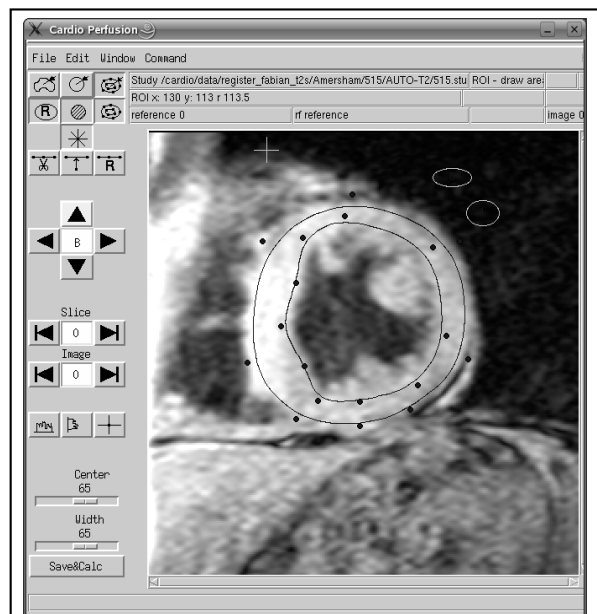


Abbildung 2.9: Segmentierung der BOLD-Messung mit Cardio Perfusion

Segmentierung keiner Lernkurve unterliegt, wurde, um gleiche Bedingungen zu schaffen, die Platzierung der ROIs in zwei weiteren Durchgängen kontrolliert und angepasst.

Im nächsten Schritt erfolgte eine Bewertung aller sechs Segmente einer Bilderserie mit --, -, 0,

Tabelle 2.1 Kriterien für die Beurteilung der Bildqualität des Kurzachsenschnittes	
--	sehr starke Artefakte, Myokard nicht zu erkennen
-	starke Artefakte, Myokard hat keine klare Grenze
0	Myokard klar zu erkennen, aber leicht unscharf aus unbekanntem Grund
+	Gute Messung, scharfe Grenzen
++	sehr gute Messung, einzelne Trabekel zu erkennen
Klassifikation	
A++	Atemartefakt
A+	
S	Suszeptibilitätsartefakt
G	Ghosting-Artefakt

+, ++. Dabei dienten die in Tabelle 2.1 angegebenen Kriterien als Entscheidungshilfe. Falls erkennbar wurde zusätzlich das verursachende Artefakt festgehalten.

Artefakte infolge von Atemexkursionen des Patienten waren an Streifen in der Lunge gut zu erkennen (Abb. 2.10). Je nach Schweregrad erfolgte eine Einteilung der Atemartefakte in A+ oder A++. Im Bewusstsein, an dieser Stelle ein sehr subjektives Bewertungssystem zu verwenden, wurden auch die Bewertungen zwei weitere Male

überprüft. Einzelne Segmente, die mit -- und - bewertet worden waren, wurden a priori von der Berechnung ausgeschlossen. War mehr als die Hälfte der Segmente (>3) negativ bewertet worden, wurde der gesamte Datensatz verworfen.

Nach der Segmentierung und dem manuellen Ausschluss von einzelnen Bilderserien und Segmenten konnte für die verbleibenden Bilder T2* segmentweise berechnet werden.

Eingesetzt wurde das eigens für diesen Zweck von Dr. Florian Fidler, Physikalisches Institut der Universität Würzburg, entwickelte Programm T2*-Fit. Anhand der aus den sechs

Bildern einer Serie ermittelten Saturationszeiten wählte das Programm für jedes Segment die am besten passende T2*-Relaxationskurve aus, mit der dann T2* berechnet werden konnte. Trotz der manuellen Vorselektion gab es unter den berechneten Werten Ausreißer, die vom Programm

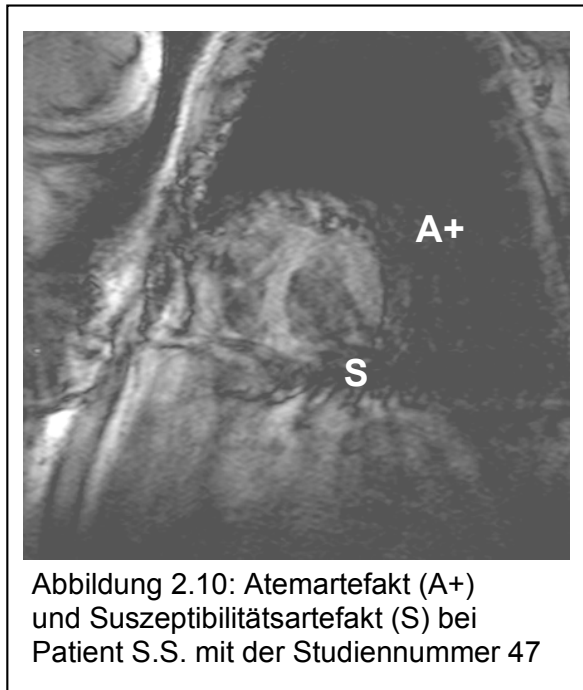


Abbildung 2.10: Atemartefakt (A+) und Suszeptibilitätsartefakt (S) bei Patient S.S. mit der Studiennummer 47

selbst als unwahrscheinlich eingestuft und eliminiert wurden. Dafür verwendete das Programm folgende Kriterien:

- 1.) Die T2*-Werte durften nur zwischen 10 ms und 50 ms liegen. Im Vergleich zu Angaben von T2* in der Literatur(65, 57, 67, 68) wurde diese Spanne weit gewählt, Werte außerhalb dieser Grenzen mussten als Messfehler interpretiert werden.
- 2.) Der Wert direkt nach der Anregung durfte nicht mehr als 2% von der errechneten T2*-Relaxationskurve abweichen. In diesem Fall waren größere Störungen der Folgebilder zu vermuten.
- 3.) Der Fehler der Exponentialkurve musste unter 10% liegen.
- 4.) Die T2*-Werte der Segmente durften maximal 20% vom Mittelwert aller Segmente abweichen (Medianfilter).

Segmente, die eines der genannten Kriterien verletzten, wurden vom Programm ausgeschlossen und gingen nicht in die Berechnung der T2*-Zeit des Segmentes ein. Teilweise führte dies dazu, dass am Ende der Berechnung für einzelne Segmente keine gültige T2*-Zeit berechnet werden konnte.

Entscheidungsregeln im vereinfachten klinischen Modell des Herzens

Das Zwei-Segment-Modell

Ziel der nächsten Schritte war es, eine objektive Auswertung der erhaltenen MRT-Daten zu finden, die gleichzeitig den hohen interindividuellen Schwankungen der T2*-Messungen Rechnung trug. Aufgrund der hohen Störanfälligkeit konnte kein absoluter Wert für T2* definiert werden, ab dem Myokard als erkrankt gelten sollte. Stattdessen war es nötig, die Messung eines jeden Patienten vorerst isoliert zu betrachten. In einem vereinfachten klinischen Modell wurde das Herz in Vorder- und Hinterwand unterteilt. In diesem Zwei-Segment-Modell wurden $T2^*_{vw}$ und $T2^*_{hw}$ jeweils durch Mittelung der Einzelsegmente 0 bis 2 und 3 bis 5 berechnet. Mit Hilfe der Formel 2.4 wurde der Unterschied zwischen $T2^*_{vw}$ und $T2^*_{hw}$ genormt auf die Vorderwand ermittelt.

$$\text{Formel 2.4 Myokardindex} = \frac{T2^*_{vw} - T2^*_{hw}}{T2^*_{vw}};$$

Das Ergebnis von Formel 2.4 lieferte einen Index, anhand dessen die Entscheidung getroffen wurde, ob VW oder HW betroffen waren.

Gestützt auf Vorarbeiten (65, 66, 69) wurde dies unter der Annahme durchgeführt, ischämisches Myokard würde eine verkürzte T2*-Relaxation aufweisen. Angenommen bei einem Patienten wäre die Vorderwand durch eine isolierte Stenose des RIVA be-

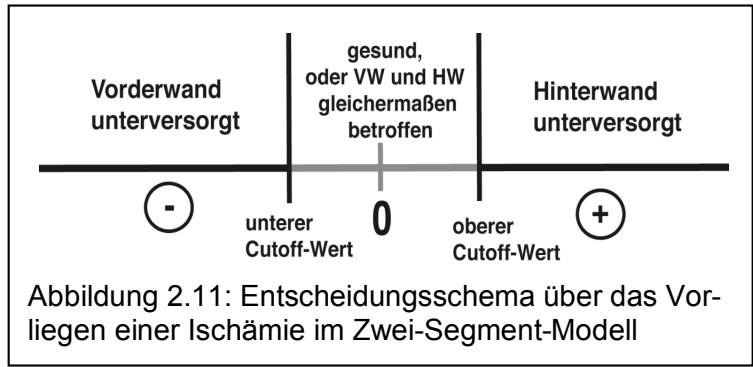


Abbildung 2.11: Entscheidungsschema über das Vorliegen einer Ischämie im Zwei-Segment-Modell

troffen, sollte sich dies in einem negativen Index widerspiegeln. Als indifferent versorgt galten Patienten deren Index zwischen einem oberen und unteren Grenzwert (*cutoff*) lag. Abbildung 2.11 veranschaulicht das zugrunde liegende Schema.

Wie sich herausstellte, war es zuverlässiger, im Nenner von Formel 2.4 $T2^*_{VW}$ statt $T2^*_{HW}$ zu verwenden. Zum einen lag dies an den in Segment 3 verstärkt auftretenden Suszeptibilitätsartefakten. Andererseits war die Hinterwand im Kollektiv häufiger durch Koronarstenosen betroffen, so dass sie keinen stabilen Referenzwert bildete.

Von einem Computerprogramm wurde nun, gemäß der beschriebenen Regeln, die Entscheidung getroffen, ob die T2*-Messung Hinweise auf eine Ischämie der Vorderwand oder

Katheter Aussage VW	Katheter Aussage HW	Katheter Aussage kein Unterschied	VW als krank erkannt	HW als krank erkannt	gesund als gesund erkannt	T2*Vorhersage falsch positiv VW	T2*Vorhersage falsch positiv HW	T2* Vorhersage falsch negativ
0	0	1	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	WAHR	FALSCH
1	0	0	WAHR	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH
0	0	1	FALSCH	FALSCH	WAHR	FALSCH	FALSCH	FALSCH
0	1	0	FALSCH	FALSCH	FALSCH	WAHR	FALSCH	FALSCH
0	0	1	FALSCH	FALSCH	WAHR	FALSCH	FALSCH	FALSCH
1	0	0	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	WAHR	FALSCH
0	0	1	FALSCH	FALSCH	WAHR	FALSCH	FALSCH	FALSCH
0	1	0	FALSCH	WAHR	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH
0	1	0	FALSCH	FALSCH	FALSCH	WAHR	FALSCH	FALSCH
1	0	0	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	WAHR
0	0	1	FALSCH	FALSCH	WAHR	FALSCH	FALSCH	FALSCH
0	0	1	FALSCH	FALSCH	WAHR	FALSCH	FALSCH	FALSCH

Abbildung 2.12: Screenshot der Computerauswertung des 2-Segment-Modells

Hinterwand gab. Danach wurden die so gewonnen Aussagen der T2*-Messung mit den Ergebnissen der Katheter-Untersuchung verglichen, die dafür ebenfalls auf die Aussage VW, HW oder indifferent reduziert wurde. Lag beispielsweise eine Dreigefäßerkrankung mit signifikanten Stenosen vor, wurde betreffender Patient in der gleichen Kategorie geführt, wie ein Patient mit intakten Koronararterien. Auf die Schwäche dieser Vereinfachung wird im Diskussionsteil näher eingegangen.

Übereinstimmungen und Fehler der T2*-Aussage wurden aufgeschlüsselt in richtig/falsch positiv, richtig/falsch negativ (Abb. 2.12). Anschließend konnte anhand der Formeln 2.6 bis 2.9 der

positiv prädiktive Wert, neg. prädiktive Wert, Sensitivität und Spezifität berechnet werden. Zusätzlich wurde die direkte Übereinstimmung (identification rate) nach Formel 2.5 berechnet.

RP= richtig positiv=HW/VW als erkrankt erkannt, FP= falsch positiv,

RN= richtig negativ= gesund als gesund erkannt, FN= falsch negativ

$$\text{Formel 2.5 : direkte Übereinstimmung oder identification rate} = \frac{(RP + RN)}{\text{gesamte Anzahl}};$$

$$\text{Formel 2.6 : positiv prädiktiver Wert} = \frac{RP}{RP + FP};$$

$$\text{Formel 2.7 : negativ prädiktiver Wert} = \frac{RN}{FN + RN};$$

$$\text{Formel 2.8 : Sensitivität} = \frac{RP}{(RP + FN)};$$

$$\text{Formel 2.9 : Spezifität} = \frac{RN}{(RN + FP)};$$

Alle Werte werden prozentual angegeben und charakterisieren die Zuverlässigkeit diagnostischer Tests.

Zur weiteren Prüfung der statistischen Signifikanz der Klassifikation anhand des Vorhersagewertes wurde eine Diskriminanzanalyse unter SPSS 11 durchgeführt. Hierbei wurde geprüft, ob sich die Gruppen (VW, HW, Indifferent) anhand von Gruppenmittelwerten voneinander unterscheiden lassen. Der dabei berechnete Eigenwert gibt die Streuung zwischen den Gruppen im Verhältnis zur Streuung innerhalb der Gruppe wieder. Das gleichzeitig ausgegeben Wilks-Lambda misst die Strenge des Zusammenhanges zwischen den Funktionswerten der Diskriminanzfunktion und den Gruppen der abhängigen Variablen(70).

Um eine Einschätzung dieser neuen Methode im Vergleich zu etablierten Verfahren des Ischämienachweises zu erhalten, wurde die Myokardszintigraphie herangezogen. Die Befunde der Nuklearmedizin wurden dafür ebenfalls auf die Aussage VW, HW und gesund (bzw. gleichmäßig betroffen) reduziert. Diese Aussagen wurden anschließend analog mit denen der Koronarangiographie verglichen und statistisch ausgewertet.

Das Drei-Segment-Modell

In einer anderen Auswertung wurden die sechs ursprünglichen Segmente nach den Strömungsgebieten der drei Koronararterien zusammengefasst. Hier sollte untersucht werden, wie zuverlässig die T2*-Messung unterversorgte Stromgebiete einzelner Gefäße identifizieren kann.

In Abbildung 2.1 wird ersichtlich welche Segmente, analog dem AHA-Schema, als repräsentativ für die drei Herzkranzgefäße erachtet wurden. Auch hier wurde nach Formeln 2.10 bis 2.12 ein Myokardindex berechnet.

$T2^*_{RIVA}$ = Mittelwert Segment 0 und 5; $T2^*_{RCX}$ = Mittelwert Segment 1,2; $T2^*_{RCA}$ = Mittelwert Segment 3,4

$$\text{Formel 2.10 : } RIVA - Index = \frac{T2^*_{RIVA} - \bar{X}(T2^*_{RCX} + T2^*_{RCA})}{\bar{X}(T2^*_{RCX} + T2^*_{RCA})};$$

$$\text{Formel 2.11 : } RCX - Index = \frac{T2^*_{RCX} - \bar{X}(T2^*_{RIVA} + T2^*_{RCA})}{\bar{X}(T2^*_{RIVA} + T2^*_{RCA})};$$

$$\text{Formel 2.12 : } RCA - Index = \frac{T2^*_{RCA} - \bar{X}(T2^*_{RCX} + T2^*_{RIVA})}{\bar{X}(T2^*_{RCX} + T2^*_{RIVA})};$$

Lag der Myokardindex unterhalb der unteren Grenze des Toleranzbereiches, wurde das betrachtete Stromgebiet als unterversorgt betrachtet. Ergab sich aus den Formeln 2.10 bis 2.12 ein Wert, der größer als die untere Grenze des Toleranzintervalls war, musste angenommen werden, die Stromgebiete der anderen beiden Gefäße seien unterversorgt.

Als Referenz wurde bei dieser Berechnungsweise wieder die Koronarangiographie herangezogen. Analog zu dem Verfahren im vorherigen Abschnitt wurden Sensitivität, Spezifität, pos. und neg. prädiktiver Wert berechnet. Aufgrund ihrer geringeren Ortsauflösung konnte in diesem Fall die Szintigraphie nicht als Konkurrenzverfahren herangezogen werden.

Berechnung der T2*-Zeiten für erkranktes Myokard

Die T2*-Zeiten, der in der Herzkatheteruntersuchung als ischämisch vermuteten Segmente, wurden über das Kollektiv gemittelt, so dass ein T2* für ischämisches Myokard berechnet werden konnte. Analog wurde T2* für normales Myokard berechnet. Anhand des Avitalitätsnachweises per *delayed enhancement* ließen sich Areale identifizieren, in denen Narbengewebe vermutet wurde. Zu bemerken ist, dass die angegebene T2*-Zeit für Narbengewebe keinesfalls als spezifisch anzusehen ist, da aufgrund der unterschiedlichen Segmentierung beider Methoden nur eine grobe räumliche Zuordnung möglich war.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden 55 Patienten, 38 Männer und 17 Frauen. Das mittlere Alter lag bei 65 Jahren ($\pm 9,4$). Die Patienten waren im Mittel 80 kg ($\pm 12,7$) schwer und 168 cm ($\pm 9,3$) groß. 22 Patienten hatten einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, der länger als 14 Tage zurücklag. Die Patienten zeigten durchschnittlich 2,5 Risikofaktoren wie Adipositas, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, art. Hypertonie oder familiäre Belastung. Die in der

betes mellitus, Hypercholesterinämie, art. Hypertonie oder familiäre Belastung. Die in der MRT ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag durchschnittlich bei 59% (± 12).

Bei 8 Patienten wurden aus organisatorischen Gründen keine BOLD-Messungen durchgeführt. Nach Beurteilung der Bildqualität der Messungen mussten weitere 8 Patienten ausgeschlossen werden. Ein Patient wurde zunächst von der Bildqualität als brauchbar eingestuft, wegen äußerst heterogener Daten wurde er aber von der Software T2sternfit bei der Berechnung der T2*-Zeit ausgeschlossen. Dadurch reduzierte sich das Studienkollektiv für die T2*-Auswertung auf 38 Patienten.

Für den Vergleich des Narbennachweises in MR und Myokardszintigraphie wurde bei drei Patienten eine der beiden Untersuchungen nicht durchgeführt, so dass für diese Auswertung 52 Patienten verblieben.

3.2 Zeitlicher Ablauf

Die MRT-Messungen erfolgten im Mittel 2,3 Tage (+3,1) nach der Herzkatheteruntersuchung. Im Extremfall lagen elf Tage zwischen beiden Untersuchungen. Ein Patient hatte 9 Tage vor dem Herzkathetertermin seine MRT-Untersuchung.

Die Patienten wurden durchschnittlich 3 Tage (+5) nach der Koronarangiographie in der Nuklearmedizin untersucht. Maximal folgte die szintigraphische Untersuchung 14 Tage später. Ein Patient erschien mit externen Szintigraphiedaten zum Herzkatheter, er hatte diese Untersuchung 22 Tage zuvor erhalten. Mit einer Ausnahme erfolgte die SPECT-Untersuchung der Patienten an zwei aufeinander folgenden Tagen jeweils in Ruhe und unter pharmakologischem Stress (Adenosin).

3.3 Ergebnisse Koronarangiographie

Die Herzkatheteruntersuchung zeigte 23-mal eine 1-Gefäßerkrankung(GE), elfmal eine 2-GE und fünfmal eine 3-GE. Bei 16 Patienten ließ sich der klinische Verdacht einer KHK mit der Koronarangiographie nicht bestätigen. Der Hauptstamm war zweimal, RIVA 18-mal, RCX 19 und RCA 23-mal betroffen. Insgesamt war in 13 Gefäße (6 RIVA, 4 RCX, 3 RCA) ein Stent implantiert, wovon drei restenosiert waren. Kollateralen waren bei Stenosen von RIVA und RCX jeweils fünfmal und bei Verengung der RCA siebenmal erkannt worden.

In der folgenden Auswertung wird die Kollateralisierung stenosierter Koronargefäße nicht aufgeführt. Obwohl dies untersucht wurde, war kein deutlicher Einfluss auf die Ergebnisse festzustellen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf eine gesonderte Darstellung verzichtet.

3.4 Ergebnisse Myokardszintigraphie

Ischämienachweis

Im gesamten Kollektiv war der Ischämienachweise mittels Myokardszintigraphie bei 21 Patienten in der Ruheuntersuchung und bei 28 Patienten in der Stressuntersuchung positiv.

In den rekonstruierten midventrikulären Kurzsachsenschnitten der Myokardszintigraphie stellten sich unter pharmakologischen Stress 38% mehr Segmente mit verstärkter Aktivität dar, verglichen mit der Ruhe Untersuchung. Betrachtet im vereinfachten klinischen Modell (VW, HW) wiesen von den 38 Patienten, für die gültige T2* Daten vorlagen, häufiger ein Aktivitätsanreicherung der Hinterwand auf (Tabelle 3.1).

Narbennachweis Szintigraphisch

In der Ruhe- und Stressuntersuchung der Szintigraphie zeigten 33 Patienten eine fixierte Perfu-sionsstörung als Hinweis auf eine Myokardnarbe. Von insgesamt 624 untersuchten Segmenten

Tabelle 3.1 Myokardszintigraphie – Ischämienachweis midventrikulär			
	VW	HW	Indifferent
Ruhe	2	8	28
Stress	4	13	21

waren das inferiore (26 mal) und laterale (33 mal) Segment am häufigsten betroffen. Dagegen fand sich septal (16 mal) und anterior (9mal) seltener eine fixier-te Perfusionsstörung.

3.5 Narbennachweis per *delayed enhancement*

Der in der MRT geführte Narbennachweis per *delayed enhancement* war bei 36 Patienten posi-tiv. Davon waren 15 mal anterior, 17 mal septal, 20 mal inferior und lateral 36 mal betroffen. In nur 40 Prozent der Fälle deckte sich die Narbenlokalisierung mit einem anamnestisch bekannten Myokardinfarkt. Bei den übrigen 60% war entweder trotz negativer Infarkt-anamnese eine Myo-kardnarbe gefunden worden oder die Narbenlokalisierung entsprach nicht dem bekannten Infarkt-geschehen. Bei den 38 Patienten für die gültige T2*-Daten vorlagen wurde in 15 Fällen vernarb-tes Myokard nachgewiesen.

Tabelle 3.2 Vergleich Myokardszintigraphie mit <i>delayed enhancement</i> , getrennt nach Narbenausdehnung im LE			
	LE subendokardial	LE transmural	LE gesamt
direkte Überein-stimmung	83,8%	86,7%	84,0%
Sensitivität	31,9%	52,9%	37,5%
Spezifität	88,0%	87,6%	89,3%
pos. pred. Wert	17,9%	10,7%	28,6%
neg. pred. Wert	94,1%	93,4%	92,6%

3.5 Myokardszintigraphie vs *delayed enhancement*

Unter Verwendung *des delayed enhancements* im MR als *standard of truth* erreichte die Myokardszintigraphie eine Sensitivität von 37,5% und eine

Spezifität von 89,3%. Der positiv prädiktive Wert der Myokardszintigraphie war 28,6%, der negativ prädiktive Wert lag bei 92,6%. Insgesamt beurteilten szintigraphischer Befund und *late enhancement* 84% aller Segmente übereinstimmend. Tabelle 3.2 zeigt, dass die Myokardszintigraphie bei transmuraler Narbenausdehnung eine bessere Sensitivität aufweist als bei alleiniger subendokardialer Infarzierung.

3.6 Ergebnisse Magentresonanztomographie

3.6.1 Ausgeschlossene Messergebnisse der MRT

Tabelle 3.3 Ausschluß von T2*-Messungen - ganze Datensätze		
Verursachendes Artefakt	Bildqualität	Anzahl
A++	--	15
A+	-	8
G	-	1
unbekannt	-	1
	gesamt	25

Ausschluss ganzer Datensätze

25 T2* Datensätze mussten aufgrund unzureichender Bildqualität manuell von der Berechnung ausgeschlossen werden. Bei insgesamt acht Patienten verblieben nach der Entscheidung die Aufnahmen nicht zu verwenden, keine gültigen Daten, so dass

diese nicht in die Berechnung eingingen. Wie aus Tabelle 3.3 ersichtlich, waren hauptsächlich Atemartefakte für den Ausschluss verantwortlich.

Ausschluss einzelner Segmente

Bei 10 weiteren Messungen wurden insgesamt 21 Segmente manuell als unbrauchbar (--,-) eingestuft, so dass sie nicht in die Berechnung eingingen. In 7 Fällen wurde das Suszeptibilitäts-

Tabelle 3.4 Ausschluß von T2*-Messungen - einzelne Segmente									
Datensätze gesamt	142	Anzahl Segmente (1 Datensatz = 6 Segmente)						852	
Manuell ausgeschlossen									
Segment	0	1	2	3	4	5	gesamt	Prozent	
Häufigkeit	0	1	4	9	4	3	21	2,46	
Von Software ausgeschlossen									
Segment	0	1	2	3	4	5	gesamt	Prozent	
Häufigkeit	44	47	36	41	32	35	235	27,58	
Summe									
							gesamt	Prozent	
ausgeschlossene Segmente							256	30,05	

artefakt verantwortlich gemacht. Da hier aber meist isoliert das Segment 2 oder 3 betroffen waren, führte dies nicht zum Ausschluss der jeweiligen Messung.

Bei der Berechnung der T2*-Zeiten für die sechs Segmente des Kurzachsenschnittes stufte die Software T2sternfit 235 Segmente anhand der oben aufgeführten Kriterien als unbrauchbar ein.

Insgesamt konnten 30% der gemessenen Einzelsegmente nicht in die Berechnung von T2* einbezogen werden. Eine Zusammenfassung über Umfang und Verteilung des Ausschlusses von Messdaten gibt Tabelle 3.4.

3.6.2 T2*-Zeiten

Die gemessenen T2*-Zeiten der einzelnen Segmente lagen zwischen 12 und 45 ms. Der Mittelwert lag bei 30,26ms ($\pm 6,32$). Getrennt betrachtet wiesen Segmente, die von einem stenosierten

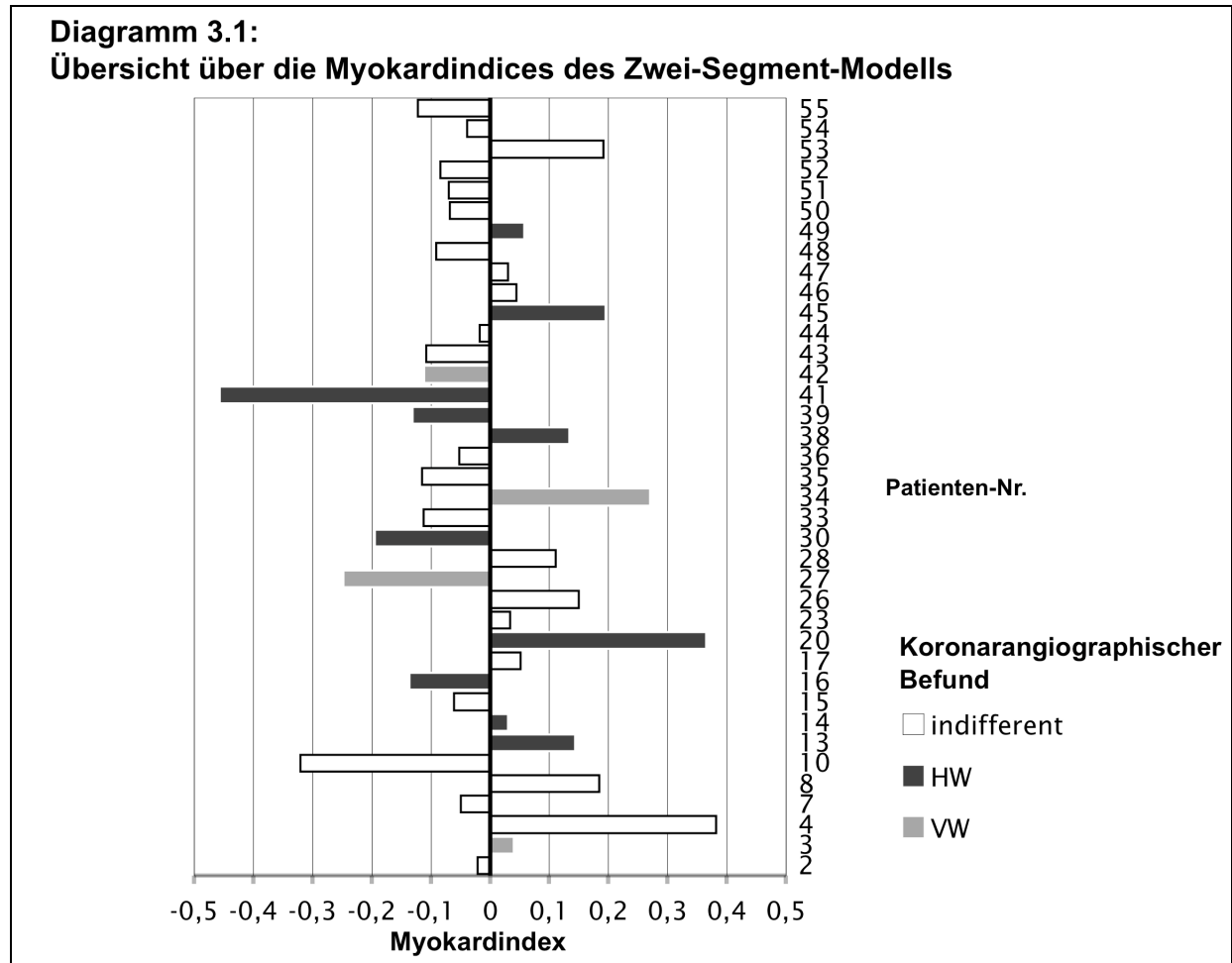
Tabelle 3.5 T2*-Zeiten	
Gesamtes Kollektiv (n=38)	
ischämisch	30,906 ms
gesund	29,873 ms
Patienten ohne positiven Narbennachweis (n=23)	
ischämisch	29,765 ms
gesund	29,946 ms
Patienten mit positivem Narbennachweis (n=15)	
ischämisch	32,162 ms
gesund	29,758 ms
Narbenareale	30,733 ms

Koronargefäß versorgt wurden, im Mittel T2*-Zeiten von 30,906ms ($\pm 5,80$) auf.

Segmente, deren versorgende Koronararterie weniger als 75% stenosiert war, zeigten im Mittel T2*-Zeiten von 29,873 ms ($\pm 4,21$). Durchschnittlich hatten vermutet ischämische Segmente eine um 3,4% verlängerte T2*-Relaxationszeit. Betrachtet man gesondert Patienten bei denen im MR keine Narbe nachgewiesen werden konnte, ist die T2*-Zeit für ischämische und gesunde Areale annähernd gleich lang (Tabelle 3.5).

In der Untergruppe der Patienten, bei denen Narbengewebe nachgewiesen werden konnte, zeigten die Segmente mit positivem LE durchschnittlich eine T2*-Zeit von 30,733ms. Dagegen war in dieser Untergruppe die T2*-Zeit koronarangiographisch ischämischer Segmente ohne nachweisbares Narbengewebe auf 32,162ms verlängert.

3.6.3 Ergebnisse im Zwei-Segment-Modell



Verteilung und Mittelwerte des Vorhersagewertes

In Diagramm 3.1 sind die Vorhersagewerte der einzelnen Patienten aufgetragen, wobei durch Schattierung markiert ist, welche Diagnose koronarangiographisch bei dem betreffenden Patienten gestellt wurde. Die Auftragung der Patienten auf der y-Achse folgt der Patientennummer, es sind nur Patienten aufgeführt, für die gültige T2*-Daten vorlagen.

Tabelle 3.6		
a) Mittlere Vorhersagewerte getrennt nach der Diagnose der Koronarangiographie		
VW	Indifferent	HW
-0,0123	-0,0063	0,00021
b) Varianz der Indices abhängig vom Herzkatheter Befund		
	„gesund“	„krank“
Mittelwert	0,01	-0,01
Stabw	0,10	0,17
Varianz	0,01	0,04

In Analogie zu Abbildung 2.11 wären die Werte der indifferenten Gruppe um Null zu erwarten, die der VW-Gruppe im negativen Bereich und die der HW-Gruppe im positiven Bereich. Wie aus Tabelle

3.6a) ersichtlich lagen die Vorhersagewerte der Patienten, die unter einer Ischämie der Vorder-

wand litten, mit -0,0123 im negativen Bereich. Die mittleren Vorhersagewerte der beiden anderen Gruppen (indifferent, HW) lagen knapp im negativen bzw. positiven Bereich.

Betrachtet man in Tabelle 3.6 b) die Varianz der Indices der Patienten, bei denen sich maximal Wandunregelmäßigkeiten („gesund“) in der Koronarangiographie fanden, fällt auf, dass sie geringer ausfällt als bei Patienten mit signifikanten Stenosen.

Diskriminanzanalyse, *cutoff*-Werte

Tabelle 3.7 Diskriminanzanalyse		
Eigenwert	Chi-square	p=
0,000	0,014	0,993

Um zu ermitteln, ob eine ROC (*receiver operated characteristic*)-Analyse zur Bestimmung des *cutoff*-Wertes möglich ist, wurde eine Diskriminanzanalyse der Myokardindices durchgeführt.

Wie aus Tabelle 3.7 ersichtlich, konnten die Vorhersagewerte den Ergebnissen „VW“, „HW“, „indifferent“ nicht in statistisch signifikanter Weise zugeordnet werden, so dass auf eine ROC -Analyse zur Berechnung des *cutoff*-Wertes verzichtet wurde. Die *cutoff*-Werte wurden für das weitere Vorgehen empirisch festgelegt. Als Grenze, ab der ein Unterschied zwischen zwei mittleren T2*-Zeiten als pathologisch gewertet wurde, galten die Werte -0,12 und 0,12. Trotz nicht vorhandener Signifikanz im gesamten Kollektiv wurde geprüft, ob die Methode der T2*-Messung in einzelnen Aspekten zur Ischämiediagnostik am Herzen geeignet ist.

3.6.4 Vergleich MRT vs Myokardszintigraphie

Diagramm 3.2 erlaubt den Vergleich der diagnostischen Leistungsfähigkeit von Myokardszintigraphie und T2*-Messung der MRT anhand der üblichen Kennzahlen, welche sich ebenfalls in Tabelle 3.8 finden. Als *standard of truth* wurden die Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchung verwendet.

Im vereinfachten klinischen Modell (HW, VW, indifferent) ergab sich zwischen Herzkatheter und MRT eine

direkte Übereinstimmung von 60,5%. Die Sensitivität der T2*-Messung lag bei 55,6%, die Spezifität bei 62,1%. Bei der Betrachtung der Patienten ohne positiven Narbennachweis verbesserten sich die Ergebnisse geringfügig.

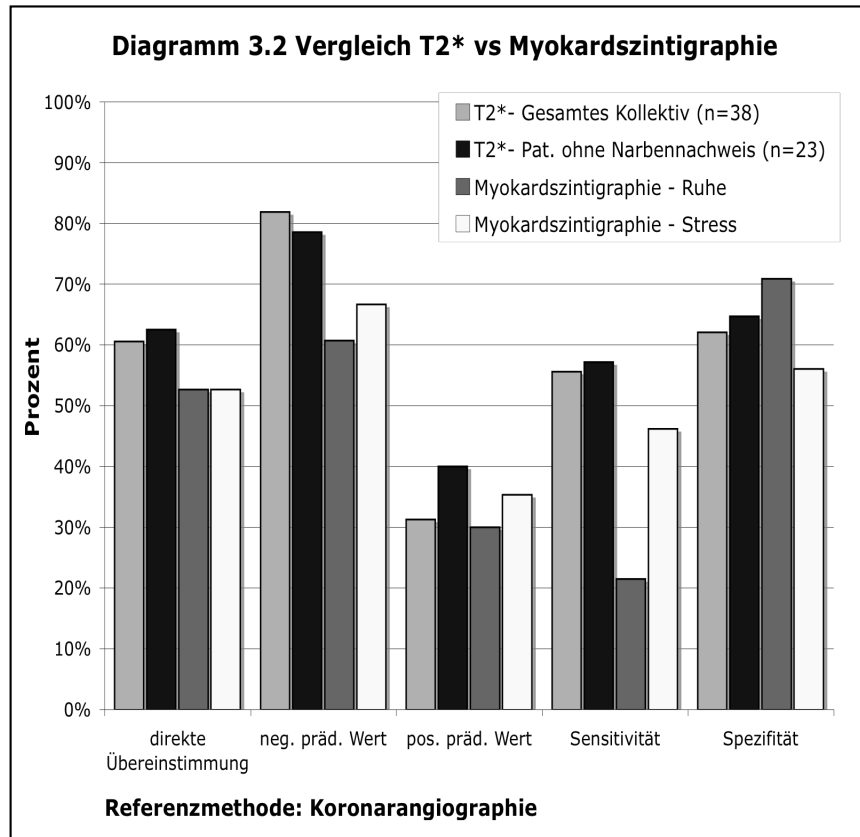


Tabelle 3.8
T2* vs Myokardszintigraphie im Zwei-Segment-Modell

Angaben in Prozent	T2*- Messung		Myokardszintigraphie	
	gesamtes Kollektiv	Pat. ohne Narbennachweis	Ruhe	Stress
direkte Übereinstimmung	60,5	62,5	52,6	52,6
neg. prädiktiver Wert	81,8	78,6	60,7	66,7
pos. prädiktiver Wert	31,3	40,0	30,0	35,3
Sensitivität	55,6	57,1	21,4	46,2
Spezifität	62,1	64,7	70,8	56,0

Die Myokardszintigraphie erreichte eine direkte Übereinstimmung mit den Herzkatheterbefunden von 52,6% in der Ruhe- und Stressuntersuchung. Die Durchführung eines Stressprotokolls in der Nuklearmedizin verbesserte die Sensitivität von 21% auf 46%.

Die Ruheuntersuchung der Myokardszintigraphie war der MRT allein bezüglich der Spezifität (70,8%) überlegen. Insgesamt verfügte die T2*-Messung über eine gleichwertige diagnostische

Aussagekraft im vereinfachten Modell des Herzens wie die Ruheuntersuchung der Myokardszintigraphie. Mit einer Sensitivität von 55 % war die MRT-Messung der Szintigraphie mit 21% überlegen. Die T2*-Messungen erreichten hohe Werte bezüglich des negativ prädiktiven Wertes (81,6% bzw. 78,6%), die allerdings vor dem Hintergrund schlechter Ergebnisse (31,3% bzw. 40%) für den positiv prädiktiven Wert zu sehen sind.

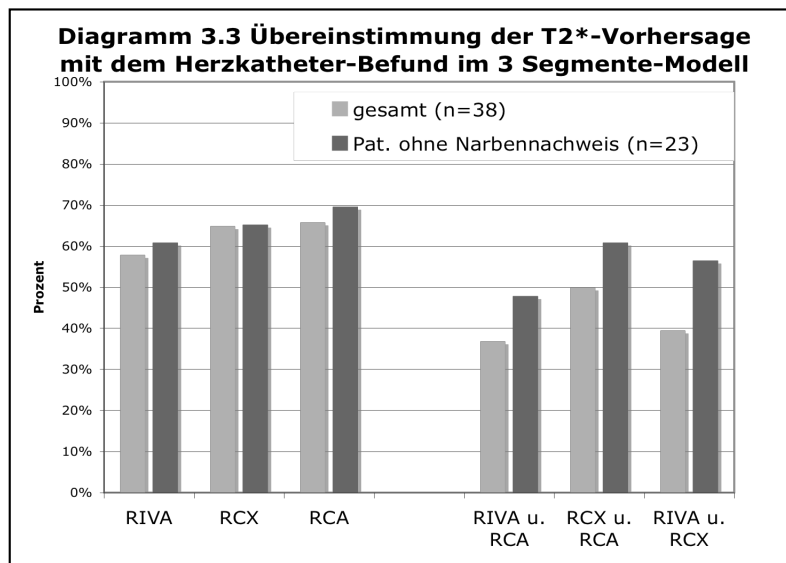
3.6.5 Ergebnisse im Drei-Segment-Modell

Gesamtes Kollektiv

Im Drei-Segment-Modell, das die Stromgebiete der Koronargefäße wiedergibt, erreichte die T2*-Messung ähnliche Ergebnisse wie in dem auf VW und HW reduzierten Modell des Herzens. Wurden die Segmente jeweils getrennt nach den versorgenden Koronararterien betrachtet,

Tabelle 3.9
T2*-Vorhersage getrennt nach Stromgebieten (Drei-Segment-Modell)
Referenzmethode: Koronarangiographie

Angaben in Prozent	RIVA		RCX		RCA	
	gesamt	narbenfrei	gesamt	narbenfrei	gesamt	narbenfrei
Patienten	38	23	37	23	38	23
Direkte Übereinstimmung	57,9	60,9	64,9	65,2	65,8	69,6
Positiv prädiktiver Wert	22,2	n.a.	14,3	n.a.	44,4	60,0
negativ prädiktiver Wert	90,0	82,4	76,7	88,2	72,4	72,2
Sensitivität	66,7	n.a.	12,5	n.a.	33,3	37,5
Spezifität	56,3	73,7	79,3	71,4	80,8	86,7



ergab sich für den RIVA in 57,9% der Fälle eine mit dem Herzkatheter übereinstimmende Beurteilung. RCX und RCA wurden zu 64,9% bzw. 65,8% durch Messung der T2*-Zeit richtig eingestuft.

Zu beachten sind in Tabelle 3.9 die positiven prädiktiven Werte (RIVA 22%, RCX14%, RCA 44%) zusammen mit einer be-

rechneten Sensitivität von 66% für den RIVA, RCX 12%, RCA 33%. Wurde das Kollektiv auf

die Patienten ohne Myokardnarbe reduziert, erhöhte sich die direkte Übereinstimmung geringfügig. Allerdings konnte für RIVA und RCX mangels richtig positiver Befunde keine Sensitivität oder ein positiv prädiktiver Wert berechnet werden.

Tabelle 3.10
T2*-Vorhersage: Zwei Stromgebiete zusammengefasst; Referenzmethode: Herzkatheter

Angaben in Prozent	RIVA u. RCA	RCX u. RCA	RIVA u. RCX
Direkte Übereinstimmung	36,8%	44,7%	39,5%
Positiv prädiktiver Wert	12,5%	n.a.	11,1%
neg. prädiktiver Wert	48,1%	53,1%	60,9%
Sensitivität	6,7%	n.a.	10,0%
Spezifität	65,0%	85,0%	63,6%

In einer weiteren Auswertung wurde die mittlere T2*-Zeit von zwei Stromgebieten (z.B. RCX und RIVA) zusammengefasst und mit dem verbleibenden Stromgebiet (RCA) verglichen, um zu prüfen, ob eine Zweifäßerkrankung erkannt wurde. In Diagramm 3.3 ist die direkte Übereinstimmung dieser Kombination mit dem Herzkatheterbefund aufgetragen, weitere Kennzahlen finden sich in Tabelle 3.10. Es zeigt sich, dass die Kombination von 2 Stromgebiete durch T2* weniger gut beurteilt werden kann, als die Koronarterritorien getrennt voneinander. Auffallend sind auch niedrige positiv prädiktive Werte und eine geringe bis nicht vorhandene Sensitivität (RIVA+RCA: 6,7%; RCX+RCA: n.a.; RIVA+RCX: 10%).

Es zeigt sich, dass die Kombination von 2 Stromgebiete durch T2* weniger gut beurteilt werden kann, als die Koronarterritorien getrennt voneinander. Auffallend sind auch niedrige positiv prädiktive Werte und eine geringe bis nicht vorhandene Sensitivität (RIVA+RCA: 6,7%; RCX+RCA: n.a.; RIVA+RCX: 10%).

Subgruppe der Patienten mit Eingefäßerkrankung

Tabelle 3.11
T2*-Vorhersage getrennt nach Stromgebieten in der Untergruppe der Patienten mit 1 Gefäßerkrankung (n=13)

	RIVA	RCX	RCA
Anzahl der Patienten	4	4	5
richtig positiv	1	0	1
Identification rate	30,8%	61,5%	61,5%
positiv prädiktiver Wert	14,3%	n.a.	50,0%
neg. prädiktiver Wert	50,0%	66,7%	63,6%
Sensitivität	25,0%	n.a.	20,0%
Spezifität	33,3%	88,9%	87,5%

Wurde das Kollektiv auf die Patienten reduziert, bei denen in der Koronarangiographie nur ein Gefäß signifikant stenosierte war, ergab sich die diagnostische Leistungsfähigkeit wie sie in Tabelle 3.11 aufgeführt ist. Die Übereinstimmung mit dem Herzkatheterbefund war für den RIVA in diesem Kollektiv deutlich schlechter als für RCA

und RCX. Wie schon bei der Auswertungen der einzelnen Stromgebiete fallen bei RCX und RCA eine hohe Spezifität (88,9% bzw. 87,5%) bei gleichzeitig geringer Sensitivität (maximal 20%) auf. Eine Auswertung unter dem Aspekt der Eingefäßerkrankung wurde auch im Kollektiv ohne Myokardnarbe durchgeführt. Bei den verbleibenden sieben Patienten fand sich aber keine

deutliche Verbesserung der Werte, wie sie in Tabelle 3.11 für die Untergruppe der an einem Gefäß Erkrankten vorgestellt worden waren.

3.7 Einfluss Bildqualität auf *matching*

Tabelle 3.13
Zusammenhang Bildqualität und *matching*
im Zwei-Segment-Modell

Bildqualität	match		mismatch	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
++	4	19,05%	5	29,41%
+	13	61,90%	8	47,06%
0	4	19,05%	4	23,53%
gesamt	21		17	

Wie aus Tabelle 3.12 ersichtlich, besteht im Zwei-Segment-Modell kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Bildqualität der BOLD-Messung und einer erfolgreichen Zuordnung (*match*).

3.8 Einzelfallvorstellungen

3.8.1 Patient R.R.

Bei dem Patienten R.R. mit der Studiennummer 38 wurde koronarangiographisch eine subtotale Stenose der RCA gefunden, RIVA und RCX wiesen nur Wandunregelmäßigkeiten auf, ein Myokardinfarkt war nicht bekannt. In der Myokardszintigraphie wurde im midventrikulären Kurzachsenschnitt keine Aktivitätsanreicherung gefunden. Allein die apikalen Kurzachsenschnitte zeigten anteroseptal und inferior eine fixierte Perfusionsstörung.

Bei der folgenden MR-Untersuchung wurde die Bildqualität von zwei der vier Messungen mit + bewertet, die beiden anderen Messungen mussten aufgrund starker (A++) Atemartefakte manuell ausgeschlossen werden. Nach Berechnung von T2* wurden von der Software, trotz subjektiv guter Bildqualität, zusätzlich bei einer Messung die Segmente 0 bis 3 ausgeschlossen, bei der anderen Messung allein das Segment 5.

Abbildung 3.1 a)

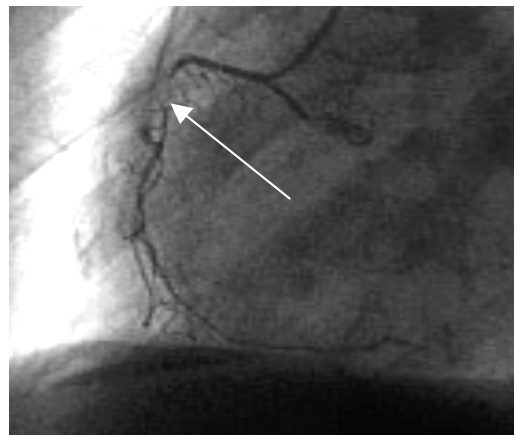


Abbildung 3.1 b)

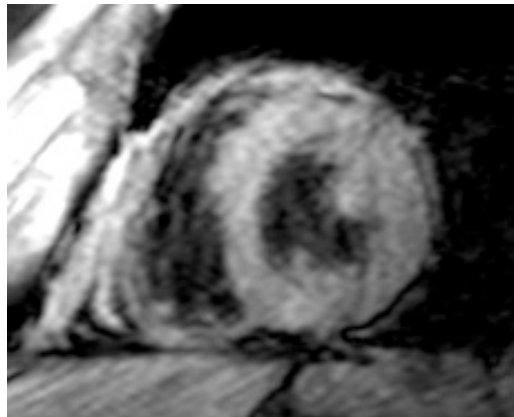


Abbildung 3.1 Patient R.R.:
a) subtotale RCA-Stenose (Pfeil) in der Koronarangiographie
b) T2*-Messung

Patient R.R., #38						
Methode	Segment 0	Segment 1	Segment 2	Segment 3	Segment 4	Segment 5
Herzkatheter	WUR	WUR	WUR	subtotal	subtotal	WUR
Szintigraphie- midv.	0	0	0	0	0	0
LE - midventrikulär	0	0	0	0	0	0
T2*	39ms	30ms	32ms	31ms	28ms	36ms

Im vereinfachten klinischen Modell wurden die Mittelwerte für VW (35 ms) und HW (30,3 ms) berechnet. Die Berechnung des Myokardindexes ergab 0,13. Bei einem gewählten oberen *cutoff*-

Patient R.R., #38 - einzelne Stromgebiete		
RIVA-Index	RCX-Index	RCA-Index
0,240	-0,075	-0,119
- Kombination 2 Stromgebiete		
RIVA/RCA-Index	RCA/RCX-Index	RIVA/RCX-Index
0,081	-0,193	-0,107

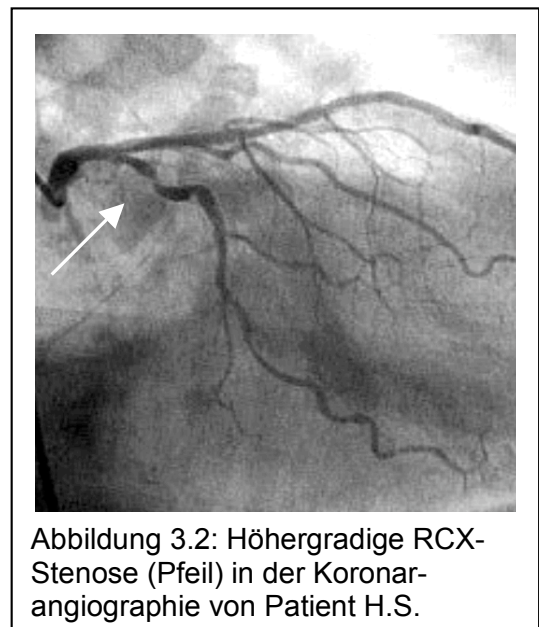
Wert von 0,12 wurde vom Computer auf eine Unterversorgung der Hinterwand geschlossen.

In der Differenzierung des klinischen Modells mit einer Unterteilung in drei Segmente, entsprechend den Versorgungsgebieten lag der Index für das RCA-Strömungsgebiet mit -0,119 knapp unter dem *cutoff* von -

0,12 und wurde demzufolge als gesund klassifiziert. Durch die Berechnung des RCA/RCX-Index ließen sich die mittleren T2*-Zeiten der beiden Stromgebiete mit dem des RIVA vergleichen. Mit einem Wert von -0,193 lag der Index deutlich unter dem *cutoff*, so dass irrtümlich auf eine Zwei-Gefäßerkrankung RCA/RCX geschlossen wurde.

3.8.2 Patient H.S.

Patient Nummer 13, H.S., hatte bei einer länger zurückliegenden PTCA einen RIVA-Stent erhalten. Bei der Herzkatheteruntersuchung im Rahmen dieser Studie war der Stent durchgängig, aber der RCX war höhergradig und RCA subtotal verschlossen. In der Myokardszintigraphie zeigt sich in Ruhe und Stress keine Minderspeicherung. Die Bildqualität der drei T2*-Messungen war einmal mit + und zweimal mit ++ bewertet worden. Trotzdem hatte die Software T2*fit zweimal das Segment 5 ausgeschlossen. Da kein *late enhancement* festgestellt wurde, konnte von narbenfreiem Myokard ausgegangen werden.



Patient H.S., #13						
Methode	Segment 0	Segment 1	Segment 2	Segment 3	Segment 4	Segment 5
Herzkatheter	Stent: frei	höher-gradig	höher-gradig	subtotal	subtotal	Stent: frei
Szintigraphie- midv.	0	0	0	0	0	0
LE - midv.	0	0	0	0	0	0
T2*	28ms	29ms	25ms	21ms	20ms	20ms

Die Berechnung des Myokardindex ergab 0,14, so dass vom Computer korrekt auf eine Unterversorgung der Hinterwand geschlossen wurde. Bei der Betrachtung der einzelnen

Patient H.S., #13 - einzelne Stromgebiete		
RIVA-Index	RCX-Index	RCA-Index
0,011	0,213	-0,196
- Kombination zwei Stromgebiete		
RIVA/RCA-Index	RCA/RCX-Index	RIVA/RCX-Index
-0,107	-0,010	-0,176

Stromgebiete lag allein der RCA-Index mit -0,196 unter dem vorgegebenen *cutoff* von 0,12 und wurde somit als erkrankt klassifiziert.

Im Falle des RCX blieb der Index mit einem deutlich positivem Wert falsch negativ. Bei der Auswertung der Kombination zweier Stromgebiete wurde basierend auf

einem erniedrigtem RIVA/RCX-Indexes fälschlicherweise auf eine 2-Gefäßerkrankung RIVA und RCA geschlossen.

3.8.3 Patientin F.R.

Patientin F. R. mit der Studiennummer 54 wurde Anfang 2004 im Herzkatheterlabor untersucht. Im Koronarangiogramm waren keine Wandunregelmäßigkeiten oder signifikante Stenosen zu erkennen. Auch die durchgeführte Myokardszintigraphie ergab keinen pathologischen Befund in den rekonstruierten Kurzachsenschnitten.

Patientin F.R., #54						
Methode	Segment 0	Segment 1	Segment 2	Segment 3	Segment 4	Segment 5
T2*	35ms	37ms	38ms	35ms	35ms	32ms

Im MRT wurden drei Bilderserien gemessen, deren Bildqualität trotz leichter Atemartefakte

Patientin F.R., #54 - einzelne Stromgebiete		
RIVA-Index	RCX-Index	RCA-Index
-0,076	0,095	0,022
- Kombination zwei Stromgebiete		
RIVA/RCA-Index	RCA/RCX-Index	RIVA/RCX-Index
-0,087	0,082	-0,021

(A+) als gut bis sehr gut (++, +) eingestuft wurde.

Von der Software wurden bei einer Messung die Segmente 0 und 1, bei der anderen Messung allein das Segment 3 ausgeschlossen. Die Berechnung ergab T2*-Zeiten im Bereich von 32 bis 38 ms. Die Mittelwerte für VW und HW lagen bei 34,67 ms und 36 ms. Der daraus berechne-

te Vorhersagewert betrug 0,04. Sowohl im Zwei-Segment- als auch im Drei-Segment-Modell der MRT wurde die Patientin als „gesund“ eingeschätzt.

3.8.4 Patient B.R.

Anders war der Fall der Patientin mit der Studiennummer 35, B.R.. Bei ihr war im Herzkatheterlabor eine hochgradige RCX-Stenose mit eingeschränkter Pumpfunktion (EF 29%) festgestellt worden. Die Myokardszintigraphie stellte eine fixierte Perfusionsstörung inferior und lateral über allen Kurzschnitt fest. Wie in Abb. 3.3 zu erkennen, wurde dieser Befund wenige Tage später vom *late enhancement* in der MRT bestätigt. In der Beurteilung der Bildqualität waren die Segmente 2 und 3 durchgehend als schlecht (-) eingestuft worden und gingen nicht in die Berechnung ein.

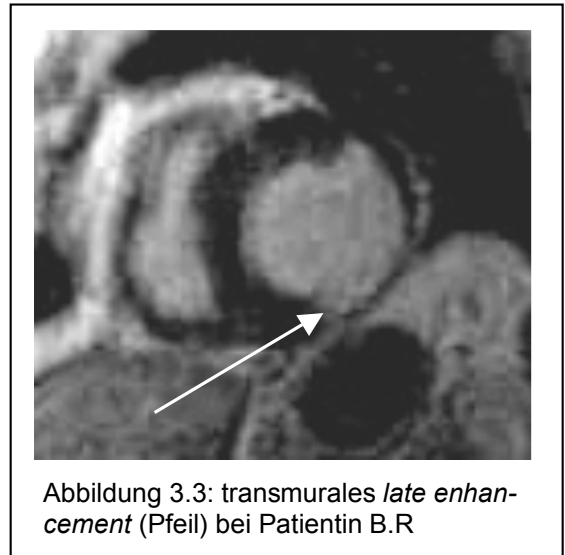


Abbildung 3.3: transmurales *late enhancement* (Pfeil) bei Patientin B.R

Patientin B.R.#35						
Methode	Segment 0	Segment 1	Segment 2	Segment 3	Segment 4	Segment 5
Herzkatheter	WUR	höhergradige Stenose		WUR	WUR	WUR
Szintigraphie	0	fixierte Perfusionsstörung			0	0
LE	0	transmural positiv			0	0
T2*	36 ms	39 ms	ausgeschl	ausgeschl	39 ms	30 ms

Es wurde ein Index von -0,11 berechnet, der die Durchblutungssituation korrekter Weise als

Patientin B.R. #35 - einzelne Stromgebiete		
RIVA-Index	RCX-Index	RCA-Index
-0,011	-0,114	0,114
- Kombination 2 Stromgebiete		
RIVA/RCA-Index	RCA/RCX-Index	RIVA/RCX-Index
-0,087	0,082	-0,103

indifferent klassifizierte, da der RCX in gleichem Maße Vorder- und Hinterwand versorgt.

In der Auswertung der einzelnen Stromgebiete blieb der RCX-Index mit -0,114 knapp unter dem gewählten *cutoff*. Auch nach Berechnung der Indices stuft der Computer den Patienten fälschlich als gesund ein.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass an einem vereinfachten Zwei-Segment-Modell des Herzens die Ruhe-Messung von T2* gleichwertige Ergebnisse des Ischämienachweises liefert wie die Myokardszintigraphie mit Tc99m. Vor dem Hintergrund mangelnder Signifikanz können diese Ergebnisse nur als Trend interpretiert werden.

In einem differenzierterem Modell (3 Segmente) des Herzens war es nicht möglich, anhand der T2*-Zeit zuverlässig auf eine Stenosierung der versorgenden Koronargefäße zu schließen.

Bei der Analyse des Datenmaterials fiel auf, dass Patienten, bei denen in der Koronarangiographie keine signifikanten Stenosen gefunden wurden, homogenere T2*-Daten aufwiesen, als Patienten, die unter stenosierten Koronararterien litten. Dies spiegelt sich in einer geringeren Varianz der Segmentindices und guten Ergebnissen für Spezifität und negativen prädiktiven Wert wieder. Des Weiteren wurden ischämische Segmente besser im Bereich der RCA und des RCX, schlechter in dem des RIVA erkannt.

Die T2*-Zeiten für gesundes Myokard liegen in Bereichen, wie sie in der Literatur beschrieben werden (35 ± 3 ms(57, 65, 67), 26 ms bis 41 ms(68)). Die veröffentlichten Daten für die mittlere T2*-Zeit ischämischer Myokardsegmente entsprechen den gefundenen Werten (30 ± 8 ms(66)). Die Mehrzahl der Studien verwendete im Gegensatz zu vorliegender Arbeit die Veränderung der Signalintensität unter Vasodilatation als diagnostisches Kriterium einer Ischämie.

Es findet sich keine Arbeit, die für vermutet ischämische Segmente durchschnittlich längere T2*-Zeiten beschreibt als für normales Myokard. Neben starken individuellen Schwankungen kann dies eventuell durch einen veränderten BOLD-Effekt in Bereichen mit Narbengewebe erklärt werden, wie sie gehäuft im Kollektiv vorkamen. Die mittleren Zeiten potentiell ischämischer und normal versorgter Segmente gleichen sich an, wenn nur Patienten ohne Myokardnarbe betrachtet werden. Die nach der Theorie zu erwartende Verkürzung von T2* durch *capillary recruitment* im poststenotischen Bereich, ließ sich nicht an mittleren T2*-Werten feststellen.

Neben den bekannten interindividuellen Schwankungen muss dabei erneut auf die Schwierigkeit hingewiesen werden, im Einzelfall den Versorgungstyp korrekt zu berücksichtigen. Dazu kommt, dass dem Befund der Koronarangiographie (Stenose proximal \Leftrightarrow distal) keine exakte Einschätzung für die 6 Segmente des betrachteten Kurzachsenschnittes zu entnehmen war. Generell wurde nach Schema aus Abbildung 2.1 entschieden, auf welche Segmente eine Stenose Auswirkungen hat. Jedoch konnte bei einer distal lokalisierten Stenose im Einzelfall nicht ent-

schieden werden, ob ein weiter proximal liegendes Segment ebenfalls betroffen war. Ähnliche Probleme bereitete die Berücksichtigung der Kollateralen der Koronararterien. Obwohl eine Kollateralisierung initial erfasst worden war, wurde sie bei der Auswertung nicht berücksichtigt, da sich keine Auswirkungen auf die diagnostische Performance feststellen ließen. Obwohl dies in vorliegender Arbeit nicht nachgewiesen werden konnte, muß aber davon ausgegangen werden, dass eine Kollateralisierung epikardialer Gefäße Auswirkung auf die Kapillarrekutierung hat. Stents wurden, sofern im Herzkatheter keine Stenosierung aufgefallen war, als nicht stenosierte Gefäß betrachtet. Noch ist unklar, ob Stents im nachgeschalteten Stromgebiet zu einer Veränderung des *capillary recruitment* führen.

Kritisch zu sehen ist der Ausschluss von 30 % des primären Datenmaterials der T2*-Messung. Im Wesentlichen beruht diese Selektion darauf, dass selbst innerhalb einer Messung die Relaxationszeiten der betrachteten Segmente über die Maßen divergierten und somit die eingebauten Filterkriterien der Software T2*fit verletzten. Soweit geschildert haben bisherige Arbeiten dies nicht in solchem Umfang durchgeführt (64,71). Als Ursache kommt im Wesentlichen die hohe Störanfälligkeit der BOLD-Messung in Frage, die eventuell durch apparative Weiterentwicklungen und Sequenzoptimierung weiter reduziert werden kann. Der manuelle Ausschluß einzelner Datensätze aufgrund unzureichender Bildqualität war dagegen mit 2 % vernachlässigbar gering. Statt wie Vorarbeiten dieser Arbeitsgruppe T2*-Karten des Kurzachsenschnittes zu beurteilen, wurde über die Berechnung der Segmentindices eine computergestützte Auswertung gewählt. Die Reduktion des Herzens auf zwei einfache klinische Modelle des Kurzachsenschnittes (2 Segmente, 3 Segmente) diene der objektiven Validierung der Methode. Daraus ergaben sich Schwachpunkte. Zum einen wurden komplett unterversorgte Kurzachsenschnitte (4 Patienten) in der gleichen Kategorie „indifferent/gesund“ geführt wie die Messungen eines koronarangiographischen Gesunden. Es ist anzunehmen, dass trotz einer homogenen Ischämie Differenzen der Desoxy-Hb-Konzentration bestehen, die eine Klassifikation in die indifferente Gruppe erschweren. Dagegen wurden koronarangiographische gesunde Patienten, die sich in derselben Gruppe befanden, zuverlässig erkannt. Unter der Annahme, dass bisherige Theorien des BOLD-Effektes zutreffen, ist momentan der Einfluss von Gefäßstenosen im Vergleich zu den Störfaktoren zu gering, um ihn über Segmentmittelwerte von T2* detektieren zu können.

In der Arbeit von Friedrich et al.(64) wurden auch BOLD und Myokardszintigraphie als konkurrierende Verfahren des Ischämienachweises geprüft. Analog zu den Arbeiten von Wacker et al.

wurde über die Veränderung der Signalintensität unter pharmakologisch induzierter Luxusperfusion, die Entscheidung über eine Ischämie der 6 Segmente des Kurzachsenschnittes getroffen. Es wurde ein positiv prädiktiver Wert von 26%, und Spezifität von 47% beschrieben, bei guter Sensitivität (88%) und negativ prädiktivem Wert (95%). Obwohl in der vorliegenden Arbeit ein größeres Kollektiv untersucht wurde und eine deutliche Selektion des primären Datenmaterials durchgeführt wurde, konnten diese Ergebnisse selbst am vereinfachten Modell des Herzens nicht bestätigt werden.

Obwohl von Wacker et al. (66) vorgeschlagen wurde, dass eine Ruheuntersuchung für BOLD-Messungen ausreichend sein könne, wurden bisherige Studien immer in Verbindung mit einem Stressprotokoll (64, 67, 71, 65) durchgeführt. Die Beurteilung der Veränderung von T2* zwischen Ruhe- und Stressmessung stellt einen diagnostischen Zugewinn dar, auf den unter jetzigen Bedingungen nicht verzichtet werden kann.

In vorherigen Arbeiten dieser Arbeitsgruppe war es gelungen, an Patienten mit isolierter Eingefäßerkrankung die stenosierte Koronararterie anhand von T2*-Karten zu identifizieren(66). Die damals eingeschlossenen Patienten hatten über 90%ige Stenosen und keinen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. In vorliegender Arbeit wurden in der Subgruppe der Patienten mit 1 Gefäß-erkrankung, von 13 Patienten nur 2 korrekt erkannt. Eine bessere Erkennung des RIVA, wie vorbeschrieben, konnte nicht bestätigt werden. Möglicherweise hat Narbengewebe, das bei 6 Patienten nachgewiesen werden konnte, auch hier zu einer veränderten Ausprägung des BOLD-Effektes beigetragen.

Wurden Patienten mit positivem Narbennachweis ausgeschlossen, verbesserten sich die Ergebnisse geringfügig. Die T2*-Zeit nachweislich vernarbter Segmente lag knapp 1 ms über der durchschnittlichen T2*-Zeit „gesunder“ Patienten. Zusammengenommen mag dies als Hinweis gelten, dass ein veränderter histologischer Ausbau, wie er mit *late enhancement* oder Myokardszintigraphie abgebildet wird, den BOLD-Effekt beeinflusst.

Beim Vergleich BOLD vs Myokardszintigraphie fallen Sensitivität und Spezifität mit 46 % bzw. 56% auf, die damit unter den Angaben der Literatur liegen (Spezifität von 64% bis 76%, Sensitivität von annähernd 87 % (28,25)). Dies lässt sich teilweise durch das verwendete Herz-Modell erklären. Bei einer Stenose des RCX wird der Patient in der Gruppe „indifferent“ geführt. Wird bei dem gleichen Patienten szintigraphisch eine Mehrspeicherung im posterolateralen Segment festgestellt, ist dies klinisch ein übereinstimmender Befund, im vereinfachten Mo-

dell dagegen erfolgt die Klassifizierung in die HW-Gruppe. Daraus ergab sich ein *mismatch*, der zu „falsch“ positiven Befunden führte. Der mit 30 bzw. 30,5% sehr niedrige positive prädiktive Wert dürfte auch auf die vorgenommene Vereinfachung zurückzuführen sein. In 5 Fällen war szintigraphisch VW und HW gleich betroffen, hierdurch sind im Vergleich mit der Koronarangiographie falsch negative Befunde zu erklären.

Beim Vergleich der Myokardszintigraphie gefundenen fixierten Perfusionsstörung mit dem *delayed enhancement* der MRT fanden sich eine Spezifität und positiver prädiktiver Wert, die unter den in der Literatur beschriebenen lagen (47,49). Möglicherweise wurde im Routinebetrieb der Nuklearmedizin nicht verstärkt auf die Darstellung kleinerer Narbenareale geachtet, sofern diese überhaupt abgebildet werden konnten. Die im Vergleich mit dem LE niedrige Sensitivität und der pos. prädiktive Wert lassen sich auch durch eine schlechtere Erkennung subendocardialen Narbengewebes in der SPECT erklären, die auch in der Literatur bekannt ist (49).

Künftige Studien sollten prüfen, ob sich Faktoren erkennen lassen, die Einfluss auf den kardialen BOLD-Effekt haben. So ist denkbar, dass neben Begleiterkrankungen wie Diabetes oder Arterieller Hypertonie auch der Zeitraum eine Rolle spielt, in dem eine Gefäßstenosierung auftritt. An einem größeren, selektierten Patientenkollektiv mit koronarer Eingefäßerkrankung ließe sich ermitteln, ob Begleiterkrankungen den BOLD-Effekt maskieren können oder ob langfristig konstante Stenosen zu einer Erschöpfung der Kapillarrekutierung führen. Da mit Hilfe das BOLD-Imaging Veränderungen der Mikrozirkulation abgebildet werden, könnte dies in Zukunft auch zum Verständnis der Pathophysiologie kardialer Erkrankungen beitragen.

Wie gezeigt werden konnte, ist die diagnostische Leistungsfähigkeit der BOLD-Bildgebung in einem vereinfachten Modell des Herzens der Myokardszintigraphie ebenbürtig. In einem differenzierteren Modell erfolgte auch die Beurteilung einzelner Gefäßstromgebiete weitgehend in Übereinstimmung mit den Befunden der Koronarangiographie.

Bei besserer Kontrolle der Störfaktoren und der zusätzlichen Durchführung eines Stressprotokolls stellt die kardiale BOLD-Messung, aufgrund ihrer Fähigkeit funktionelle Anpassungsreaktionen abzubilden, einen viel versprechenden Ansatz der nicht invasiven Ischämiediagnostik dar. Der kardiale Narbennachweis per *delayed enhancement* stimmt gut mit den Ergebnissen der Myokardszintigraphie überein und stellt eine Bereicherung der klinischen Routinediagnostik dar.

5. Zusammenfassung

Eine Koronare Herzkrankheit wird derzeit primär im Herzkatheterlabor diagnostiziert oder ausgeschlossen. Werden bei der Untersuchung Stenosen festgestellt, muß von der Morphologie auf die Bedeutung für das versorgte Myokard geschlossen werden. Der Untersucher kann dabei im Herzkatheterlabor nur bedingt beurteilen, inwiefern die Durchblutung des Herzens auch tatsächlich eingeschränkt ist. Für den in diesem Fall notwendigen Ischämienachweis steht neben der Myokardszintigraphie mittlerweile auch die kardiale Magnetresonanztomographie zur Verfügung.

In Vorarbeiten dieser Arbeitsgruppe war es gelungen, das körpereigene Kontrastmittel Hämoglobin zur Abbildung von Anpassungsvorgängen in poststenotischen Myokardarealen zu nutzen. Bei hämodynamisch relevanter Stenosierung war eine Verkürzung der T2*-Zeit beobachtet worden, die auf eine erhöhte Konzentration des paramagnetischen Desoxyhämoglobin zurückgeführt wurde. Dieser Zusammenhang wird als blood oxygenation level dependent (BOLD)-Effekt bezeichnet.

In vorliegender Arbeit wurde die Technik der kardialen T2*-Messung an einem größeren Kollektiv von 55 Patienten mit vermuteter oder bekannter KHK erprobt. Die Messungen von T2* wurden in Atemanhaltetechnik mit einer segmentierten Multigradientechnosequenz unter Nativbedingungen durchgeführt. Als konkurrierendes Verfahren wurde bei allen Patienten die Myokardszintigraphie mit Tc99m-Sestamibi durchgeführt.

Bei der Auswertung der MRT-Daten zeigte sich, dass 30% der gemessenen T2*-Zeiten zuvor festgelegten statistischen Kriterien nicht genügte und verworfen werden mußte. Für den Vergleich der MRT mit der Koronarangiographie als Referenzmethode wurde der kardiale Querschnitt auf midventrikulärer Ebene zu Segmenten von VW/HW und RIVA, RCX, RCA zusammengefasst. Von Segmenten, die deutlich kürzere T2*-Zeiten aufwiesen, als die übrigen Segmente, wurde angenommen, sie lägen im Stromgebiet stenosierter Koronargefäße.

Der computergestützte Vergleich beider Verfahren mit der Referenzmethode zeigte, dass die MRT in dem auf VW/HW reduzierten Modell des Herzens gleichwertige Ergebnisse erzielte wie die Myokardszintigraphie (Übereinstimmung T2* 60,5% vs Myokardszintigraphie 52%). Vor dem Hintergrund mangelnder statistischer Signifikanz kann dies als Trend interpretiert werden. Eine weitere Differenzierung des Modells ergab, dass einzeln betrachtet auch die drei Stromgebiete der Koronararterien weitgehend in Übereinstimmung mit der Koronarangi-

ographie beurteilt wurden (RIVA 57,9%, RCX 64,9%, RCA 65,8%). Insbesondere Patienten ohne hämodynamische Stenosierung waren gut an homogenen Relaxationszeiten zu erkennen. Wie in Vorarbeiten gezeigt werden konnte, lässt sich die diagnostische Leistungsfähigkeit durch ein Stressprotokoll weiter verbessern, so dass die BOLD-Bildgebung ein viel versprechendes Verfahren der kardialen Ischämiediagnostik darstellt.

Parallel wurde in vorliegender Arbeit der Narbennachweis per *delayed enhancement* (LE) mit der Myokardszintigraphie verglichen. Abgestorbenes Myokard wird kollagen umgebaut und verfügt danach über größere Zellzwischenräume als normaler Herzmuskel. Das vergrößerte Verteilungsvolumen und eine reduzierte Kapillardichte führen dazu, dass das applizierte Kontrastmittel (Gadodiamide) von dort langsamer entfernt wird als in normalem Myokard. Werden die MRT-Bilder zeitlich verzögert (10-30min) aufgenommen, lässt sich auf diese Weise vernarbtes Herzgewebe an einem kürzeren T1 erkennen.

Der Vergleich des Narbennachweises der Myokardszintigraphie mit dem LE zeigte eine hohe Übereinstimmung. Subendokardiales Narbengewebe wurde mit der MRT besser erfasst.

BOLD und LE zeigen, dass die MRT in der Lage ist neben der makroskopischen Anatomie auch Anpassungsreaktionen der Mikrozirkulation sowie histologische Veränderungen abzubilden. In weiteren Studien sollte an selektierten Patientenkollektiven ermittelt werden, welchen Einfluss Begleiterkrankungen auf die Ausprägung des BOLD-Effektes haben. Neben Fortschritten in der diagnostischen Zuverlässigkeit könnte dies zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie kardialer Erkrankungen beitragen.

Das *delayed enhancement* weist zuverlässig kardiales Narbengewebe nach und hat aufgrund höherer Auflösung und fehlender Strahlenbelastung deutliche Vorteile gegenüber der Myokardszintigraphie.

6. Literaturverzeichnis

1. Gesundheitswesen - Todesursachen in Deutschland 2004; Fachserie 12 / Reihe 4, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2005.
2. Aus dem Krankenhaus entlassene Patienten - Häufigste Diagnosen bei männlichen Patienten 2003, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2005.
3. Böhm K, Cordes C, Forster T, et al. *Gesundheit- Krankheitskosten 2002*. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2004.
4. Ergin A, Muntner P, Sherwin R, et al. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med*. Aug 15 2004;117(4):219-227.
5. Arciero TJ, Jacobsen SJ, Reeder GS, et al. Temporal trends in the incidence of coronary disease. *Am J Med*. Aug 15 2004;117(4):228-233.
6. Reddy KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. *N Engl J Med*. Jun 10 2004;350(24):2438-2440.
7. Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J*. Jul 2004;148(1):7-15.
8. Bruckenberg E. *Herzbericht 2004 mit Transplantationschirurgie*. Hannover; 2005 17. Bericht
9. White CW, Wright CB, Doty DB, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med*. Mar 29 1984;310(13):819-824.
10. Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SA, et al. Hyperemic stenosis resistance index for evaluation of functional coronary lesion severity. *Circulation*. Jul 23 2002;106(4):441-446.
11. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. Jun 27 1996;334(26):1703-1708.
12. Miller DD, Donohue TJ, Wolford TL, et al. Assessment of blood flow distal to coronary artery stenoses. Correlations between myocardial positron emission tomography and poststenotic intracoronary Doppler flow reserve. *Circulation*. Nov 15 1996;94(10):2447-2454.
13. Baumgart D, Haude M, Goerge G, et al. Improved assessment of coronary stenosis severity using the relative flow velocity reserve. *Circulation*. Jul 7 1998;98(1):40-46.
14. Classen M, Diehl V, Kochsiek K, et al. *Innere Medizin*. München, Jena: Urban&Fischer-Verlag; 2004 5. Auflage
15. Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K. *Anatomie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1999 8. Auflage
16. Klinker R, Silbernagel S. *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag; 2001 3. Auflage
17. Kern MJ, Bach RG, Mechem CJ, et al. Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. Nov 1 1996;28(5):1154-1160.
18. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, et al. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*. Jun 23 1994;330(25):1782-1788.
19. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare

- professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. Jan 29 2002;105(4):539-542.
20. Erdmann E. *Klinische Kardiologie*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag; 2000 5. Auflage, Seite 331-337
 21. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*. May 4 1999;99(17):2345-2357.
 22. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol*. Aug 1 2002;90(3):210-215.
 23. Brueren BR, ten Berg JM, Suttorp MJ, et al. How good are experienced cardiologists at predicting the hemodynamic severity of coronary stenoses when taking fractional flow reserve as the gold standard. *Int J Cardiovasc Imaging*. Apr 2002;18(2):73-76.
 24. Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin, Leiben: ABW Wissenschaftsverlag; 2003 15. Auflage
 25. Schwaiger M, Melin J. Cardiological applications of nuclear medicine. *Lancet*. Aug 21 1999;354(9179):661-666.
 26. Erdmann E. *Klinische Kardiologie*. Berlin, Heidelber, New York, Tokyo: Springer-Verlag; 2000 5.Auflage, Seite 341
 27. Elhendy A, Sozzi FB, van Domburg RT, et al. Accuracy of exercise stress technetium 99m sestamibi SPECT imaging in the evaluation of the extent and location of coronary artery disease in patients with an earlier myocardial infarction. *J Nucl Cardiol*. Sep-Oct 2000;7(5):432-438.
 28. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, et al. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *Jama*. Sep 9 1998;280(10):913-920.
 29. Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, et al. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol*. Dec 1997;30(7):1687-1692.
 30. Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear cardiology (2). *N Engl J Med*. Sep 16 1993;329(12):855-863.
 31. Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear cardiology (1). *N Engl J Med*. Sep 9 1993;329(11):775-783.
 32. Mitchell DG, Cohen MS. *MRI principles*. 2nd ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2004
 33. Hendrix A. *Magnete, Spins und Resonanzen - Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. Erlangen: Siemens AG, Medical Solutions; 2003
 34. Westbrook C, Kaut C. *MRI in Practice*. 2nd. edition ed. Oxford, London, Edinburgh, Malden, Carlton, Paris: Blackwell Science Ltd.; 1998 Seite 28-32
 35. Atalay MK, Poncelet BP, Kantor HL, et al. Cardiac susceptibility artifacts arising from the heart-lung interface. *Magn Reson Med*. Feb 2001;45(2):341-345.
 36. Haase A, Matthaei D, Hanicke W, et al. Dynamic digital subtraction imaging using fast low-angle shot MR movie sequence. *Radiology*. Aug 1986;160(2):537-541.

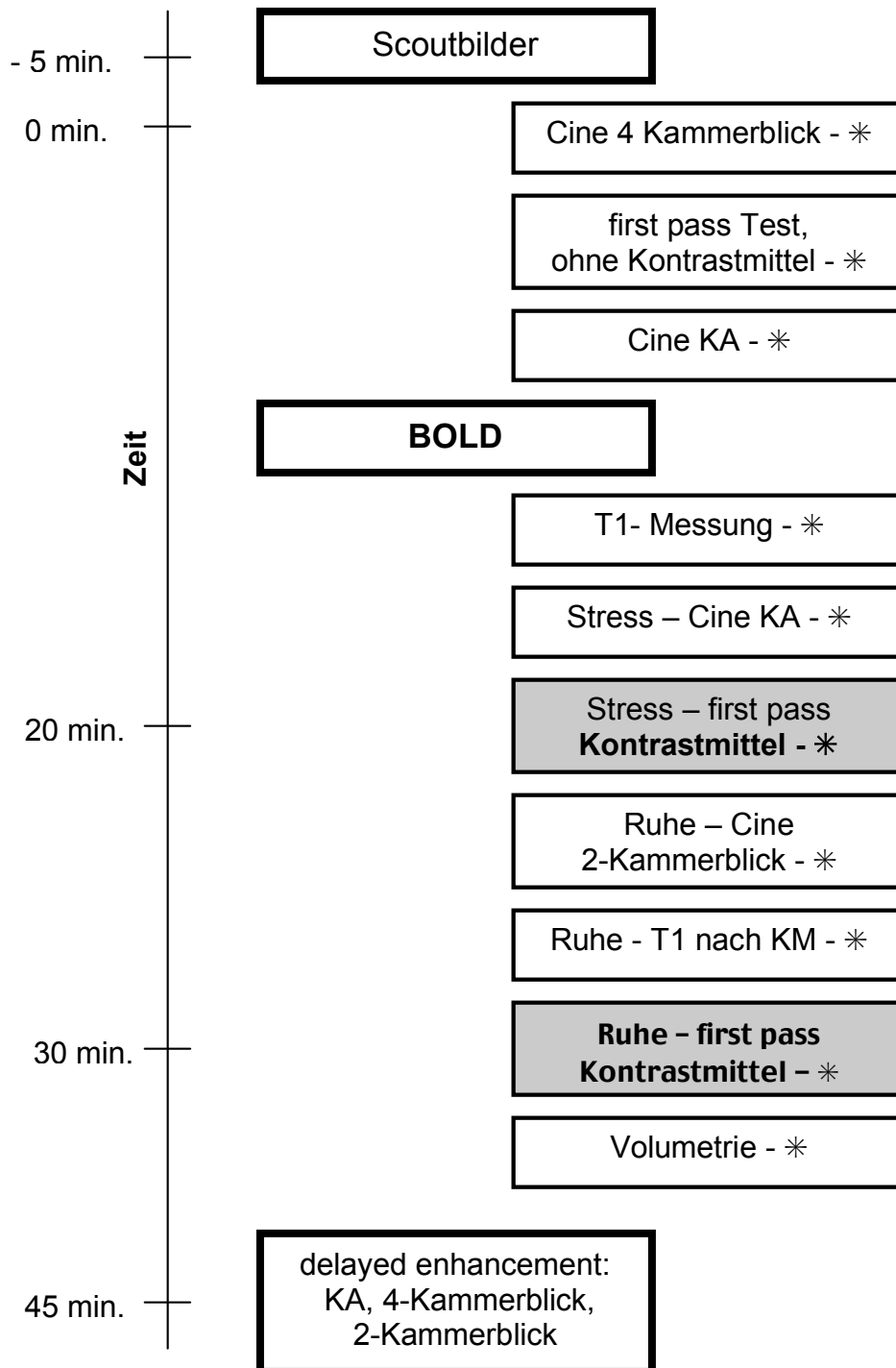
37. Nagel E, van Rossum AC, Fleck E. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2002 1. Auflage
38. Morneburg H. *Bildgebende System für die medizinische Diagnostik*. Erlangen: Publicis Corporate Publishing; 1995 3. Auflage
39. Kuperman V. *Magnetic Resonance Imaging - Physical Principles and Applications*. San Diego, London: Academic Press; 2000
40. Westbrook C, Kaut C. *MRI in Practice*. 2nd. ed. Oxford, London, Edinburgh, Malden, Carlton, Paris: Blackwell Science Ltd.; 1998, Seite 256-257
41. Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Pathologie*. München, Jena: Urban&Fischer- Verlag; 2001 2. Auflage
42. Thomson LE, Kim RJ, Judd RM. Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial viability. *J Magn Reson Imaging*. Jun 2004;19(6):771-788.
43. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, et al. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*. Jan 15 2002;105(2):224-229.
44. Roditi GH, Hartnell GG, Cohen MC. MRI changes in myocarditis--evaluation with spin echo, cine MR angiography and contrast enhanced spin echo imaging. *Clin Radiol*. Oct 2000;55(10):752-758.
45. Amano Y, Takayama M, Takahama K, et al. Delayed hyper-enhancement of myocardium in hypertrophic cardiomyopathy with asymmetrical septal hypertrophy: comparison with global and regional cardiac MR imaging appearances. *J Magn Reson Imaging*. Oct 2004;20(4):595-600.
46. Zamorano J, Delgado J, Almeria C, et al. Reason for discrepancies in identifying myocardial viability by thallium-201 redistribution, magnetic resonance imaging, and dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol*. Sep 1 2002;90(5):455-459.
47. Catalano O, Moro G, Cannizzaro G, et al. Scar detection by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in chronic coronary artery disease: a comparison with nuclear imaging and echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7(4):639-647.
48. Ansari M, Araoz PA, Gerard SK, et al. Comparison of late enhancement cardiovascular magnetic resonance and thallium SPECT in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6(2):549-556.
49. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*. Feb 1 2003;361(9355):374-379.
50. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation*. Jan 15 2002;105(2):162-167.
51. Kuhl HP, Beek AM, van der Weerd AP, et al. Myocardial viability in chronic ischemic heart disease: comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. Apr 16 2003;41(8):1341-1348.
52. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. Nov 16 2000;343(20):1445-1453.

53. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dec 1990;87(24):9868-9872.
54. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, et al. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*. Apr 1990;14(1):68-78.
55. Janick PA, Hackney DB, Grossman RI, et al. MR imaging of various oxidation states of intracellular and extracellular hemoglobin. *AJNR Am J Neuroradiol*. Sep-Oct 1991;12(5):891-897.
56. Kassab GS, Lin DH, Fung YC. Morphometry of pig coronary venous system. *Am J Physiol*. Dec 1994;267(6 Pt 2):H2100-2113.
57. Wacker CM, Bock M, Hartlep AW, et al. Changes in myocardial oxygenation and perfusion under pharmacological stress with dipyridamole: assessment using T*2 and T1 measurements. *Magn Reson Med*. Apr 1999;41(4):686-695.
58. Niemi P, Poncelet BP, Kwong KK, et al. Myocardial intensity changes associated with flow stimulation in blood oxygenation sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. Jul 1996;36(1):78-82.
59. Li D, Dhawale P, Rubin PJ, et al. Myocardial signal response to dipyridamole and dobutamine: demonstration of the BOLD effect using a double-echo gradient-echo sequence. *Magn Reson Med*. Jul 1996;36(1):16-20.
60. Bauer WR, Nadler W, Bock M, et al. Theory of the BOLD effect in the capillary region: an analytical approach for the determination of T2 in the capillary network of myocardium. *Magn Reson Med*. Jan 1999;41(1):51-62.
61. Bauer WR, Nadler W, Bock M, et al. The relationship between the BOLD-induced T(2) and T(2)(*): a theoretical approach for the vasculature of myocardium. *Magn Reson Med*. Dec 1999;42(6):1004-1010.
62. Yablonski DA, Haacke EM. Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogenous tissues: The static dephasing regime. *Magn Reson Med*. 1994;32:749-763.
63. Donahue KM, Burstein D, Manning WJ, et al. Studies of Gd-DTPA relaxivity and proton exchange rates in tissue. *Magn Reson Med*. Jul 1994;32(1):66-76.
64. Friedrich MG, Niendorf T, Schulz-Menger J, et al. Blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging in patients with stress-induced angina. *Circulation*. Nov 4 2003;108(18):2219-2223.
65. Wacker CM, Hartlep AW, Pflieger S, et al. Susceptibility-sensitive magnetic resonance imaging detects human myocardium supplied by a stenotic coronary artery without a contrast agent. *J Am Coll Cardiol*. Mar 5 2003;41(5):834-840.
66. Wacker CM, Bock M, Hartlep AW, et al. BOLD-MRI in ten patients with coronary artery disease: evidence for imaging of capillary recruitment in myocardium supplied by the stenotic artery. *Magma*. Mar 1999;8(1):48-54.
67. Beache GM, Herzka DA, Boxerman JL, et al. Attenuated myocardial vasodilator response in patients with hypertensive hypertrophy revealed by oxygenation-dependent magnetic resonance imaging. *Circulation*. Sep 11 2001;104(11):1214-1217.
68. Reeder SB, Faranesh AZ, Boxerman JL, et al. In vivo measurement of T*2 and field inhomogeneity maps in the human heart at 1.5 T. *Magn Reson Med*. Jun 1998;39(6):988-998.

69. Wacker CM, Bauer WR. [Myocardial microcirculation in humans--new approaches using MRI]. *Herz*. Mar 2003;28(2):74-81.
70. Brosius F. *SPSS 8 Professionelle Statistik unter Windows*. Bonn: International Thomson Publishing; 1998
71. Egred M, Al-Mohammad A, Waiter GD, et al. Detection of scarred and viable myocardium using a new magnetic resonance imaging technique: blood oxygen level dependent (BOLD) MRI. *Heart*. Jul 2003;89(7):738-744.

7. Anhang

Übersicht über den Ablauf der MRT-Messung



■ Sequenz mit Applikation von Gd-DTPA als Kontrastmittel

* Bestandteil des Multicenter-Protokolls

8. Verzeichnis der Abkürzungen

Abkürzung	SI-Einheit	Bedeutung
γ	(A *kg/s)	Gyromagnetisches Verhältnis
μ	(A/m)	Magnetisches Dipolmoment
ω	(1/s)	Larmorkreisfrequenz
A		Arteria
AHA		American Heart Association
B_0		Äusseres Magnetfeld
BOLD-Effekt		blood oxygenation level-dependent Effekt
Desoxy-Hb		desoxygeniertes Hämoglobin
DTPA		Diethylentriaminpentaacetonsäure
EF		Ejektionsfraktion
EKG		Elektrokardiogramm
FID		free induction decay
FLASH		fast low angle shot
Gd		Gadolinium
GRE		Gradientenecho
HF-Puls, α -Puls		Hochfrequenzpuls
HW		Hinterwand des Herzens
I		Gesamtdrehimpuls des Kerns (Quantenzahl)
KHK		Koronare Herzkrankheit
KM		Kontrastmittel
LE		late enhancement
MR		Magnetresonanz
MRT		Magnetresonanztomographie
p		Signifikanzniveau
PET		Positronen-Emissions-Tomographie
PTCA		perkutane transluminale coronare Angioplastie
RCA		right coronary artery, rechtes Herzkranzgefäß
RCX		Ramus circumflexus

RIVA		Ramus interventricularis anterior
ROC		receiver operated characteristics
ROI		region of interest
SNR		signal to noise ratio
SPECT		single photon emission computed tomography
T; Tesla	(A kg/s ²)	Magnetische Flussdichte
T2*	(s)	Relaxationszeit zur Charakterisierung des free induction decay(FID)
Tc99m		Technetium 99 m – Per technetat
TE		Echozeit
TR		Wiederholungszeit
TTC		Triphenyltetrazoliumchlorid
VW		Vorderwand des Herzens

9. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Ertl und Professor Bauer für die Auswahl und freundliche Überlassung des Themas.

Herrn PD Dr. Wacker gilt mein Dank für seine andauernde Unterstützung und Hilfe bei der Bewältigung großer und kleiner Widrigkeiten, die im Laufe dieser Arbeit auftraten. Durch seine konstruktive Kritik lösten sich des Öfteren vermeintliche Probleme in Luft auf.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei Herrn Dr. Fidler vom Physikalischen Institut für seine engelsgleiche Geduld und seine produktiven Anregungen in jeder Phase der Arbeit bedanken. Seine analytische und systematische Denkweise haben mich beeindruckt, für seine aufmunternde Kritik bin ich ihm zutiefst verbunden.

Ich darf mich bei den Mitarbeitern der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg bedanken. Ich habe aus nächster Nähe gelernt, welche hohen Anforderungen die Regularien einer internationalen Multicenterstudie an die Ausführenden stellen. Sicher war es nicht immer einfach, den minutiösen Anweisungen Folge zu leisten. Ebenso danke ich Herrn Professor Reiners und den Mitarbeitern der Nuklearmedizin für die Durchführung und Auswertung der Myokardszintigraphie.

Mein Dank geht speziell an Catrin Schwerdfeger für ihren unermüdlichen Einsatz bei der Organisation und Durchführung der Studie, genauso wie für den Gedankenaustausch in der Folgezeit. Ein Danke auch an Herrn Dr. Leising vom Institut für klinische Studien der Medizinischen Klinik für die Beantwortung meiner Fragen zur Wahl der geeigneten statistischen Verfahren. Nicht zuletzt danke ich Herrn Maximilian Schuh für seine Hilfe mit dem Kleingedruckten der deutschen Grammatik und Orthographie.

Ich danke Verena für ihre Unterstützung und Nachsicht mit diversen Stimmungsschwankungen, die diese Arbeit bisweilen induzierte.

10. Lebenslauf

Fabian Girardet
geboren 10.7.1979 in München

Steinheilstr. 1
97080 Würzburg



1986 bis 1990	Volksschule in München
1990 bis 1999	Wilhelmsgymnasium in München, Abitur
1999 bis 2000	Zivildienst im Friedrich-Baur-Institut der Ludwigs-Maximilians-Universität München.
Oktober 2000 bis September 2002	Studium an der Ernst-Moritz-Arndt Universität in Greifswald, Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung
Oktober 2002	Wechsel an die Julius-Maximilians-Universität Würzburg zum 1. klinischen Semester
September 2003	1. Staatsexamen
September 2005	2. Staatsexamen
Oktober 2005 bis September 2006	Praktisches Jahr Innere Medizin (Universität Würzburg), Chirurgie (Zürich) und Neurologie (Universität Würzburg)
November 2006	3. Staatsexamen
<u>Pflegepraktika</u>	
Juli 2000	Kinderchirurgie des Schwabinger Krankenhauses, München
August/September 2001	Klinikum der Universität von Lund, Schweden
<u>Famulaturen</u>	
März 2002	Chirurgie, München
September 2003	Kardiologie, Wien
März 2004	Allgemeinmedizin, Würzburg
August 2004	Neurochirurgie, Toronto
März 2005	Pädiatrie, München

F. Girardet