

Diplomarbeit

**Die Wertigkeit der Cardiac Magnetic Resonance im
klinischen Alltag**

Eingereicht von

Maximilian Kübeck

Matrikelnummer: 0310930

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Department für Kardiologie und Intensivmedizin des

LKH Graz-West

Unter der Anleitung von

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. univ. Herwig Schuchlenz

Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Norbert Watzinger

Graz, im Juni 2010

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, im Juni 2010

Maximilian Kübeck

Danksagung

Mein Dank gilt all jenen, die zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben. Besonderer Dank gebührt Herrn Priv-Doz. Dr. med. univ. Herwig Schuchlenz. Durch seine Geduld, seinen Enthusiasmus und seine herausragenden Fähigkeit, Wissen zu vermitteln war die Arbeit stets mit viel Freude für mich verbunden und er hat mein Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten geweckt. Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Norbert Watzinger und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. univ. Peter Kullnig danke ich ebenso für ihre Unterstützung bei dieser Arbeit. Frau Dipl.-Ing. Dr. Ursula Reiter und Herrn Dipl.-Ing. Dr. Gert Reiter danke ich herzlichst die statistischen Auswertung der Daten und ihre Hilfe bei technischen Fragestellungen. Es war mir eine große Ehre und besonderes Vergnügen, mit den genannten Damen und Herren zusammenarbeiten und auch von ihnen lernen zu dürfen.

Auch meinen Eltern bin ich für ihre stete Unterstützung in meinem Leben und besonders während meines Studiums dankbar. Der Rückhalt, den sie mir gegeben haben, war für mich immer von unschätzbarem Wert. Schließlich möchte ich noch meiner Freundin, Frau Julia Schrempf, danken. Ihre Geduld und ihr wertvoller Rat haben mir viele Male in meinem Studium weiter geholfen und ihre bedingungslose Unterstützung und Zuneigung bedeuten mir sehr viel.

Hintergrund und Zielsetzung

Das CMR ist eine validierte, nicht-invasive Methode, die wertvolle Informationen zu unterschiedlichsten Krankheitsbildern des Herzens liefern kann. Ziel der Arbeit ist es, die direkte Konsequenz des CMR für den klinischen Alltag und die Bedeutung des CMR in der Risikostratifizierung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) zu untersuchen.

Methoden

Retrospektive Datenanalyse von 243 an ein einzelnes Zentrum zum CMR zugewiesenen Patienten mit KHK oder Verdacht auf KHK. Alle Patienten wurden mittels Adenosin Stress Perfusion und delayed enhancement CMR (LGE) untersucht. Es wurden Perfusionsdefizite (PD) und das Ausmaß eines LGE quantifiziert ($< 75\%$ oder $> 75\%$ der Wandstärke). Eine konservative Behandlung als Konsequenz ergab sich erstens bei direkter Empfehlung zur konservativen Therapie durch den CMR-Befund und zweitens bei neuer Komorbidität im CMR mit Konsequenz in der Behandlung. Invasive Behandlungsstrategien als Konsequenz ergaben sich bei notwendiger PTCA oder operativen Eingriffen. Ein retrospektives Follow-Up für das Auftreten von MACEs wurde separat durchgeführt.

Ergebnisse

Bei 243 (94,2 %) der Patienten ergab sich eine direkte Konsequenz in der Behandlungsstrategie. 152 (63,4 %) dieser Patienten wurden konservativ, 91 (36,6 %) invasiv behandelt. Nur 14,7 % mit PD wurden konservativ, 85,3 % invasiv behandelt. Dagegen wurden 81,7 % der Patienten ohne PD konservativ, 18,3 % invasiv behandelt. 30 Patienten erlitten MACEs in einem mittleren Follow-Up von 566 Tagen. Patienten mit LGE $> 75\%$ hatten ein höheres Risiko für MACEs als Patienten mit $< 75\%$ oder keinem LGE (HR: 3,5; $p = 0,01$ bzw. HR: 2,25; $p = 0,03$). Patienten ohne LGE oder PD hatten einen negativen Vorhersagewert von 100 % für das Auftreten von Tod oder Myokardinfarkt.

Schlussfolgerungen

Das CMR hat in einer großen Mehrzahl der Fälle direkte Konsequenzen im klinischen Management von Patienten mit KHK. Die Patienten, die von invasiven Eingriffen profitieren, werden durch das CMR erkannt und unnötige, invasive Eingriffe können verhindert werden. Patienten mit LGE $> 75\%$ haben ein höheres Risiko für das Auftreten von MACEs, ein CMR ohne LGE oder PD geht mit einer exzellenten Prognose einher.

Background

CMR is a valid non-invasive imaging method to reveal underlying causes of cardiac diseases. The aim of the study was to investigate the impact of CMR on the management of patients with coronary artery disease (CAD) and to determine the role of CMR in risk stratification of CAD patients.

Methods

Retrospective single-centre study of 243 consecutive patients with known CAD or suspected CAD. Every patient underwent adenosine stress perfusion CMR and delayed enhancement imaging. Perfusion defects (PD) were registered and late gadolinium enhancement (LGE) was divided into one group with a transmural extent of $> 75\%$ LGE and into another group with $< 75\%$. A consequence in treatment of patients could either be an invasive or non-invasive strategy. A recommendation for non-invasive therapy and new comorbidities with serious impact on the therapeutic strategy were defined as a conservative treatment as a consequence. Any need for PTCA or surgical procedures guided by CMR results was defined as an invasive strategy as a consequence. A retrospective follow-up for MACEs was performed separately.

Results

In 243 patients (94,2 %) CMR results had a direct consequence in the patient's management. 152 (63,4 %) were treated conservative and 91 (36,6 %) received invasive treatment. 14,7 % patients with PD were treated conservatively, 85,3 % underwent invasive procedures. In patients without PD 81,7 % received non-invasive therapy, 18,3 % had an invasive strategy as a consequence in treatment. Patients with LGE $> 75\%$ were at higher risk for MACEs than patients with LGE $< 75\%$ or without LGE (HR: 3,5; $p = 0,01$ and HR: 2,25; $p = 0,03$, respectively). Patients with neither PD nor LGE had a negative predictive value of 100 % for death and myocardial infarction.

Conclusion

In the very majority of patients with CAD CMR has a direct consequence on clinical decision-making. Patients who benefit from invasive therapy are recognised by CMR and unnecessary invasive procedures can be prevented. Patients with LGE $> 75\%$ are at higher risk for MACEs in the follow-up. CMR results without LGE and PD have an excellent prognosis.

Inhaltsverzeichnis

1. Grundlagen der Bilderzeugung im CMR.....	9
1.1 Physikalische Grundlagen der Bilderzeugung(1, 2)	9
1.2 Bildkontrast(1, 2)	10
1.2.1 T1-gewichtete Sequenz.....	10
1.2.2 T2-gewichtete Sequenz.....	11
1.3 Sequenztypen im CMR.....	11
1.3.1 Spinecho- und Gradientenechosequenz(1, 2)	11
1.4 Cine-CMR(1)	12
1.5 Contrast enhancement CMR	12
1.6 Standard-Sequenzen eines CMR-Untersuchungsprotokoll(1)	13
1.6.1 Vor Kontrastmittelgabe.....	13
1.6.2 Nach Kontrastmittelgabe.....	14
2 Ce-CMR und late Gadolinium enhancement (LGE).....	14
2.1 Extrazelluläre Kontrastmittel und Mechanismus des LGE.....	14
No-Reflow-Phänomen.....	15
2.2 Bildgebende Methoden zum Nachweis von vitalem Myokard.....	16
2.2.1 ce-CMR versus SPECT und PET.....	16
2.2.2 Low-dose DSE und DSMR.....	17
3 Die Bedeutung eines Ischämienachweises im Management der KHK.....	18
3.1 FFR als Gold-Standard zum Nachweis signifikanter Koronarstenosen.....	20
3.1.1 Definition und Dimensionen.....	20
3.1.2 Beziehung zwischen Blutfluss, Gefäßwiderstand und Blutdruck	20
3.1.3 Induktion der maximalen Hyperämie.....	21
3.1.4 Beurteilung der Messung.....	21
3.1.5 Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der FFR.....	22
3.1.6 FFR und Outcome.....	23
4 CMR-Stresstests.....	24
4.1 Perfusions-CMR (p-CMR).....	24
4.1.1 Bildgebung und Kontrastmittel.....	24
4.1.2 Medikamentöse Vasodilatation und Messung der Myokardperfusion.....	25

4.2 Vergleich des p-CMR mit anderen Methoden	26
4.2.1 p-CMR vs. PET + SPECT.....	26
4.2.2 p-CMR vs. Angiographie, FFR und CFR.....	28
4.2.3 p-CMR vs. high-dose DSMR.....	28
5 CMR und Prognose.....	31
5.1 Prognose des CMR nach Myokardinfarkt.....	31
5.2 Prognostische Bedeutung eines LGE im CMR	32
5.3 Prognostische Bedeutung des Stresstests im CMR	32
5.4 Prognostische Bedeutung eines normalen CMRs.....	33
6 Hintergrund, Hypothesen und Zielsetzungen.....	36
7 Material und Methoden.....	37
7.1 Patienten.....	37
7.2 CMR-Untersuchungsprotokoll	38
7.3 Auswertung der CMR-Untersuchungsergebnisse.....	38
7.4 Definition der Konsequenz im Management.....	39
7.4.1 Verhinderte Eingriffe.....	40
7.5 Follow-Up.....	40
7.5.1 Statistische Analyse der Follow-Up Daten.....	40
8 Ergebnisse	42
8.1 Basisdaten.....	42
8.2 Konsequenz im klinischen Management.....	43
8.2.1 Patienten mit Perfusionsdefizit.....	45
8.2.2 Patienten ohne Perfusionsdefizit.....	45
8.2.3 Patienten mit LGE	46
8.2.3.1 Patienten mit < 75 % LGE.....	46
8.2.3.2 Patienten mit > 75 % LGE	47
8.2.4 Interpretation und Diskussion.....	48
8.3 Follow-Up.....	51
8.3.1 Patienten mit LGE.....	54
8.3.1.1 Patienten mit LGE < 75 % und LGE > 75 %.....	56
8.3.2 Patienten mit PD.....	58
8.3.3 Negativer Vorhersagewert des CMR	60
8.3.4 Interpretation, Diskussion und Limitierungen	60

9	Abbildungsverzeichnis.....	62
10	Tabellenverzeichnis.....	62
11	Abkürzungen.....	62
12	Literaturverzeichnis.....	65
13	Curriculum Vitae.....	79

1. Grundlagen der Bilderzeugung im CMR

1.1 Physikalische Grundlagen der Bilderzeugung(1, 2)

Das häufigste Molekül im menschlichen Körper ist das Wasser, weshalb das häufigste Atom demnach das Wasserstoffatom ist. Der Kern des Wasserstoffatoms besteht aus einem Proton und wird von einem Elektron umkreist. Dieser einfachste Atomkern besitzt eine Eigenrotation um die eigene Achse. Durch diesen Kernspin entsteht ein kleines Magnetfeld.

Die Ausrichtung dieser magnetischen Dipole im menschlichen Körper ist unter normalen Bedingungen zufällig und ungeordnet. Aus diesem Grund heben sie sich gegenseitig auf und der Netto-Magnetisierungsvektor ist gleich Null. Wird der menschliche Körper nun in ein starkes, äußeres Magnetfeld gebracht, richten sich die magnetischen Dipole der Wasserstoffatome entlang der Feldlinien dieses Magnetfeldes aus.

Die Ausrichtung kann in zwei Richtungen in Bezug auf die magnetischen Feldlinien erfolgen: Parallel oder antiparallel. Die meisten Protonen nehmen die Parallel-Position ein, da diese energetisch günstiger ist. Dadurch entsteht ein Netto-Magnetisierungsvektor in longitudinaler Richtung, man spricht hier von Längsmagnetisierung.

Die Wasserstoffkerne bewegen sich auch um die Achse dieses Netto-Magnetisierungsvektors. Man nennt diese Bewegung Präzession. Die Geschwindigkeit bzw. Frequenz, mit der die Protonen präzessieren, wird Larmor- oder Präzessionsfrequenz genannt. Sie hängt einerseits von einer für jeden Stoff (bzw. Gewebe) spezifischen Konstante und andererseits von der Stärke des äußeren Magnetfeldes ab. Sie beträgt für Protonen 63 MHz bei 1,5 Tesla.

Trifft nun elektromagnetische Strahlung (so genannter HF-Impuls – high frequency) mit der gleichen Frequenz im rechten Winkel auf die präzessierenden Wasserstoffkerne, nehmen die Kernspins die Energie des HF-Impulses auf. Die Kerne präzessieren nun für die Dauer des HF-Impulses mit der gleichen Larmorfrequenz. Diese Resonanz der Wasserstoffkerne ist die Grundlage für die Bildgebung bei der Magnetresonanztomographie (MRT).

Dies hat zur Folge, dass der longitudinale Magnetisierungsvektor durch den HF-Impuls im 90° Winkel aus seiner z-Ebene ausgelenkt wird. Er klappt sozusagen in die xy-Ebene um. Dieser Vorgang wird als Quermagnetisierung bezeichnet.

1.2 Bildkontrast(1, 2)

Nach einem HF-Impuls kehren die Atomkerne wieder in ihren Grundzustand zurück. Dieser Vorgang heißt Relaxation. Die Längsrelaxation ist der Ausdruck für die Rückkehr zur Längsmagnetisierung aus der Quermagnetisierung. Die Zeit bis zur Rückkehr zur Längsmagnetisierung wird als T1 bezeichnet. Die Desynchronisation der Präzessionsbewegung wird als Dephasierung oder Querrelaxation bezeichnet. Ihre Zeitkonstante ist die so genannte T2.

Durch die individuellen Stoff- und Protonendichten der verschiedenen Gewebearten ergeben sich Unterschiede in der Abgabe von magnetischer Energie nach einem Impuls. Dies ermöglicht einen bedarfsorientierten Gewebekontrast in der MRT. Für den Gewebekontrast in der Bildgebung entscheidend sind wiederholte Impulse und Messungen der Signale. Die Zeit zwischen zwei HF-Impulsen heißt TR (Time of Repetition) und die Zeit zwischen zwei Signalaufnahmen TE (Time of Echo). Für T1-gewichtete Sequenz gilt: Fett erscheint hyperintens, Wasser hypointens. Für T2-gewichtete Sequenzen gilt: Wasser erscheint hyperintens, Fett hypointens.

1.2.1 T1-gewichtete Sequenz

T1-gewichtete Sequenzen zeichnen sich durch eine kurze TR und TE aus. Durch die kurzen Phasen zwischen zwei Impulsen können nicht alle Atomkerne gleich wieder relaxieren. Dadurch stehen beim nächsten Impuls weniger Kernspins einer erneuten Anregung zur Verfügung.

Die durch den HF-Impuls zuvor angeregten Kernspins kehren nach einiger Zeit durch Kollisionen mit anderen Spins wieder in den ursprünglichen, energetisch günstigeren Zustand zurück. Gewebe mit hoher Stoffdichte (z.B. Fett, weiße Hirnsubstanz) geben deshalb ihre Energie nach einem HF-Impuls aufgrund des geringen Abstands zwischen zwei Molekülen viel schneller ab, als Gewebe mit niedriger Stoffdichte (z.B. Flüssigkeiten, Muskel). Deshalb können in Geweben mit hoher Stoffdichte mehr relaxierte Kernspins

durch einen neuerlichen Impuls angeregt werden, weshalb sie ein stärkeres Signal als Gewebe mit geringer Dichte ausstrahlen. In der CMR-Bildgebung erscheinen akute Infarktareale des Myokards in T1-gewichteten Sequenzen mit Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln in der Bildgebung hyperintens(3, 4).

1.2.2 T2-gewichtete Sequenz

T2-gewichtete Sequenzen werden durch eine lange TR und TE charakterisiert. Dadurch haben alle Kernspins die Möglichkeit zur vollständigen Relaxation. Gewebe mit hoher Protonendichte (d.h. Gewebe mit hohem Wasseranteil, z.B. Liquor) senden nun ein stärkeres Signal aus, als Gewebe mit niedriger Protonendichte (z.B. Fett), was wiederum in einer unterschiedlichen Signalintensität resultiert. Akute Infarktareale des Myokards stellen sich in T2-gewichteten Sequenzen ohne Kontrastmittel üblicherweise hyperintens dar.(4, 5)

1.3 Sequenztypen im CMR

1.3.1 Spinecho- und Gradientenechosequenz(1, 2)

Zwei der wichtigsten Sequenztypen in der MRT sind die Spinecho-Sequenz (SE) und die Gradientenecho-Sequenz (GE). Bei der SE erfolgt ein zusätzlicher 180°-Impuls zwischen dem ersten 90°-Impuls und der Signalaufnahme. Dadurch wird das Signal (Echo) maximal verstärkt. Der Vorteil dieser Technik liegt in der guten Bildqualität und der Minimierung von Artefakten infolge eines inhomogenen Magnetfeldes (Suszeptibilitätsartefakte). Der Nachteil der langen Messzeit lässt sich durch die turbo spin echo (TSE) Sequenz ausgleichen. Hier werden nicht nur ein 180°-Impuls gefolgt von einer einzelnen Messung durchgeführt, sondern mehrere Impulse und Messungen hintereinander eingesetzt. Dadurch ist ein wesentlich kürzerer Zeitraum für die Aufnahme erforderlich. Blut erscheint in der SE üblicherweise schwarz und Fett weiß (black-blood imaging). Die SE eignet sich gut für anatomische Momentaufnahmen des Herzens (z.B. Wandstärke des Myokards, VSD etc.). Bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Dysplasie gilt sie als wertvolles, diagnostisches Hilfsmittel.(6)

Bei der GE wird eine künstliche Magnetfeldinhomogenität erzeugt (Gradient). Dadurch erreicht man eine geringere Auslenkung der Längsmagnetisierung in die xy-Ebene als 90° , wodurch die Messzeit deutlich verkürzt wird. Eine zusätzliche Verkürzung der Messzeit kann durch wiederholte Messungen erreicht werden. Man nennt diese Technik fast gradient echo (FGRE). Sie ermöglicht die Aufnahme mehrerer Schichten während eines einzigen Herzzyklus(7), was in der Kontrastmittel-Bildgebung von entscheidender Bedeutung ist. Ein weiterer Vorteil liegt in der Möglichkeit der dreidimensionalen Rekonstruktion von Strukturen und in der Möglichkeit der funktionellen Bildgebung. In der GE Sequenz erscheinen Blut und Fett in der Regel weißlich (white blood imaging).

1.4 Cine-CMR(1)

Steady-state free precession (SSFP) ist eine Variante der GE Sequenz. Durch eine in kürzesten Abständen aufgenommene Serie von Bildern des Herzens (SSFPs) zu bestimmten Zeitpunkten während der Systole und der Diastole lässt sich eine Filmsequenz des Herzzyklus (cine-CMR oder cine loop) erstellen. Die Aufnahme erfolgt in Atemstillstand in End-Expiration und dauert etwa acht bis zwölf Sekunden.

Mit Hilfe der SSFPs lassen sich nicht nur cine loops des Herzens erstellen, sondern auch 2-dimensionale Bilder, 3-dimensionale Rekonstruktionen und Echtzeit-Aufnahmen (ohne erforderliche EKG-Triggerung und Atemstillstand).

1.5 Contrast enhancement CMR

Die Contrast enhancement CMR Technik (ce-CMR) basiert auf der verstärkten Aufnahme von Kontrastmittel in Infarktarenalen bei T1-gewichteten Sequenzen.(1) Mit dieser Methode lassen sich beispielsweise durch die Anreicherung von Kontrastmittel Infarktareale sehr gut darstellen.(3, 4) Als Kontrastmittel kommen hauptsächlich Substanzen auf Gadolinumbasis zum Einsatz, bei denen es sich um extrazelluläre Kontrastmittel handelt. Durch die Anreicherung mit Kontrastmittel kommt es im betroffenen Gewebe zu einer Verkürzung der T1-Zeitkonstante des Myokards. Die übliche, optimale Dosierung beträgt 0,1-0,2 mmol/kg Körpergewicht.(8) Nach etwa 10 bis 20 Minuten erfolgt die Bildgebung in hoher T1-Gewichtung mittels inversion recovery Technik.(9, 10) Bei der Infarkt Diagnostik ist die Größe des abgebildeten Infarktgebietes für einen Zeitraum von 40

Minuten unabhängig von der Zeit der Bildaufnahme nach Kontrastmittelgabe konstant - daher kann das Ausmaß des Infarktes in diesem Zeitfenster unabhängig vom Zeitpunkt der Bildaufnahme verlässlich bestimmt werden.(11) Die Messung erfolgt in der Regel EKG-getriggert in der Diastole und in expiratorischer Ruhestellung, um Bewegungsartefakte zu minimieren.

Das ce-CMR lässt außerdem eine gute Beurteilung der kardialen Anatomie, der Gewebebeschaffenheit und der vaskulären Anatomie zu und ist ein nützliches Hilfsmittel in der Diagnostik, Lokalisation und funktionellen Beurteilung von Myokardinfarkten. In der Darstellung von Infarkten kommt die late gadolinium enhancement Technik (LGE) Technik zum Einsatz, welche auf der späten Aufnahme von Gadolinium in Infarktarealen nach 5-15 Minuten beruht.(1) Bei Perfusionsmessungen (p-CMR) wird die early gadolinium enhancement (first-pass) Technik verwendet, die sich die frühe Aufnahme von Gadolinium nach 0,5-5 Minuten zu Nutze macht.(1) Durch Kombination des p-CMR mit der LGE können Artefakte demaskiert und Fehldiagnosen minimiert werden.(12)

Der Nachweis eines LGE im ce-CMR stellt ein wichtiges Hilfsmittel in der Diagnostik einer Myokarditis dar: Insbesondere dann, wenn es um die Differenzierung akutes Koronarsyndrom oder Myokarditis geht, ist das ce-CMR eine wertvolle Ergänzung in dieser manchmal schwierigen, klinischen Entscheidung.(13-15) Auch für den Nachweis einer kardialen Beteiligung bei Amyloidose ist das ce-CMR geeignet und korreliert gut mit den entsprechenden histopathologischen Veränderungen(16).

1.6 Standard-Sequenzen eines CMR-Untersuchungsprotokoll(1)

1.6.1 Vor Kontrastmittelgabe

- **Pilot-Sequenzen** – Aufnahme von 3-5 Schichten. Initiale anatomische Aufnahmen in Atemruhelage in verschiedenen Schnittebenen zur Orientierung und Optimierung der weiteren Bildgebung.
- **Transaxiale TSE-Sequenzen in Spontanatmung** – Aufnahme von 35-40 Schichten in 1-2 Minuten. Erlauben einen schnellen Blick auf die kardiale Anatomie vor weiterführenden Untersuchungen.
- **Koronare und sagittale TSE-Sequenzen in Atemstillstand** – 12-15 Schichten. Bessere Platzierung der Bildgebung in den weiteren Aufnahmen.

- **Two-chamber pilot und Short-axial pilots** – Vorbereitung der cine-Aufnahmen.
- **Two-chamber und Four chamber cines**
- **LVOT und RVOT cines** – Aufnahme von linkem und rechtem Ausflusstrakt.
- **Ventrikuläre Kurzachse** – Beurteilung von end-systolischem und end-diastolischem Volumen, sowie Ejektionsfraktion bzw. Schlagvolumen.

1.6.2 Nach Kontrastmittelgabe

- **Early gadolinium enhancement:** 1-5 Minuten
 - Four-chamber cine
 - Two-chamber cine
 - LVOT cine
- **Late gadolinium enhancement (LGE):** 5-15 Minuten
 - Four-chamber cine
 - Two-chamber cine
 - Ventrikuläre Kurzachse

2 Ce-CMR und late Gadolinium enhancement (LGE)

Die Bildgebung mittels ce-CMR und late Gadolinium enhancement (LGE) gilt als eine sichere Methode zur Darstellung akuter und chronischer Infarkte(10, 11) und beruht auf der Anreicherung von Gadolinium in Infarktarealen („bright is dead“).

2.1 Extrazelluläre Kontrastmittel und Mechanismus des LGE

Extrazelluläre Kontrastmittel verteilen sich in den Kapillaren und diffundieren ins Interstitium, es erfolgt jedoch keine Anreicherung des Intrazellularraums. In der Regel werden Kontrastmittel auf Gadolinumbasis verwendet. Es handelt sich um kleine Moleküle (< 1000 Dalton), die rasch aus den Gefäßen ins Interstitium diffundieren (so genannter first-pass Effekt).(17) Daher muss z.B. beim Perfusions-CMR die Bildgebung sehr schnell (innerhalb einer Kreislaufzeit) erfolgen, um den first pass Effekt ausnutzen zu können.(7) Gadolinium reichert sich sowohl in akuten als auch chronischen Infarktarealen

mit irreversibler Schädigung stärker an als in vitalem Myokard. Daher lässt sich anhand der Aufnahme des Kontrastmittels im Myokard nachweisen, ob eine Ischämie reversibel oder irreversibel ist.(10, 12) Der genaue Mechanismus der Anreicherung von Kontrastmitteln auf Gadolinumbasis in akuten und chronischen Myokardinfarkten ist unbekannt. Anhand der Ergebnisse mit anderen Substanzen(18) wird vermutet, dass bei akuten Infarkten das Kontrastmittel durch die Ruptur des Sarkolemm aufgrund der Nekrose des Myokards ins Zellinnere diffundiert.(10, 19) Chronische Infarktgebiete weisen eine kollagene Narbe mit vergrößertem Interstitium auf, was der Grund für die ebenfalls verstärkte Anreicherung sein könnte.(11)

No-Reflow-Phänomen

Das so genannte No-Reflow-Phänomen bezeichnet den Umstand, dass trotz Wiederherstellung eines ausreichenden Blutflusses durch Thrombolyse oder mechanischer Beseitigung eines Koronarverschlusses die Infarktzone nicht adäquat perfundiert wird. Die Ursache hierfür liegt auf mikrovaskulärer Ebene und ist die Folge einer multifaktoriellen Obstruktion der kleinen Gefäße im Myokard durch ischämische Schädigung der Kapillaren(20). In einem Tiermodell konnte eine gestörte Myokardperfusion bei Verschlüssen von Koronararterien von länger als 90 Minuten histologisch nachgewiesen werden(20). Das Ausmaß der Schädigung scheint außerdem von der Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Ischämie und dem der Reperfusion abhängig zu sein(21) und ist an der subendokardial gelegenen Hälfte des zentralen Infarktareals am stärksten(20). Das CMR ist in der Lage, diese Abschnitte mit gestörter, kapillarer Perfusion nachzuweisen, die sich als Areale mit verminderter Kontrastmittelanreicherung in den ansonsten hyperintens erscheinenden Zonen des Infarktes mittels first-pass Technik darstellen. Judd et al.(22) konnten das Auftreten dieser Phänomene im first-pass CMR in einem Tiermodell histologisch bestätigen.

Der Nachweis eines No-Reflow nach Myokardinfarkt gelingt sowohl durch Echokardiographie(23) als auch durch den Einsatz des CMR(22, 24-28). Die Obstruktion auf mikrovaskulärer Ebene ist schon nach 2 Stunden im CMR nach dem Verschluss einer Koronararterie nachweisbar und nimmt linear mit der Größe des Infarktareals bis 48 Stunden nach dem Ereignis zu(24). No-Reflow wird sowohl im Tierversuch(24) als auch beim Menschen(25) innerhalb von 1-3 Minuten im CMR mittels first-pass Technik

nachgewiesen. Doch auch das Auftreten eines No-Reflow-Phänomens in Arealen mit LGE im CMR (nach 5-15 Minuten(1)) scheint ein Hinweis für eine persistierende Obstruktion und damit einer schweren Schädigung auf Kapillarebene zu sein(26-28). Besonders bei ausgedehnten und/oder nicht ausreichend reperfundierten Infarktregionen tritt bei LGE Aufnahmen im CMR ein zentrales hypointenses Areal auf, welches mittels persistierender, myokardialer Obstruktion erklärt werden konnte(26-28). Infarktareale ohne ein solches No-Reflow zeigen signifikant häufiger eine Tendenz zur funktionellen Verbesserung als Infarkte mit No-Reflow Phänomen im LGE als Zeichen einer schweren, persistierenden Schädigung der Kapillaren(28).

Das Auftreten von No-Reflow nach Myokardinfarkt ist assoziiert mit einem größeren Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz ($p < 0,05$) und es zeigte sich bei Patienten mit No-Reflow ein signifikant größeres enddiastolisches Volumen in der Echokardiographie als bei Patienten ohne Hinweis auf eine Schädigung auf kapillarer Ebene ($p < 0,001$)(23). Patienten mit No-Reflow im CMR nach einem Myokardinfarkt hatten ein signifikant größeres Risiko für Postinfarkt-Komplikationen als Patienten ohne Zeichen einer solchen kapillären Schädigung ($p < 0,01$)(25). In einer anderen Studie an 110 Patienten nach Myokardinfarkt zeigte sich, dass ein No-Reflow ein signifikanter Vorhersagefaktor für das Auftreten von MACEs (major adverse cardiac events) war(26).

2.2 Bildgebende Methoden zum Nachweis von vitalem Myokard

Der Nachweis von vitalem Myokard erfolgt im klinischen Alltag mittels:

- Single-photon emission computed tomography (SPECT)(29-32) und positrone emissions tomography (PET)(32-34)
- Low-dose Dobutamin Stress Echokardiographie (Low-dose DSE) (35-38)
- Low-dose Dobutamin Stress MR (Low-dose DSMR)(39-41)
- ce-CMR(8, 11, 19, 42-45)

2.2.1 ce-CMR versus SPECT und PET

In der Infarkt Diagnostik ist das ce-CMR zumindest gleichwertig wie die etablierte single-photon emission computed tomography (SPECT) anzusehen, wobei es der SPECT in

einigen Belangen überlegen zu sein scheint(11): Das ce-CMR ist in der Lage, kleine Infarktareale nachzuweisen, die sich einer Darstellung in der SPECT entziehen(42). In einer Studie von Schwitter et al.(8) erhielten 241 Patienten mit stabiler KHK und geplanter Koronarangiographie zusätzlich eine SPECT-Untersuchung und ein ce-CMR. Die Patienten wurden in Gruppen mit unterschiedlicher Dosierung des Kontrastmittels randomisiert. Dabei zeigte sich ein nicht signifikanter Vorteil in der diagnostischen Sicherheit für das ce-CMR. Beim Vergleich der Gruppe mit der optimalen Kontrastmitteldosierung (0,1 mmol/kg) und allen Patienten zeigte sich aber eine signifikante, diagnostische Überlegenheit des ce-CMR. Die Sensitivität und Spezifität des CMR stiegen außerdem mit höherer Dosierung des Kontrastmittels.

Die Aufnahme von Kontrastmittel erfolgt im gesamten Infarktareal, einschließlich der Randzone und demaskiert das Ausmaß der myokardialen Schädigung.(11, 19) Das ce-CMR kann verlässlich und unabhängig vom Zeitpunkt des Ereignisses zwischen reversibler Ischämie und irreversibler Ischämie (Infarkt) unterscheiden.(19) Dies lässt eine genaue Beurteilung der transmuralen Ausdehnung des Infarkts zu, was eine bessere prognostische Einschätzung bezüglich einer funktionellen Erholung des Myokards ermöglicht: In einer Studie von Kim et al.(43) sank die Wahrscheinlichkeit der Verbesserung der myokardialen Kontraktilität mit dem Ausmaß der transmuralen Beteiligung des Infarktareals. Zusätzlich wurde festgestellt, dass sich ab einer Ausdehnung des Infarktgebietes auf 75 % der Herzwand die Kontraktilität nur in einem äußerst geringen Prozentsatz (1,7 %) nach Revaskularisation verbesserte.

2.2.2 Low-dose DSE und DSMR

Unter niedrig dosiertem Dobutamin mit 5-10 µg/kg/min ist der Nachweis einer funktionellen Verbesserung von abnormer Wandbeweglichkeit sowohl in der Echokardiographie(35-37) als auch im CMR(39-41) ein sicherer Hinweis auf vitales Myokard, womit klinische Voraussagen bezüglich der Verbesserung der kontraktiven Funktion nach Revaskularisation möglich sind(35, 36). Die low-dose DSMR ist der low-dose DSE in ihrer Sensitivität und Spezifität überlegen.(40) Die Gründe dafür sind die bessere Bildgebung bei Patienten mit eingeschränkter Schallqualität, die bessere räumliche Auflösung, die bessere Darstellung bestimmter Wandabschnitte und die bessere Reproduzierbarkeit bzw. geringere Abhängigkeit vom Untersucher.

DSMR und DSE liefern bei Patienten mit leicht- bis mittelgradig reduzierter LVEF verlässliche Vorhersagewerte bezüglich der Verbesserung nach Revaskularisation(36, 39, 40, 46). Bezüglich der diagnostischen und prognostischen Eigenschaften des low-dose Dobutamin-Stress bei Patienten mit hochgradig reduzierter Pumpfunktion lassen sich keine Aussagen treffen, da eine stark eingeschränkte LVEF in den meisten Studien ein Ausschlusskriterium für den Stresstest mit Dobutamin war: In einer Metaanalyse, die Studien über Tracer-Methoden und DSE zum Nachweis myokardialer Vitalität verglich, war die LVEF nur in 3 von 12 Studien unter 35 %.(35) Die Analyse beinhaltete keine Arbeiten zu CMR-Methoden.

3 Die Bedeutung eines Ischämienachweises im Management der KHK

Patienten mit chronischer koronarer Dreigeßäßerkrankung und/oder eingeschränkter linksventrikulärer Funktion profitieren von einer Revaskularisation durch CABG (coronary artery bypass graft) (47, 48) oder PTCA (percutane transluminal coronary angioplasty). (49) Die Voraussetzung für eine verbesserte Prognose bei solchen Patienten ist aber das Vorhandensein von vitalem Myokard im Versorgungsgebiet einer stenosierten Koronararterie.(35, 36, 50) Patienten profitieren daher von einer Revaskularisation nur, wenn eine hämodynamisch wirksame Koronarstenose vorliegt. Der Nachweis der hämodynamischen Relevanz der Stenose und damit die Frage nach einer induzierbaren Ischämie sind daher in der Entscheidung für oder gegen eine Revaskularisation von entscheidender Bedeutung.(51-53)

Sowohl die DEFER-Studie(54), als auch die COURAGE-Studie(55) konnten nachweisen, dass eine PCI bei Patienten mit stabiler KHK keinen Vorteil in Bezug auf die Langzeitprognose bringt. Diese Daten decken sich mit den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien(56) und unterstreichen die dortige Empfehlung, eine PCI auf symptomatische Patienten zu beschränken. Eine Studie von Gehi et al.(57) allerdings wiesen bei 20 % der Patienten mit stabiler, asymptomatischer KHK eine pathologische Belastungs-Ergometrie und somit eine Stress-induzierte Ischämie nach. Bei allen Patienten mit einem solchen positiven Stresstest war das Risiko für Myokardinfarkt oder plötzlichen Herztod im 4-Jahres-Follow-Up doppelt so hoch. Kwong et al.(58) konnten nachweisen, dass das Vorhandensein einer bis dato stummen Myokardnarbe (bei Patienten ohne Myokardinfarkt

in der Anamnese) mit einem mehr als 8fach erhöhten Risiko für das Auftreten von MACEs assoziiert ist – wobei bei 22,5 % der untersuchten Patientenpopulation eine solche Narbe mittels LGE im CMR nachgewiesen wurde. Diese Untersuchungen rücken die Bedeutung eines Ischämie- bzw. eines Vitalitätsnachweises in den Vordergrund, denn sie steht im krassen Gegensatz zu den aktuellen Richtlinien für nicht-invasives Testen von KHK Patienten, die eine derartige Diagnostik nur bei Vorhandensein von klinischen Symptomen einer KHK empfehlen(38).

Eine Subgruppenanalyse der COURAGE-Studie(59) zeigte, dass Patienten nach PCI und unter medikamentöser Therapie, die eine Reduktion von ischämischem Myokard in einer SPECT nach der Revaskularisation zeigten, ein geringeres Risiko für vorzeitigen Tod oder Myokardinfarkt hatten. Die Daten dieser Untersuchung sind ein Hinweis dafür, dass die Prognose des Patienten mit dem Nachweis einer Ischämie zusammenhängt. Der Nachweis einer induzierbaren Ischämie scheint daher einer der wesentlichsten Bestandteile in der Behandlungsstrategie von Patienten mit KHK zu sein. Die Frage stellt sich vor allem bei intermediären Stenosen zwischen 50 und 75 %. Doch die angiographische Beurteilung von Koronarstenosen gestaltet sich nicht immer ganz einfach und ist sehr Untersucherabhängig: Intermediäre Stenosen beurteilten erfahrene Interventionisten in einer Vergleichstudie in 35 % der Fälle unterschiedlich(60), bei Stenosen von 70 % gab es in einer anderen Studie in 30 % der Fälle stark voneinander abweichende Meinungen.(61) Besonders die angiographische Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Hauptstammstenosen kann zu Fehleinschätzungen führen: In einer Studie an 213 Patienten mit Hauptstammstenose zeigte sich in 23 % der Patienten mit einer Stenose < 50 % eine durch FFR-Messung bestätigte hämodynamische Relevanz(62).

Eine Methode zur sicheren Beurteilung der hämodynamischen Relevanz ist die FFR (fractional flow reserve). Ein großer Nachteil ist ihr invasiver Charakter sowie ihre hohen Kosten.(63, 64) Im klinischen Alltag wird die Entscheidung zur Revaskularisation einer Läsionen meist nur durch die quantitative Beurteilung mittels Koronarangiographie gefällt. (65) Doch obwohl die PCI intermediärer Stenosen keinen Vorteil bringt(54, 59), wird trotzdem häufig eine Revaskularisation durchgeführt.(65) Das p-CMR stellt eine Alternative zum Gold-Standard dieses Nachweises – der FFR – dar.(53, 66, 67)

3.1 FFR als Gold-Standard zum Nachweis signifikanter Koronarstenosen

Der gegenwärtige, invasive Goldstandard zum Nachweis einer hämodynamisch wirksamen Koronarstenose ist die Fractional Flow Reserve (FFR) bzw. die auf dem gleichen Prinzip basierende CFR (Coronary Flow Velocity Reserve)(68-70). Aufgrund der Verlässlichkeit der Methode gilt sie als bester Maßstab für die diagnostische Sicherheit nicht-invasiver, bildgebender Verfahren zum Nachweis einer Ischämie.

3.1.1 Definition und Dimensionen

Die FFR ist definiert als das Verhältnis von maximalem myokardialen Blutfluss in einer stenosierten Arterie zu theoretischem maximalen myokardialen Blutfluss derselben Arterie bei fehlender Stenosierung.(71, 72) Anders ausgedrückt ist die FFR ein Maß für das Niveau des maximalen myokardialen Blutflusses, auf welches dieser durch eine Stenose gesunken ist. Eine FFR von 0,5 bedeutet, dass der Blutfluss einer Koronararterie sich auf 50 % seines maximal möglichen Ausmaßes reduziert hat.

Eine Steigerung der FFR bedeutet somit eine Steigerung des myokardialen Blutflusses. Daher ist die FFR ein Anhaltspunkt dafür, um wie viel sich der myokardiale Blutfluss verbessern würde, wenn man die Stenose beseitigen würde. Ein optimales Stenting einer Stenose mit einem Ausgangswert der FFR von 0,5 würde die FFR theoretisch auf den Normalwert 1 anheben. Das bedeutet, dass der myokardiale Blutfluss der stenosierten Arterie durch die PTCA mit Stentimplantation um 100 % angehoben werden kann.

3.1.2 Beziehung zwischen Blutfluss, Gefäßwiderstand und Blutdruck

Obwohl die FFR als Quotient zweier Druckwerte errechnet wird, lässt sie einen Rückschluss auf den Blutfluss zu.(71, 72) Abbildung 3-1 gibt diesen Zusammenhang wieder und zeigt die Beziehungen zwischen Blutfluss, Blutdruck und Gefäßwiderstand.

Für die FFR gilt allgemein:

$$FFR = \frac{Q_{\max}^s}{Q_{\max}^n}$$

Nach dem Ohm - Gesetz gilt:

$$Q = \frac{P}{R}$$

Somit gilt für die myokardiale FFR:

$$FFR = \frac{(P_d - P_v)/R_{\max}^s}{(P_a - P_v)/R_{\max}^n}$$

Da der Widerstand R aufgrund der bei der FFR induzierten Hyperämie minimal ist und P_v vernachlässigt werden kann gilt somit:

$$FFR = \frac{P_d}{P_a}$$

Abkürzungen	
Q	Blutfluss
Q_{\max}	Maximaler Blutfluss
Q_{\max}^s	Q_{\max} auf Höhe der Stenose
Q_{\max}^n	Q_{\max} ohne Stenose
R	Gefäßwiderstand
	Maximaler
R_{\max}	Gefäßwiderstand
R_{\max}^s	R_{\max} auf Höhe der Stenose
R_{\max}^n	R_{\max} ohne Stenose
P	Blutdruck
P_d	P distal der Stenose
P_a	P proximal der Stenose
P_v	Zentralvenöser Druck

Abbildung 3-1: Beziehung zwischen Blutfluss, Gefäßwiderstand und Blutdruck

Modifiziert nach de Bruyne and Sarma in „Fractional flow reserve: a review: invasive imaging“(71). Das angeführte Modell basiert auf der Annahme der Induktion einer maximalen Hyperämie.

3.1.3 Induktion der maximalen Hyperämie

Vor der ersten Messung erfolgt eine intrakoronare Gabe von 200 µg Isosorbid Dinitrat(69) zur epikardialen Vasodilatation. Anschließend erfolgt die mikrovaskuläre Vasodilatation üblicherweise mit Adenosin oder ATP entweder 30-50 µg intrakoronar(69, 70) oder als kontinuierliche Infusion über eine (möglichst) zentrale Vene von 140 µg/kg/min.(69, 70)

3.1.4 Beurteilung der Messung

Die größte Bedeutung der FFR liegt in ihrer Fähigkeit, die funktionelle Wirksamkeit einer Koronarstenose zu beurteilen und eine induzierbare Ischämie vorherzusagen.(69) Jede Koronararterie hat eine eigene FFR, deren Normalwert bei 1 (bzw. 100 Prozent) liegt.

Darin liegt ein wesentlicher Vorteil der FFR: Sie lässt eine individuelle Beurteilung der Koronarien eines Patienten zu, da sie in jeder einzelnen Koronararterie gemessen werden kann.

Die FFR hat einen sehr deutlichen Schwellenwert von 75 % für das Fehlen oder Vorhandensein einer induzierbaren Ischämie, der mit hoher Zuverlässigkeit für klinische Entscheidungen herangezogen werden kann.(68, 70, 71, 73) Werte über 75 % sind mit einem negativen Vorhersagewert für das Vorhandensein einer Ischämie von 88 Prozent assoziiert und sprechen somit mit hoher Wahrscheinlichkeit gegen eine solche.(69, 70) Je höher außerdem ein FFR-Wert ist, desto unwahrscheinlicher ist ein falsch negatives Ergebnis für das Vorhandensein einer induzierbaren Ischämie.(70) Werte unter 75 % weisen mit einer Sensitivität von 88 Prozent und einer Spezifität von 100 Prozent auf eine induzierbare Ischämie hin.(70) Die FFR ist bei Patienten nach Myokardinfarkt mit einem hohen Anteil an vitalem Myokard geringer, als bei Patienten mit einem niedrigen Anteil an vitaler Muskelmasse, was in der Folge zu einem Unterschied in der Kontraktilität und damit in der EF führt.(69)

3.1.5 Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der FFR

Die FFR-Messung ist eine sehr gut reproduzierbare Methode(68-70, 74) und gelingt in einem sehr hohen Prozentsatz beim ersten Versuch.(74) Änderungen in Herzfrequenz, Blutdruck, myokardiale Kontraktilität haben keinen Einfluss auf die Messung der FFR, da die Messung des Drucks in der Aorta und distal der Stenose simultan und bei medikamentös induzierter, maximaler Hyperämie erfolgt(71, 75) Ebenso bleibt sie vom Zeitpunkt der Messung im Herzzyklus unbeeinflusst, weshalb sie nicht zwingend in der Systole oder der Diastole erfolgen muss.(76)

Bei kritischer, aber stabiler Stenosierung der Koronararterien spielt die Ausbildung von Kollateralen als Kompensationsmechanismus des Missverhältnisses zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und Sauerstoffnachfrage eine wichtige Rolle.(77) Sie ist einer der Gründe dafür, dass eine rein angiographische Beurteilung einer Stenose keine korrekte Einschätzung ihrer Funktionalität zulässt. Die FFR ermöglicht hingegen eine solche funktionelle Beurteilung, da sie als Verhältnis zweier Druckwerte eine Veränderung im Blutfluss der Koronararterie distal einer Stenose – wie es bei der Ausbildung von Kollateralen der Fall ist – mit einbezieht.(78)

Bei der Beurteilung von Patienten mit ventrikulärer Hypertrophie kann die FFR zu einer Fehleinschätzung der Funktionalität führen. Bei hypertrophem Myokard können – nach dem Prinzip der „letzten Wiese“ – schon bei geringeren Stenosen endokardiale Ischämien auftreten. Daher sollte nicht der übliche Schwellenwert von 75 Prozent für das Vorhandensein einer induzierbaren Ischämie herangezogen werden.(78)

3.1.6 FFR und Outcome

Patienten nach PTCA(79) - Die FFR kann als Vorhersagewert für das Outcome eines Patienten nach durchgeführter PTCA herangezogen werden, ungeachtet des Grunds für die Intervention. Eine FFR von $> 0,9$ nach Stentimplantation geht mit einer Eventrate von 6,2 Prozent einher, bei einem Wert von $> 0,95$ sind es 4,9 Prozent. Bei einer FFR von $< 0,8$ war die Ereignisrate mit 29,5 Prozent deutlich erhöht.

Instabile Angina pectoris/NSTEMI(80) - Die FFR kann bei Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. NSTEMI (non ST-elevation myocardial infarction), die einen positiven myokardialen Stresstest aufweisen, als Indikationshilfe für die Entscheidung für oder gegen die PTCA einer Stenose herangezogen werden. Die Beschränkung der Stent-Implantation auf Läsionen mit einer FFR von $< 0,75$ geht mit einer Reduktion der Kosten und der Dauer des Spitalsaufenthalts einher. Zusätzlich gab es bei diesen Patienten keinen Unterschied in der Häufigkeit von klinischen Ereignissen.

Outcome bei Mehrgefäß-Erkrankung(81) – In einer großen Multicenterstudie wurde das Outcome von Patienten mit FFR-basiertem Stenting mit dem von Patienten ohne FFR-Bestimmung verglichen. In der FFR-Gruppe wurden signifikant weniger Stents implantiert als bei den Patienten ohne FFR-Messung, ebenso wurde weniger Kontrastmittel verwendet. Es zeigte sich außerdem, dass die Materialkosten für die PTCA in der FFR-Gruppe geringer waren. In der Dauer der Intervention zeigte sich kein Unterschied. Die Häufigkeit des gemeinsamen Endpunkts (Tod, Myokardinfarkt und erneute Revaskularisation) nach einem Jahr war in der FFR-Gruppe signifikant kleiner.

Outcome nach PTCA ohne Ischämienachweis(54) – In der DEFER-Studie wurde bei Patienten mit koronarer Eingefäß-Erkrankung vor der Intervention die FFR der Läsion bestimmt und die Patienten dann einer Gruppe zugeteilt: Bei Patienten mit einer FFR > 75 Prozent wurde nach Randomisierung entweder eine PTCA durchgeführt (Perform-Group) oder unterlassen (Defer-Group). Patienten mit einer FFR < 75 Prozent wurden alle einer PTCA unterzogen. Nach einem fünfjährigem Follow-up zeigte sich, dass das Auftreten von

schwerwiegenden Ereignissen (Plötzlicher Herztod und akuter Myokardinfarkt) in der Defer-Group nicht-signifikant seltener war als in der Perform-Group (3,3 vs. 7,9 Prozent, $p = 0,21$). Allerdings waren in der Defer-Group signifikant mehr Patienten nach zwei Jahren frei von Angina pectoris als in der Perform-Group.

4 CMR-Stresstests

Die verminderte Perfusion ist einer der wichtigsten Schritte in der Pathophysiologie der KHK. Der Nachweis von Perfusionsdefiziten ist ein deutlicher Hinweis für hämodynamisch wirksame Koronarstenosen.(51-53) Durch die Induktion eines medikamentösen Stresses mit Adenosin oder Dipyridamol kommt es beim first-pass Perfusions-CMR (p-CMR) beim Vorliegen hämodynamisch wirksamer Koronarstenosen zu einer verminderten Kontrastmittelaufnahme in den entsprechenden Myokardabschnitten und somit zu einem sicheren Nachweis einer Ischämie.(82-84) Ein anderer CMR-basierter Stresstest beruht auf der Induktion von abnormen Wandbewegungsstörungen mittels high-dose Dobutamin Stress MR (high-dose DSMR)(85-87).

4.1 Perfusions-CMR (p-CMR)

4.1.1 Bildgebung und Kontrastmittel

Für die Bildgebung beim first-pass Perfusion CMR (p-CMR) kommen verschiedene Sequenztechniken zum Einsatz. Üblicherweise werden GE-Sequenzen wie die echo planar imaging (EPI) Technik oder die fast gradient echo (FGRE) Technik (z.B. fast low angle shot - FLASH) verwendet. Mit der EPI lassen sich mehr Schichten als mit der FGRE Technik aufnehmen, da sie eine kürzere Messzeit zwischen 50 und 100 ms pro Aufnahme benötigt.(7, 17) Ein großer Nachteil ist die durch die extrem kurze Messzeit bedingte hohe Anfälligkeit für Artefakte. Die beiden Methoden können jedoch auch in Kombination als Hybrid-Technik verwendet werden.(66, 88) Eine viel versprechende Alternative stellt die fast imaging with steady-state free precession (FISP) Technik dar. Diese GE-Sequenz Variante mit einer stark verkürzten Echozeit war in einem direkten Vergleich den FGRE Techniken überlegen:(89) Die Grenzen des Endokards waren in der FISP Bildgebung

deutlicher zu erkennen und das Myokard wies eine deutlich höhere Signalintensität auf. Die Technik des p-CMR beruht auf der stärkeren first-pass Aufnahme von Kontrastmittel in gut durchbluteten Myokardabschnitten. Üblicherweise werden Kontrastmittel auf Gadolinium-Basis in einer Dosierung zwischen 0,025-0,1 mmol/kg KG verwendet.(17, 82, 90) Das Kontrastmittel wird über eine große, antekubitale Vene als Bolus verabreicht. Zunächst erfolgt für einen Ausgangswert der Signalintensität eine Ruheaufnahme in T1-Gewichtung, die das Herz dunkel erscheinen lässt. Etwa 15 Sekunden nach der Injektion erreicht der Bolus die rechte Kammer, die sich nun hell darstellt. Nach 24 Sekunden wird nun auch die linke Kammer hyperintenser. Nach etwa 30 Sekunden stellt sich nun auch das Myokard heller dar und zeigt vermehrte Kontrastmittelaufnahme in gut durchbluteten Arealen.(17) Durch die Kombination mit dem LGE ce-CMR können außerdem Artefakte sicher demaskiert werden (siehe p-CMR vs. andere CMR Stress-Methoden).(91)

4.1.2 Medikamentöse Vasodilatation und Messung der Myokardperfusion

Durch die medikamentöse Induktion einer maximalen Hyperämie lässt sich im p-CMR eine verminderte Aufnahme von Kontrastmittel in minderperfundierten Arealen nachweisen. Dieser Effekt beruht auf einem Steal-Phänomen, das bei maximaler koronarer Dilatation bei stenosierten Gefäßen aufgrund einer stark erniedrigten Flow-Reserve zu einer Minderperfusion führt.(83, 92)

Diese Vasodilatation erfolgt intravenös mit Adenosin (140 µg/kg/min über 4 Minuten)(17, 90, 93) oder Dipyridamol (0,56 mg/kg über 4 Minuten).(17, 82) Der Mechanismus der koronaren Vasodilatation bei Adenosin beruht auf dessen Aktivität am A₂-Rezeptor, während Dipyridamol zu einer endogenen Freisetzung von Adenosin führt.(94) Der Vorteil des Adenosin gegenüber Dipyridamol ist seine kurze Halbwertszeit und damit seine bessere Steuerbarkeit, was vor allem bei schweren Nebenwirkungen von Bedeutung ist, die bei Dipyridamol den Einsatz von Aminophyllinen notwendig machen können.(92) Ein Nachteil sind die höheren Kosten für Adenosin-Präparate. Eine hämodynamisch wirksame Stenose ist definitionsgemäß dann vorhanden, wenn es trotz eines adäquaten, vasodilatatorischen Stimulus zu keiner Erhöhung des myokardialen Blutflusses kommt. (82)

Die Koronardurchblutung bei maximaler Vasodilatation steigt bei gesunden Probanden von etwa 1 ml min⁻¹ g⁻¹ unter Ruhebedingungen auf das vier- bis fünffache dieses Wertes an.(90) Ein absoluter Wert für den koronaren Blutfluss lässt sich aber mittels CMR nicht

bestimmen. Daher wird das Ausmaß der Myokardperfusion-Reserve durch den myokardialen Perfusions-Index ausgedrückt:(90, 94) Dieser errechnet sich durch das Verhältnis der Perfusion vor und nach der maximalen myokardialen Vasodilatation und liegt zwischen 0 und 1.

4.2 Vergleich des p-CMR mit anderen Methoden

Es stehen folgende nicht-invasive, bildgebende Methoden, die den Nachweis einer Ischämie erbringen können, zur Verfügung:

- Single-photon emission computed tomographie (SPECT) und positronen emission tomography (PET) (29, 38, 51, 95, 96)
- High-dose Dobutamin Stress MR (high-dose DSMR)(38, 41, 85, 87)
- p-CMR (siehe Tabelle 4-1)

4.2.1 p-CMR vs. PET + SPECT

Im klinischen Alltag werden für die Evaluierung der Myokardperfusion und der Flow-Reserven am häufigsten SPECT und PET eingesetzt. Es gibt nicht viele Studien, die das p-CMR mit den etablierten, nuklearmedizinischen Verfahren vergleichen. Schwitter et al. (84) untersuchten die diagnostischen Fähigkeiten des p-CMR an 48 Patienten mit Verdacht auf KHK. Nach dem p-CMR wurde für die entsprechenden Abschnitte, die im p-CMR ein Perfusionsdefizit aufwiesen, eine PET und anschließend bei jedem Patienten eine Koronarangiographie durchgeführt. Die Sensitivität und Spezifität des p-CMR im Vergleich mit der PET war 91 % bzw. 94 %. Die Sensitivität und Spezifität des p-CMR bei Vergleich mit der angiographischen Diagnose einer KHK betrug 87 % bzw. 85 % (siehe auch Tabelle 4-1). Lauerma et al.(82) verglichen SPECT und p-CMR zum Nachweis einer reversiblen Myokardischämie vor und nach Revaskularisation bei 11 Patienten mit isolierter, proximaler LAD-Stenose. Es zeigte sich eine lineare Korrelation zwischen der nachgewiesenen Größe des Infarktareals durch SPECT und p-CMR vor und nach der Reperfusion.

Allerdings stellt das p-CMR – nicht zuletzt dank rascher technischer Fortschritte(97) – in der Frage nach der Myokardperfusion eine wertvolle Alternative dar(84, 88), die im

Vergleich mit den beiden genannten Methoden SPECT und PET zumindest gleichwertig erscheint.(44, 45) Das p-CMR hat gegenüber der SPECT aber den Vorteil einer wesentlich besseren Auflösung(98), weshalb die Methode vor allem bei der Darstellung subendokardialer Abschnitte überlegen ist. (17, 42, 99)

Die Untersuchung mittels SPECT scheint dem CMR unterlegen zu sein, da die Methode verglichen mit dem CMR eine relativ hohe Anzahl an Artefakten und falsch positiver sowie falsch negativer Befunde aufweist. Heden et al.(100) untersuchten das Phänomen von Abschwächungs-Artefakten in der SPECT, welche vorhandene Myokardnarben maskieren können. Eine propagierte Methode, die dieses Problem minimieren soll, ist die Durchführung der SPECT in Bauchlage. 52 Patienten mit Myokardinfarkt in der Anamnese und fehlendem Ischämienachweis in der SPECT-Untersuchung wurden sowohl in Bauch- als auch in Rückenlage mittels SPECT untersucht und die Ergebnisse mittels CMR kontrolliert. Von 63 Defekten in unterschiedlichen Myokardabschnitten, die in Rückenlage in der SPECT zu sehen waren, verschwanden 37 in Bauchlage und wurden durch das CMR als Artefakte demaskiert. Von den verbleibenden 26 Defekten konnte nur einer als eine Myokardnarbe mittels CMR bestätigt werden. Ein Patient hatte eine Narbe in einer angrenzenden Region, ein Patient hatte Zeichen einer Myokarditis im CMR und bei einem Patienten wurde eine Kardiomyopathie nachgewiesen. 22 der 26 in der SPECT festgestellten Defekte (84 %) erwiesen sich somit Artefakte und somit als falsch positive Befunde. Bei einem Patienten wies das CMR eine Myokardnarbe nach, die der SPECT entgangen war und bei zwei weiteren Patienten mit unauffälliger SPECT wurde eine rechtsventrikuläre Fibrosierung als Folge eines pulmonalen Hypertonus festgestellt.

Die SPECT korreliert im Gegensatz zum p-CMR nur schlecht mit dem Goldstandard im Nachweis funktioneller Koronarstenosen, der FFR. Ragosta et al.(101) verglichen erstmals die SPECT mit der FFR bei 36 Patienten mit insgesamt 54 Koronararterien mit einer FFR von $< 0,75$. Die SPECT zeigte hier in nur 69 % eine Übereinstimmung mit der FFR. Melikian et al.(102) untersuchten die SPECT Untersuchungs-Ergebnisse von 67 Patienten mit koronarer Mehr-Gefäß-Erkrankung und stellten sie den jeweiligen FFR-Werten der stenosierten Koronargefäße gegenüber. Es zeigte sich, dass die SPECT in 36 % der Fälle falsch negative und in 22 % der Fälle falsch positive Befunde aufwies.

4.2.2 p-CMR vs. Angiographie, FFR und CFR

Im Vergleich mit der Angiographie zeigt das p-CMR eine gute Sensitivität (69 % bis 95 %) und Spezifität (62 % bis 97 %), beim Vergleich mit angiographisch nachgewiesenen Koronarstenosen von > 70 % steigen Sensitivität und Spezifität noch weiter (siehe Tabelle 4-1). Diese Daten unterstreichen die hohe diagnostische Sicherheit des p-CMR.

Es gibt nur wenige Studien, die das p-CMR mit der FFR oder CFR zum Nachweis von Stenosen mit hämodynamischer Wirksamkeit vergleichen (Tabelle 4-1). Die Daten der bisher durchgeführten Studien zeigen aber, dass das p-CMR valide Informationen in Bezug auf die hämodynamische Wirksamkeit von Stenosen liefert – mit einer Sensitivität von 84 % bis 92 % und einer Spezifität von 75 % bis 94 %.(53, 66, 67, 91, 99, 103)

Rieber et al.(53) verglichen erstmals das p-CMR mit der FFR und konnten in ihrer Studie eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 90 % für das Vorhandensein einer hämodynamisch relevanten Stenose ($FFR < 0,75$) nachweisen. Diese diagnostische Fähigkeit des p-CMR konnte durch zwei weitere Studien, die das CMR mit der FFR bzw. der CFR (coronary flow velocity reserve) verglichen, bestätigt werden(66, 99). Kühl et al. (67) konnten eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 92 % im Vergleich zur FFR nachweisen, Watkins et al.(103) kamen zu einem sehr ähnlichen Ergebnis (91% bzw. 94%). Diese Daten sind Hinweise dafür, dass das p-CMR verlässlich zwischen einer KHK mit und ohne hämodynamisch relevanter Stenose unterscheiden kann.

4.2.3 p-CMR vs. high-dose DSMR

Das DSMR ist ein verlässliches, klinisches Verfahren zum Nachweis einer induzierbaren Ischämie, das als Entscheidungshilfe in der Behandlung von KHK-Patienten herangezogen werden kann. Insbesondere bei Patienten mit schlechter Schallqualität in der Echokardiographie erweist sich das DSMR der DSE als deutlich überlegen.(85-87) Ein Vorteil, den das p-CMR gegenüber dem DSMR zu haben scheint, ist, dass es spätere Schritte in der Kaskade der Myokardischämie erfasst.(10) Nur eine Studie hat allerdings das p-CMR mit dem DSMR direkt verglichen:(104) Dabei zeigte das DSMR eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 89 %, das p-CMR hingegen eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 62 %. Vermutlich hat diese niedrige Spezifität folgenden Grund: Vorübergehende, hypointense Artefakte können beim p-CMR subendokardiale Infarkte maskieren und so die Spezifität senken.(10, 91) Klem et al.(12) haben einen Algorithmus entwickelt, der dabei helfen soll, solche Artefakte zu erkennen und so

Fehldiagnosen zu minimieren (siehe Abbildung 4-1): Perfusionsdefekte, die in Ruhe und unter Vasodilatator-Stress ein ähnliches Ausmaß haben, aber keine späte Aufnahme von Kontrastmittel im Sinne eines LGE zeigen, können so leicht als Artefakte identifiziert werden. In der oben genannten Studie(104) wurde dieses Vorgehen nicht praktiziert, was der wahrscheinlichste Grund für die geringe Spezifität ist.(10, 91) Eine klare Aussage darüber, ob eine der beiden Methoden im klinischen Alltag überlegen ist, erscheint mit der gegenwärtigen Studienlage nicht möglich.

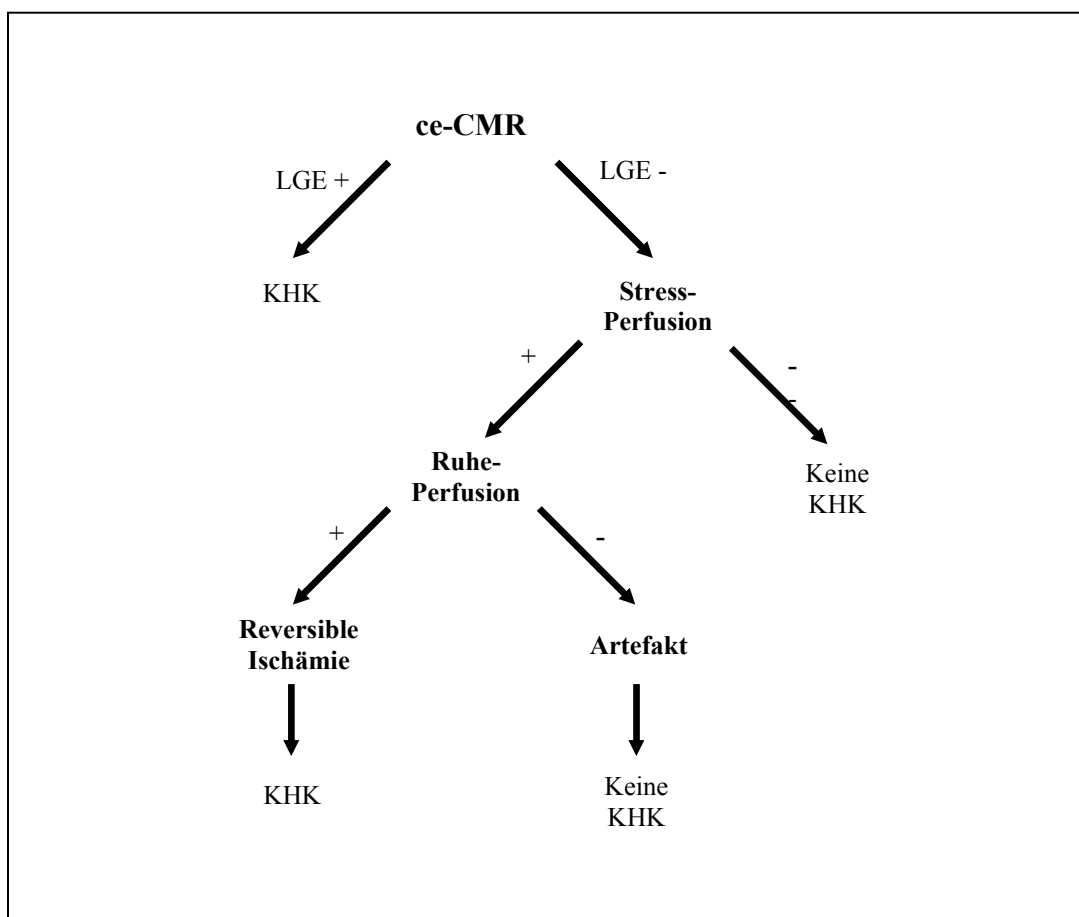


Abbildung 4-1 Interpretationsalgorithmus für die Diagnose einer CHK mittels p-CMR und ce-CMR nach Klem et al.(12)

Jahr	Studie	Anzahl	Sensitivität	Spezifität	Vergleichsmethode
1997	Lauerma et al.(82)	11	85%	86%	SPECT
2001	Schwittter et al.(84)	48	91%	94%	PET
2001	Schwittter et al.(84)	48	87%	85%	Angiographie (Stenose > 50%)
2004	Paetsch et al.	79	91%	62%	Angiographie (Stenose > 50%)
2004	Bunce et al.	35	74%	71%	Angiographie (Stenose > 50%)
2001	Panting et al.	26	79%	83%	Angiographie (Stenose > 50%)
2005	Plein et al.(105)	92	88%	82%	Angiographie (Stenose > 70%)
2006	Klem et al.(12)	92	89%	87%	Angiographie (Stenose > 70%)
2004	Wolff et al.	99	93%	75%	Angiographie (Stenose > 70%)
2004	Thiele et al.	32	75%	97%	Angiographie (Stenose > 70%)
2009	Steel et al.(106)	254	95%	70%	Angiographie (Stenose > 70%)
2003	Ishida et al.(107)	104	90%	85%	Angiographie (Stenose > 70%)
2003	Nagel et al.(88)	84	88%	90%	Angiographie (Stenose > 75%)
2000	Al-Saadi et al.(108)	34	90%	83%	Angiographie (Stenose > 75%)
2004	Paetsch et al.	53	79%	75%	Angiographie (Stenose > 75%)
2002	Ibrahim et al.	25	69%	89%	Angiographie (Stenose > 75%)
2007	Kühl et al.(67)	19*	92%	92%	Angiographie, FFR (Stenosen mit FFR < 0,75) ^o
2007	Costa et al.(66)	30	93%	57%	Angiographie, FFR (Stenosen mit FFR < 0,75) [§]
2006	Rieber et al.(53)	43	88%	90%	Angiographie, FFR (Stenosen mit FFR < 0,75) ^{&}
2007	Barmeyer et al.(99)	40	84%	75%	Angiographie, CFR (Cutoff-CFR = 2,00)
2009	Watkins et al.(103)	103	91%	94%	FFR (Stenosen mit FFR < 0,75)

Tabelle 4-1: Sensitivität und Spezifität des p-CMR verglichen mit anderen Methoden mit Adenosin-Stress (modifiziert nach Arai AE und Hsu L-Y in „Cardiovascular magnetic resonance imaging - Myocardial perfusion using first-pass gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance“(109))

* + 9 gesunde Kontrollpatienten

^o Sensitivität und Spezifität beziehen sich auf Stenosen von 73 % +/- 9 bei einer FFR < 0,75

[§] Sensitivität und Spezifität beziehen sich auf Stenosen < 50 % bei einer FFR < 0,75

[&] Sensitivität und Spezifität beziehen sich auf die Unterscheidung zw. hämodynamisch wirksamen und unwirksamen Stenosen

SPECT = single-photon emission computed tomography; PET = positron emission tomography; FFR = fractional flow reserve; CFR = coronary flow velocity

5 CMR und Prognose

Die verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten im CMR lassen eine verlässliche, prognostische Einschätzung von Patienten mit KHK bzw. klinischem Verdacht auf KHK zu. Der Nachweis einer Ischämie, ein LGE im Sinne einer Myokardnarbe, ein No-Reflow Phänomen als Zeichen einer Mikrozirkulationsstörung und Wandbewegungsstörungen im low-dose DSMR gehörten bei den untersuchten Patienten zu den stärksten Prognosefaktoren für das Auftreten klinischer Ereignisse in Form von MACEs (siehe Tabelle 5-1). Ein unauffälliges CMR ohne LGE und/oder pathologischen Befund im Stresstest ist mit einem exzellenten, negativen Vorhersagewert für das Auftreten von MACEs assoziiert (siehe Tabelle 5-1).

5.1 Prognose des CMR nach Myokardinfarkt

Bodi et al.(110), Bruder et al.(111) und Cochet et al.(112) haben die prognostische Bedeutung des CMR nach akutem Myokardinfarkt untersucht. Die CMR-Untersuchung fand bei allen drei Studien innerhalb einer Woche nach erfolgreich reperfundiertem STEMI (ST-elevation myocardial infarction) statt. Zwei Studien verwendeten als CMR-Methode die first-pass Technik zum Nachweis einer Mikrozirkulationsstörung in Kombination mit LGE(111, 112), in der dritten wurden die Patienten bezüglich bestehender Wandbewegungsstörungen im low-dose DSMR untersucht(110). Als Endpunkte wurden in jeder Studie MACEs (Tod, Myokardinfarkt und Hospitalisierung aufgrund einer kardialen Diagnose) nach einem Follow-Up von zumindest einem Jahr definiert. Bei Bodi et al. waren die beiden einzigen unabhängigen Prognosefaktoren für das Auftreten von MACEs nachgewiesene Wandbewegungsstörungen und ein transmurales LGE(110). In den anderen beiden Studien war jeweils das Auftreten eines No-Reflow als Ausdruck einer bestehenden Mikrozirkulationsstörung der einzige unabhängige Vorhersagefaktor für das Auftreten von MACEs.(111, 112)

5.2 Prognostische Bedeutung eines LGE im CMR

Kwong et al.(58) untersuchten 195 Patienten mit angiographisch bestätigter KHK oder mit klinischem Verdacht auf KHK - jeweils ohne Myokardinfarkt in der Anamnese - auf das Vorhandensein eines LGE im CMR als Zeichen einer stummen Narbe im Myokard. Der Nachweis eines LGE im CMR war verglichen mit den gängigen, klinischen Prognoseparametern (inklusive linksventrikulärer Funktion und EKG-Veränderungen) der stärkste unabhängige Vorhersagefaktor für das Auftreten von MACEs im Follow-Up. Die bereits weiter oben erwähnte Studie von Bodi et al.(110) kam zu einem ähnlichen Ergebnis – allerdings bei Patienten nach STEMI in der Woche vor der CMR-Untersuchung: Auch hier war das Vorhandensein eines LGE im CMR neben Wandbewegungsstörungen der einzige unabhängige Prognosefaktor. Auch Steel et al.(106) haben die Bedeutung des LGE untersucht und fanden bei 254 Patienten mit klinischem Verdacht auf KHK ein mehr als 3fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Tod und Myokardinfarkt während eines medianen Follow-Ups von 17 Monaten. Bei Patienten, die bereits früher einen Myokardinfarkt erlitten hatten, war das Vorhandensein eines LGE mit einer um das 11-fache erhöhten Wahrscheinlichkeit für Tod und akuten Myokardinfarkt verbunden.

Yan et al.(113) erfassten bei 144 KHK-Patienten mit LGE im CMR die unterschiedliche Signalintensität zwischen dem Zentrum der Infarktzone und der Peripherie, um die Größe der Peri-Infarktzone zu bestimmen. Es zeigte sich, dass eine Peri-Infarktzone, deren Größe über dem medianen Drittel lag, mit dem größten Mortalitäts-Risiko in einem medianen Follow-Up von 2,4 Jahren verbunden war.

5.3 Prognostische Bedeutung des Stresstests im CMR

Wallace et al.(114) untersuchten die prognostische Wertigkeit des high-dose DSMR bei 266 Patientinnen mit schlechter Schallqualität in der high-dose DSE. Der Nachweis induzierbarer Wandbewegungsstörungen war nach einem medianen Follow-Up von 6,2 Jahren mit einer deutlich höheren Rate an MACEs (60 vs. 33 %; $p < 0,0001$) und plötzlichem Herztod + Myokardinfarkt (33,3 vs 7,5 %; $p < 0,0001$) assoziiert. Ein positiver Stresstest war außerdem der stärkste Vorhersagefaktor mit einem mehr als 4fach erhöhten Risiko für das Auftreten von Tod und Myokardinfarkt.

In einer großen Studie an 513 Patienten mit KHK oder klinischem Verdacht auf KHK beobachteten Jahnke et al.(115) das Patientenkollektiv nach der Durchführung eines kombinierten Adenosin-Dobutamin Stress MR während eines medianen Follow-Ups von 2,6 Jahren. Ein positiver Stresstest war in dieser Studie mit einem um mehr als das 12fache erhöhten Risiko ($p < 0,001$) der stärkste Prognosefaktor für Tod und Myokardinfarkt. Auch Hundley et al.(86) untersuchten die prognostische Bedeutung des Dobutamin/Atropin Stress MR – allerdings an 279 Patienten mit schlechter Schallqualität und daher unzureichender Bildqualität in der Stress Echokardiographie. In einem mittleren Follow-Up von 20 Monaten war der Nachweis einer Ischämie mit einem mehr als 4fach erhöhten Risiko für Tod und Myokardinfarkt assoziiert.

Die Ergebnisse decken sich mit denen von Steel et al:(106) Die bereits erwähnte Studie konnte an 254 KHK-Patienten mit positivem Stresstest im p-CMR eine um das dreifache erhöhte Wahrscheinlichkeit für Tod und Myokardinfarkt in einem Follow-up von 17 Monaten nachweisen.

Doesch et al.(52) haben die prognostische Bedeutung des p-CMR bei Patienten mit intermediären Koronarstenosen untersucht: Stabile KHK-Patienten unter medikamentöser Therapie wurden nach einem p-CMR in einem 30-Monate Follow-up beobachtet. Von den Patienten mit einem Perfusionsdefizit im p-CMR erlitten signifikant mehr (20 % vs. 0 %; $p = 0,014$) ein ACS, bei den Patienten ohne Perfusionsdefizit im p-CMR wurde kein Auftreten eines ACS beobachtet. Eine Revaskularisation war in 38 % der Patienten mit Perfusionsdefizit nötig, aber nur in 6 % der Patienten ohne Perfusionsdefizit ($p = 0,005$).

5.4 Prognostische Bedeutung eines normalen CMRs

Nicht nur ein pathologischer Stresstest oder der Nachweis einer Myokardnarbe im CMR haben bei Patienten mit KHK oder klinischem Verdacht auf KHK eine prognostische Aussagekraft. Auch ein negativer Befund im CMR lässt eine Vorhersage für das Auftreten von klinischen Ereignissen bei einem Patienten zu: Alle Autoren von Studien, die den negativen Vorhersagewert (NPV negative predictive value) eines normalen CMR für das Auftreten klinischer Ereignisse untersuchten, kamen auf Werte > 98 % (siehe Tabelle 5-1). Ingkanisorn et al.(116) untersuchten erstmals bei 135 Patienten mit Brustschmerzen nach dem Ausschluss eines Myokardinfarktes mittels negativem Troponin-I und unauffälligem EKG die prognostische Bedeutung des p-CMRs: Das p-CMR war mit einer Sensitivität

von 100 % und einer Spezifität von 93 % der beste Vorhersagefaktor für das Auftreten von kardialen Ereignissen in einem 1-Jahres Follow-up, der negative Vorhersagewert bei normalem CMR Befund für das Auftreten von MACEs lag bei 100 %.

Andere Autoren konnten diese Ergebnisse bestätigen: Doesch et al.(52), sowie Kelle et al. (117) wiesen für Ihre Patienten ebenfalls einen NPV von 100 % für das Auftreten von MACEs bei normalem CMR (jeweils negativer Stresstest) nach. Bei Pilz et al.(118) bzw. Steel et al.(106) lag der NPV bei 99,1 % bzw. 98,1 % für das Auftreten von MACEs bei CMR ohne Perfusionsdefizit und/oder LGE. Jahnke et al.(115) wiesen bei fehlendem Ischämienachweis im kombinierten Adenosin-Dobutamin Stress MR einen NPV von 99,2 % für das Auftreten von Tod und Myokardinfarkt in einem dreijährigen Follow-Up nach.

Studie	Anzahl	Einschlussdiagnose	CMR-Methode	Risikofaktoren durch CMR $p < 0,001$		Endpunkte	HR/OR	95 % CI
				CMR-Methode	Risikofaktoren durch CMR $p < 0,001$			
Hundley et al.(86)	279	KHK	Adenosin + DSMR	Positiver Stresstest	MACE	3,3	1,1-9,7	
Kwong et al.(58)	195	Asymptomatische KHK°	LGE	LGE	MACE	6	2,7-13,3	
Yan et al.(113)	144	KHK mit LGE im CMR	LGE	LGE - Größe der Peri-Infarktzone [§]	Mortalität	1,4	1,1-1,8	
Jahnke et al.(115)	513	KHK	Adenosin + DSMR	Positiver Stresstest	Tod + MCI [#]	12,5	3,6-43	
Bruder et al.(111)	67	Z.n. MCI < 7 d	First pass + LGE	No Reflow	MACE	3,9	1,1-13,9	
Bodi et al.(110)	214	Z.n. MCI < 7 d	Low-dose DSMR + LGE	WMA + LGE	MACE	1,3	1,1-1,5	
Cochet et al.(112)	184	Z.n. MCI < 7 d	First pass + LGE	No Reflow	MACE	8,7	3,6-21,1	
Wallace et al.(114)	266	Frauen mit KHK	DSMR	Positiver Stresstest	Tod + MCI [#]	4	1,8-9	
Steel et al.(106)	254	Verdacht auf KHK	Adenosin + LGE	Positiver Stresstest	MACE	8,6	3,8-19,3	
Studie	Patienten	Einschlussdiagnose	CMR-Methode	Negativer Vorhersagefaktor	Endpunkte	NPV		
Ingkanisorn et al.(116)	135	Thoraxschmerz*	Adenosin + LGE	Normales CMR	MACE	100,0%		
Doesch et al.(52)	81	KHK	Adenosin + LGE	Negativer Stresstest	MACE	100,0%		
Kelle et al.(117)	123	Verdacht auf KHK	Dobutamin-Stress	Negativer Stresstest	MACE	100,0%		
Steel et al.(106)	254	Verdacht auf KHK	Adenosin + LGE	Normales CMR	MACE	98,1%		
Jahnke et al.(115)	513	KHK	Adenosin + DSMR	Normales CMR	Tod + MCI [#]	99,2%		
Pilz et al.(118)	218	Verdacht auf KHK	Adenosin + LGE	Normales CMR	MACE	99,1%		

Tabelle 5-1: Prognostische Wertigkeit des CMR bei Patienten mit KHK oder Verdacht auf KHK

* Mit einer kardialen Ischämie vereinbarer Thoraxschmerz ohne Troponin-Erhöhung und/oder Ischämiezeichen im EKG

° Klinischer Verdacht auf KHK oder angiographisch bestätigte KHK ohne MCI in der Anamnese

§ Größe der Peri-Infarktzone über medianem Mittel ($p < 0,002$)

CMR-Indikation "Klinischer Verdacht auf KHK": Canadian Cardiac Society Klasse II und III oder bei Arrhythmien und Z.n. Synkope

Nur Plötzlicher Herztod

HR = hazard ratio; OR = odds ratio; 95% CI = 95% Confidenzintervall; NPV = negative predictive value; KHK = Koronare Herzkrankheit; MCI = Myokardinfarkt

WMA = Wall motion abnormalities; LGE = late gadolinium enhancement; DSMR = dobutamin stress magnetic resonance; MACE = major adverse cardiac events

6 Hintergrund, Hypothesen und Zielsetzungen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei verschiedene Zielsetzungen verfolgt: Erstens die Beurteilung der Konsequenz der CMR-Untersuchung im klinischen Management und zweitens die prognostische Bedeutung des CMR bei Patienten mit KHK und Verdacht auf KHK. Eine weitere Zielsetzung war es zu zeigen, dass das CMR im klinischen Alltag durchführbar ist und keine besonders spezielle und komplizierte Methode darstellt. Bei allen Patienten erfolgte die CMR-Untersuchung im Diagnostikzentrum Graz Mariatrost, die weitere Betreuung von kardiologischer Seite wurde im Department für Kardiologie des LKH Graz-West durchgeführt. Als Grundlage für die Beantwortung der beiden Fragestellungen wurde eine Tabelle mit den erforderlichen Daten angelegt. Als Quelle dienten die CMR-Befunde des Diagnostikzentrums Graz Mariatrost und die Arztbriefe des Departments für Kardiologie des LKH Graz-West.

Das CMR ist eine validierte, nicht-invasive Methode, die wertvolle Informationen zu unterschiedlichsten Krankheitsbildern des Herzens liefern kann. Ein Ziel dieser Arbeit war es, die Bedeutung der Untersuchungsergebnisse des CMRs für das klinische Management von Patienten mit KHK und klinischem Verdacht auf KHK zu untersuchen. Die Ergebnisse einer CMR-Untersuchung lassen außerdem eine prognostische Einschätzung von Patienten mit KHK und Verdacht auf KHK zu. Insbesondere das Auftreten eines PD(86, 106, 114) oder eines LGE(58, 110, 113) ist mit einem höheren Risiko für das Auftreten von major adverse cardiac events (MACEs) verbunden. Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß eines LGE und dem Auftreten von MACEs ist allerdings unbekannt. Unsere Hypothese dahingehend war, dass ein LGE von größerem Ausmaß mit einer schlechteren Prognose als ein LGE kleineren Ausmaßes assoziiert ist. Daher war die zweite Zielsetzung dieser Arbeit, die prognostische Bedeutung der Untersuchungsergebnisse des CMR (LGE und PD) und speziell das Risiko von Patienten mit einem ausgedehnten LGE verglichen mit dem von Patienten mit kleinerem oder keinem LGE im Speziellen zu untersuchen. Der Nachweis einer Ischämie im CMR ging im untersuchten Patientenkollektiv praktisch immer mit einer Konsequenz in der Behandlung – einer Revaskularisation - einher. Da eine Revaskularisation die Prognose verbessert(43, 47-50) und dieser Umstand das Outcome bei Patienten mit PD somit verfälschen müsste, erwarteten wir uns bei dieser retrospektiven Analyse keine wesentliche Unterschiede in der Prognose der Patienten mit PD verglichen mit den Patienten ohne PD.

Da die für diese Fragestellungen notwendigen Daten in einem Datensatz gesammelt wurden, werden auch die Methoden für beide Fragestellungen in einem Kapitel zusammengefasst.

7 Material und Methoden

7.1 Patienten

Es wurden die Ergebnisse aller CMRs von Patienten mit der Zuweisungsdiagnose bekannte KHK oder klinischer Verdacht auf KHK, die im Diagnostikzentrum Graz Mariatrost zwischen 19.01.2007 (erster Patient) und 22.10.2009 durchgeführt wurden, retrospektiv erfasst. Tabelle 7-1 gibt einen Überblick über die erfassten Parameter.

Erfasster Parameter	Untergruppen
Untersuchungsdatum	
Patienten	Name, Geburtsdatum, Geschlecht,
Zuweisungsdiagnose	Bekannte KHK und Verdacht auf hämodynamisch wirksame KHK
Zuweiser	Krankenhaus oder niedergelassener Arzt
Stresstest	Positiv oder negativ
LGE	Kein LGE, > 75 %, < 75 %, Erfassung jeder neuen Komorbidität und separate Erfassung von Komorbiditäten mit direkter klinischer Konsequenz
Neue Komorbidität	
Komplikationen	
Falsches CMR-Ergebnis	Falsch positiv und falsch negativ

Tabelle 7-1: Erfasste Daten als Grundlage der retrospektiven Auswertung

Eine KHK wurde folgendermaßen definiert:

- Myokardinfarkt in der Anamnese
- Angiographisch verifizierte Koronarstenose > 50 %
- CABG oder PTCA in der Anamnese

Ein Myokardinfarkt in der Anamnese war stets die primäre Definition einer KHK. Bei Vorliegen eines Angiographiebefundes der Herzkranzgefäße vor der CMR-Untersuchung wurde bestimmt, ob es sich um eine Ein-, Zwei- oder Drei-Gefäß-Erkrankung handelte. Jeder andere klinische Verdacht bezüglich des Vorliegens einer KHK wurde als Definition für den Verdacht auf eine hämodynamisch wirksame KHK herangezogen.

7.2 CMR-Untersuchungsprotokoll

Zunächst erfolgte die Durchführung der Pilot-Sequenzen mit SSFP und HASTE (half Fourier acquired single shot turbo spin echo) Pulssequenzen und die anatomische Festlegung der langen und der kurzen Achse des Herzens. Als nächstes wurden ein standardisierter Vierkammer- und Zweikammerblick, sowie die Darstellung des linksventrikulären Ausflustrakts (LVOT) und eine Serie von Schnittbildern der kurzen Achse des linken Ventrikels im cine-mode vorgenommen. Anhand dieser Bilder erfolgte die Beurteilung regionaler Wandbewegungsstörungen, sowie der globalen linksventrikulären Funktion (automatische Quantifizierung). Nach Ausschluss einer kritischen Aortenstenose - die Aortenklappen-Öffnungsfläche wurde planimetrisch bestimmt - erfolgte die Stressperfusion mit Adenosin in einer Dosierung von 140 µg/kg Körpergewicht für 3 Minuten. Danach wurde Gadolinium-haltiges Kontrastmittel in einer Dosierung von 0,1-0,2 mmol/kg Körpergewicht als Bolus appliziert und es erfolgten die Aufnahmen mittels saturation recovery FLASH Pulssequenz. Es erfolgt anschließend sofort die angiographische Darstellung der großen Gefäße. Nach 10-15 Minuten wurde die Ruheperfusion gefolgt von der Beurteilung des LGE durchgeführt, wobei ein TI Scout zur Ermittlung der optimalen Inversionszeit verwendet wurde.

7.3 Auswertung der CMR-Untersuchungsergebnisse

Ein in einem Segment oder mehreren Segmenten aufgetretenes LGE wurde in den folgenden Kategorien erfasst: LGE > 75 Prozent oder LGE < 75 Prozent. Ein für eine Ischämie untypisches Verteilungsmuster (nicht endokardial sondern epikardial beginnend) eines LGE wurde als nicht-ischämischen Ursprungs gewertet. Ein signifikantes Perfusionsdefizit unter Stressbedingungen im CMR wurde als ein über ein vorhandenes

LGE hinausgehendes Perfusionsdefizit unter Stressbedingungen definiert.

Jede neue Komorbidität, die im letzten Arztbrief vor der CMR-Untersuchung noch nicht erwähnt wurde, wurde in der Statistik erfasst. Handelte es sich um eine neue Diagnose mit einer direkten, zwingenden Konsequenz für das klinische Management, wurde dies ebenfalls vermerkt.

Komplikationen im Zusammenhang mit der CMR-Untersuchung wurden erfasst und gleichzeitig, ob die CMR-Untersuchung aufgrund einer aufgetretenen Komplikation abgebrochen werden musste. Befunde, die sich aufgrund späterer Koronarangiographien als falsch positiv oder falsch negativ herausstellten, wurden ebenfalls in die Registrierung der Daten aufgenommen.

7.4 Definition der Konsequenz im Management

Wir definierten eine Konsequenz durch Untersuchungsergebnisse des CMRs in der Behandlung der Patienten auf folgende Art und Weise: Entweder es ergab sich eine konservative Behandlungsstrategie (Konservatives Management) oder es war ein invasives Vorgehen (Invasives Management) angezeigt. Ein konservatives Management des Patienten mit konservativ-medikamentösem Vorgehen aufgrund der Untersuchungsergebnisse des CMR wurde folgendermaßen definiert:

1. Direkte Empfehlung zur konservativ-medikamentösen Therapie durch den CMR-Befund aufgrund des Ausschlusses eines Perfusionsdefizits und damit einer Ischämie, bzw. bei Nachweis von avitalem Myokard in Form eines ausgedehnten LGE
 2. Auftreten einer für das klinische Management wesentlichen neuen Komorbidität
- Einer der beiden Punkte musste Vorliegen, damit sich ein konservatives Management als Konsequenz ergab. Neue Komorbiditäten, die keine Konsequenz in der Behandlung der Patienten hatten, wurden ebenfalls erfasst.

Ein invasives Management aufgrund der Untersuchungsergebnisse des CMR wurde als PTCA oder operativer Eingriff (CABG, Klappenersatz etc.) definiert.

7.4.1 Verhinderte Eingriffe

Eine Revaskularisation – PTCA oder CABG – die vor der Durchführung eines CMRs im letzten Arztbrief vor der Untersuchung schriftlich als weitere Behandlungsstrategie erwähnt wurde, wurde von uns als geplanter Eingriff definiert. Stellte sich ein solches ursprünglich geplantes Vorgehen aufgrund der Untersuchungsergebnisse des CMR als unnötig heraus, ergab sich ein konservatives Vorgehen als Konsequenz. Die auf diese Art definitiv durch das CMR verhinderten, invasiven Eingriffe wurden separat in der Statistik erfasst.

7.5 Follow-Up

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein telephonisches Follow-Up durchgeführt, um das Auftreten von MACEs zu untersuchen. MACEs wurden wie folgt definiert:

- Tod und Myokardinfarkt (STEMI bzw. NSTEMI als Entlassungsdiagnose)
- Hospitalisierung: Jede ungeplante, kardial bedingte Behandlung in einem Krankenhaus (Angina pectoris (ohne Erhöhung des Troponin T), Stenokardien, kardiale Dekompensation, Rhythmusstörungen etc.)
- PTCA und CABG: Jede ungeplante Revaskularisierung ohne Vorliegen eines Myokardinfarktes

Der Endzeitpunkt des Follow-Ups lag bei allen Patienten zwischen 1.12.2009 und dem 30.12.2009 und wurde in Tagen seit der CMR-Untersuchung angegeben. Die Patienten wurden telefonisch kontaktiert und nach Ereignissen seit der CMR-Untersuchung befragt. Die Angaben bezüglich Myokardinfarkt, Hospitalisierung, PTCA und CABG wurden mittels Durchsicht der entsprechenden Dokumente im MEDOCS (medizinisches Datenbanksystem der KAGES) bzw. durch Kontakt des behandelnden Zentrums überprüft, um irrtümliche, fälschliche Angaben der Patienten auszuschließen.

7.5.1 Statistische Analyse der Follow-Up Daten

Die aus dem Follow-Up gewonnenen Daten bezüglich MACEs und „Event-free survivals“ (Überleben ohne Auftreten eines klinischen Ereignisses) wurden überlebensstatistisch

unter Zuhilfenahme von NCSS (Hintze, J. (2008) NCSS, LLC. Kaysville, Utah) analysiert. Neben der Ermittlung von gruppenabhängigen Kaplan-Meier-Kurven wurden dabei insbesondere Cox-Mantel hazard ratios (Risiko-Verhältnisse) berechnet, deren Unterschied zu 1 mittels hazard ratio logrank-test (Cox-Mantel-Test) überprüft wurde ($p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant interpretiert).

8 Ergebnisse

8.1 Basisdaten

Zwischen 19.01.2007 und 22.10.2009 wurden 258 CMR-Untersuchungen an Patienten mit bekannter KHK und klinischem Verdacht auf KHK durchgeführt. Die Basisdaten können der Tabelle 8-1 entnommen werden. Das Durchschnittsalter lag bei 65 Jahren (30 bis 84 Jahre), 65 (25,2 %) der Patienten waren weiblich. 224 (86,8 %) Patienten kamen mit der Zuweisungsdiagnose bekannte KHK, bei den übrigen 34 (13,2 %) war die Zuweisungsdiagnose der klinische Verdacht auf eine KHK. Von den Patienten mit bekannter KHK hatten 17 (6,6 %) eine KHK I, 24 (9,3 %) eine KHK II und 37 (14,3 %) eine KHK III. 115 (44,6 %) Patienten hatten einen Myokardinfarkt in der Anamnese, 19 (7,4 %) hatten als einzigen anamnestischen Hinweis eine Revaskularisation durch PTCA oder CABG in der Anamnese ohne weitere Angaben, bei 12 Patienten war eine KHK anamnestisch zu erheben, sie war aber nicht durch entsprechende Befunde objektivierbar. 73 (28,3 %) der Überweisungen stammen von Niedergelassenen, die restlichen 185 (71,7 %) kamen aus dem stationären Bereich, davon 181 (70,2, %) vom Department für Kardiologie des LKH Graz West. Insgesamt traten bei 2 Patienten (0,8 %) Komplikationen während der Untersuchung auf: Bei einer Patientin mit einer bekannten KHK III trat am Ende der CMR-Untersuchung eine Komplikation in Form eines akuten Lungenödems auf, bei einem anderen Patienten musste die Ruheperfusion wegen des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen abgebrochen werden. Die Untersuchung wurde in beiden Fällen abgebrochen.

Alle falsch positiven und falsch negativen Befunde traten in Zusammenhang mit dem Stresstest auf. 3 Stresstests zeigten pathologische Ergebnisse in Arealen, die keine schwerwiegenden, angiographisch objektivierbaren Stenosen aufwiesen und waren somit falsch positiv. Bei 3 Patienten zeigte der Stresstest ein negatives Ergebnis, obwohl die Patienten hämodynamisch wirksame Koronarstenosen hatten: Bei einem der beiden Patienten konnte mittels FFR eine hämodynamisch wirksame Hauptstammstenose nachgewiesen werden, eine Patientin hatte eine FFR-kontrollierte, hämodynamisch wirksame Stenose in einem Diagonalast der LAD. Der dritte Patient hatte eine ausgeprägte KHK III und ein ausgedehntes LGE als Hinweis einer großen Myokardnarbe, der Patient erhielt dennoch eine dringliche Bypassoperation bei instabiler Angina pectoris 2 Monate

nach der Untersuchung, daher wurde die CMR-Untersuchung als falsch negativ gewertet.

Basisdaten aller Patienten (n = 258)		
	Absolut	Prozent
Alter*	65 (30 bis 84)	
Geschlecht (weiblich)	65	25,19
Zuweisungsdiagnose		
KHK	224	86,82
KHK I	17	6,59
KHK II	24	9,30
KHK III	37	14,34
KHK MCI	115	44,57
KHK CABG/PTCA	19	7,36
KHK ohne nähere Angabe	12	4,65
Verdacht auf KHK	34	13,18
Überweiser		
Niedergelassene	73	28,29
LKH Graz West	181	70,16
Andere Krankenhäuser	4	1,55
Komplikationen		
Falsch positiv	3	1,16
Falsch negativ	3	1,16

Tabelle 8-1: Basisdaten aller Patienten
* Mittleres Alter und Schwankungsbreite in Jahren

8.2 Konsequenz im klinischen Management

Bei 243 (94,2 %) der Patienten ergab sich eine direkte Konsequenz in der Behandlungsstrategie durch den CMR-Befund. 154 (63,4 %) dieser Patienten wurden konservativ, 89 (36,6 %) invasiv behandelt. Bei insgesamt 23 Patienten (8,9 %) konnten ursprünglich geplante, invasive Eingriffe aufgrund der Untersuchungsergebnisse des CMRs verhindert werden. 9 (3,5 %) Patienten hatten eine für das klinische Management wesentliche Komorbidität, die durch das CMR entdeckt wurde (siehe Tabelle 8-2). 21 (8,1 %) weitere Patienten wiesen im CMR Komorbiditäten auf, die jedoch keine Konsequenz in der weiteren Behandlung hatten.

	Alle (n = 258)		LGE (n = 135)		PD (n = 69)	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent
Alter*	65 (30 bis 84)		65 (35 bis 83)		67 (46 bis 84)	
Geschlecht (weiblich)	65	25,19	23	17,04	25	36,23
KHK	224	86,82	132	97,78	66	95,65
Verdacht auf KHK	34	13,18	3	2,22	3	4,35
Konsequenz	243	94,19	131	97,04	68	98,55
Konservatives Vorgehen^o	154	63,37	76	58,02	10	14,71
Invasives Vorgehen	89	36,63	55	41,98	58	85,29
PTCA	57	64,04	34	61,82	45	77,59
CABG	29	32,58	20	36,36	13	22,41
Andere (AKE/ICD)	3	3,37	1	1,82	0	0,00
Verhinderte Eingriffe^s	23	8,91	15	11,11	2	2,90

	Kein LGE od. PD (n = 88)		Kein LGE (n = 123)		Kein PD (n = 189)	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent
Alter*	65 (30 bis 80)		66 (30 bis 84)		65 (30 bis 82)	
Geschlecht (weiblich)	31	35,23	47	38,21	46	24,34
KHK	59	67,05	92	74,80	158	83,60
Verdacht auf KHK	29	32,95	31	25,20	31	16,40
Konsequenz	78	88,64	112	91,06	175	92,59
Konservatives Vorgehen^o	72	92,31	76	67,86	144	82,29
Invasives Vorgehen	6	7,69	36	32,14	31	17,71
PTCA	0	0,00	24	66,67	12	38,71
CABG	4	66,67	10	27,78	16	51,61
Andere (AKE/ICD)	2	33,33	2	5,56	3	9,68
Verhinderte Eingriffe^s	7	7,95	8	6,50	21	11,11

Tabelle 8-2: Konsequenz der CMR-Untersuchungsergebnisse im klinischen Management

* Mittleres Alter und Schwankungsbreite in Jahren

^o Konservatives Vorgehen durch den CMR Befund entweder durch direkte Empfehlung zur konservativen Therapie nach Ausschluss von PD bzw. dem Nachweis eines LGE oder durch das Auftreten einer wesentlichen, neuen Komorbidität

^s Ursprünglich geplante Revaskularisierungen (PTCA oder CABG), die aufgrund der Ergebnisse des CMR nicht notwendig waren und daher verhindert werden konnten

[&] Andere operative Eingriffe, die aufgrund der CMR-Untersuchungsergebnisse notwendig waren

KHK = Koronare Herzkrankheit; PTCA = Percutane transluminal coronary angioplasty; CABG = coronary artery bypass graft; AKE = Aortenklappenersatz; ICD = Implantable cardioverter defibrillator

8.2.1 Patienten mit Perfusionsdefizit

69 (26,7 %) der Patienten hatten ein PD im CMR. Das Durchschnittsalter lag bei 67 Jahren (46 bis 84 Jahre), 25 (36,2 %) der Patienten waren weiblich. 66 (95,6 %) der Patienten wurden mit der Diagnose bekannte KHK zum CMR zugewiesen. Eine direkte Behandlungskonsequenz ergab sich bei 68 (98,5 %) der Patienten, 10 (14,7 %) wurden konservativ, 58 (85,3 %) invasiv behandelt.

Von den 10 konservativ behandelten Patienten erschienen zwei Patienten weder zum vereinbarten Termin noch zu weiteren Kontrolluntersuchungen. Beide Patienten wurden kontaktiert und gaben persönliche Gründe für das Versäumen an. Eine Patientin wurde in einem anderen Zentrum revaskularisiert, ein Patient hatte einen falsch positiven Befund im CMR und wurde daher nicht revaskularisiert. Drei Patienten hatten ein ausgedehntes LGE im CMR bzw. eine komplexe Koronarpathologie, weshalb eine Revaskularisation nicht sinnvoll erschien. Eine Patientin hatte nur einen äußerst diskreten Perfusionsdefekt, auf eine Revaskularisation verzichtet wurde.

Lediglich 2 Eingriffe wurden durch die Ergebnisse des CMRs bei Patienten mit PD verhindert: Ein Patient wies ein LGE im CMR auf, bei der anderen Patientin war ein CABG geplant, der aufgrund der Ergebnisse des CMRs verhindert und die Patientin einer PTCA zugeführt werden konnte.

8.2.2 Patienten ohne Perfusionsdefizit

189 (73,2 %) aller Patienten hatten kein PD im CMR. Das Durchschnittsalter lag bei 65 Jahren (30 bis 82 Jahre), 46 (24,3 %) der Patienten waren weiblich. 158 (83,6 %) kamen mit der Zuweisungsdiagnose bekannte KHK, 31 (16,4 %) hatten keine bekannte KHK in der Anamnese. Bei 175 (92,6 %) ergab sich eine direkte Konsequenz im klinischen Management. Patienten ohne PD wurden im Gegensatz zu Patienten mit PD in 144 (82,3 %) Fällen konservativ und lediglich 31 (17,7 %) der Patienten invasiv behandelt. In der Gruppe der Patienten ohne PD konnten 21 geplante invasive Eingriffe (11,1 %) verhindert werden.

20 der invasiv behandelten Patienten hatten ein LGE < 75 % bei bekannter KHK und wurden aufgrund dieses Vitalitätsnachweises revaskularisiert. 5 Patienten hatten ein LGE > 75 % bei bekannter KHK. Davon erhielt ein Patient eine PTCA in einer Koronararterie, die einen anderen Myokardabschnitt als den mit dem ausgedehnten LGE versorgte. Ein Patient erhielt aufgrund des frustranen Versuchs einer PTCA eine Rotablation einer chronisch

verschlossenen rechten Koronararterie. Ein Patient erhielt wegen einer vitalen Vorderwand (das LGE von > 75 % war nur in der Hinterwand nachweisbar) einen CABG, bei einem Patienten wurde ein ICD implantiert. Bei einem Patienten war das CMR falsch negativ, er erhielt ebenfalls einen CABG.

Die restlichen 6 der invasiv behandelten Patienten ohne PD hatten kein LGE im CMR. 2 Patienten erhielten einen isolierten Aortenklappenersatz bei fehlendem Ischämienachweis im CMR. Bei einem Patienten ergab sich der Verdacht auf einen möglichen pulmonalen Hypertonus, weswegen er einer invasiven Abklärung zugeführt wurde. Ein Patient hatte einen falsch negativen Befund im CMR bei einer hämodynamisch wirksamen Hauptstammstenose und erhielt daher einen CABG. Ein Patient erhielt einen CABG wegen einer schweren, komplexen KHK III und nachgewiesener Vitalität im CMR. Ein weiterer Patient wurde wegen eines Vitalitätsnachweises einer PTCA bei einer chronisch verschlossenen LAD unterzogen.

8.2.3 Patienten mit LGE

135 Patienten (52,3 %) aller Patienten wiesen ein LGE im CMR auf. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe lag bei 65 Jahren (35 bis 83 Jahre), 23 (17 %) der Patienten waren weiblich. 132 (97,8 %) kamen mit der Zuweisungsdiagnose bekannte KHK zum CMR, lediglich 3 (2,2 %) der Patienten hatten keine bekannte KHK in der Anamnese. Bei 131 (97,%) ergab sich eine direkte Konsequenz im klinischen Management, 76 (58 %) wurden konservativ, 55 (42 %) invasiv behandelt. 15 Patienten (11,1 %) hatten eine neue Komorbidität im CMR, die bei 4 Patienten (3 %) eine wesentliche Konsequenz im klinischen Management hatte. Bei 15 Patienten (11,1 %) wurde ein invasiver Eingriff aufgrund der CMR-Ergebnisse verhindert.

8.2.3.1 Patienten mit < 75 % LGE

76 (57,1 %) aller Patienten mit LGE hatten eine Ausdehnung des LGE von < 75 %. Das Durchschnittsalter lag bei 66 Jahren (46 bis 83), 11 (14,5 %) der Patienten waren weiblich. 74 (97,4 %) der Patienten kamen mit der Zuweisungsdiagnose bekannte KHK zur Untersuchung. Bei 73 (96,1 %) der Patienten ergab sich eine direkte Konsequenz im Management, 28 (38,4 %) der Patienten wurden konservativ, 45 (61,6 %) invasiv behandelt. Bei 3 Patienten (4,1 %) ergaben sich neue Komorbiditäten im CMR, die jedoch

keine entscheidende Konsequenz in der Behandlung hatten.

27 von 28 Patienten (96,4 %) mit LGE < 75 % und konservativer Behandlungsstrategie hatten kein Perfusionsdefizit im CMR. Der einzige positive Stresstest in Kombination mit einem LGE < 75 % und konservativer Behandlungsstrategie stellte sich als falsch positiver Befund heraus – weshalb auch dieser Patient konservativ behandelt wurde. 26 von 45 Patienten (57,8 %) mit LGE < 75 % und invasiver Behandlungsstrategie hatten ein Perfusionsdefizit im CMR und wurden daher invasiv behandelt. Die restlichen Patienten wurden aufgrund eines positiven Vitalitätsnachweises im CMR (geringe Ausdehnung eines LGE) bei bekannter KHK revaskularisiert.

Insgesamt wurden in der Gruppe mit einem LGE von < 75 % 4 Eingriffe (5,3 %) verhindert. In einem Fall (1,37 %) wurde aufgrund des Nachweises eines isolierten Perfusionsdefizits und eines LGE von < 75 % eine PTCA durchgeführt, wodurch ein ursprünglich geplanter, operativer Eingriff verhindert werden konnte.

8.2.3.2 Patienten mit > 75 % LGE

57 (42,9 %) aller Patienten mit LGE hatten eine Ausdehnung des LGE von > 75 %. Das Durchschnittsalter lag bei 64 Jahren (35 bis 82), 12 (21,1 %) der Patienten waren weiblich. 56 (98,2 %) der Patienten kamen mit der Zuweisungsdiagnose bekannte KHK zur Untersuchung. Bei 56 (98,25 %) der Patienten ergab sich eine direkte Konsequenz im Management, 47 (83,9 %) der Patienten wurden konservativ, 9 (16,1 %) invasiv behandelt. Bei 6 Patienten (10,5 %) ergaben sich neue Komorbiditäten im CMR, die jedoch keine entscheidende Konsequenz in der Behandlung hatten. Insgesamt konnten in dieser Gruppe bei 11 Patienten (19,3 %) ursprünglich geplante, invasive Eingriffe verhindert werden.

	LGE (n = 135)		LGE > 75% (n = 57)		LGE < 75 % (n = 76)	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent
Alter*	65 (35 bis 83)		64 (35 bis 82)		66 (46 bis 83)	
Geschlecht (weiblich)	23	17,04	12	21,05	11	14,47
KHK	132	97,78	56	98,25	74	97,37
Verdacht auf KHK	3	2,22	1	1,75	2	2,63
Konsequenz	131	97,04	56	98,25	73	96,05
Konservatives Vorgehen°	76	58,02	47	83,93	28	38,36
Invasives Vorgehen	55	41,98	9	16,07	45	61,64
PTCA	34	61,82	5	55,56	28	62,22
CABG	20	36,36	3	33,33	17	37,78
Andere (AKE/ICD)	1	1,82	1	11,11	0	0,00
Verhinderte Eingriffe§	15	11,11	11	19,30	4	5,26

Tabelle 8-3: Behandlungskonsequenz der einzelnen LGE-Gruppen

* Mittleres Alter und Schwankungsbreite in Jahren

° Konservatives Vorgehen durch den CMR Befund entweder durch direkte Empfehlung zur konservativen Therapie nach Ausschluss von PD bzw. dem Nachweis eines LGE oder durch das Auftreten einer wesentlichen, neuen Komorbidität

§ Ursprünglich geplante Revaskularisierungen (PTCA oder CABG), die aufgrund der Ergebnisse des CMR nicht notwendig waren und daher verhindert werden konnten

& Andere operative Eingriffe, die aufgrund der CMR-Untersuchungsergebnisse notwendig waren

KHK = Koronare Herzkrankheit; PTCA = Percutane transluminal coronary angioplasty; CABG = coronary artery bypass graft; AKE = Aortenklappenersatz; ICD = Implantable cardioverter defibrillator

8.2.4 Interpretation und Diskussion

Das CMR ist ein klinisches Hilfsmittel, dessen Untersuchungsergebnisse in einem sehr hohen Prozentsatz (94,2 %) eine direkte Konsequenz in der Behandlung von Patienten mit bekannter KHK und Verdacht auf KHK haben. Unseren Daten zufolge ist das Adenosin Stress-CMR ein sicheres Verfahren mit einer hohen Reproduzierbarkeit, da nur in zwei Fällen eine Komplikation auftrat und die Untersuchungen somit bei unseren Patienten in 99,2 % der Fälle ohne gefährliche Nebenwirkungen für den Patienten einhergingen bzw. nur in 0,8 % der Fälle Untersuchungen nicht gelangen und abgebrochen werden mussten.

Die Einteilung der Patienten in zwei LGE-Gruppen von > 75% bzw. < 75 % erfolgte nach dem Vorbild einer Arbeit von Kim et al.(43), wonach in einem sehr geringen Prozentsatz (1,7 %) eine funktionelle Verbesserung der Pumpfunktion in Segmenten mit einer

Ausdehnung eines LGE von $> 75\%$ eintritt. Dieser Schwellenwert erscheint für die Erfassung der klinischen Konsequenzen des CMR zwar trotzdem etwas willkürlich, stellt aber nach der gegenwärtigen Datenlage den einzigen vernünftigen Ausgangspunkt dar.

Die Informationen des CMR helfen dem behandelnden Arzt, den richtigen Patienten invasive Eingriffe zukommen zu lassen und umgekehrt sie bei den Patienten, die nicht davon profitieren, zu unterlassen. Patienten mit einem ausgedehnten LGE von $> 75\%$ wurden überwiegend konservativ behandelt (83,9 %). In dieser Gruppe war auch der Prozentsatz an verhinderten Eingriffen mit 19,3 % am höchsten, was die Bedeutung des Nachweises von Vitalität bzw. von Narbengewebe unterstreicht. Auf der anderen Seite wurden Patienten mit Vitalitäts- bzw. Ischämienachweis überwiegend invasiv behandelt: Patienten mit einem PD wurden in einem hohen Prozentsatz revaskularisiert (85,3 % aller Patienten mit PD), bzw. auch Patienten mit einer LGE-Ausdehnung von $< 75\%$ (61,6 % aller Patienten mit $< 75\%$ LGE).

Die Anzahl von 23 (8,9 %) ursprünglich geplanten und dann verhinderten Eingriffen bei allen Patienten stellt eine nicht unerhebliche Reduktion dar. Es geht im Fall der verhinderten Eingriffe um die absolute Reduktion unnötiger Eingriffe, da jede einzelne PTCA bzw. CABG eine unnötige Belastung für die Patienten einerseits und das Gesundheitssystem andererseits darstellt. Wir versuchten, die Erfassung der verhinderten Eingriffe so objektiv wie möglich zu gestalten und werteten daher nur die PTCA's und CABG's, die im letzten Arztbrief vor der CMR-Untersuchung erwähnt wurden und bereits geplant waren. Die tatsächliche Zahl an Revaskularisationen, die durch das CMR verhindert wurden, dürfte höher sein, lässt sich aber nicht ohne Weiteres objektiv erfassen.

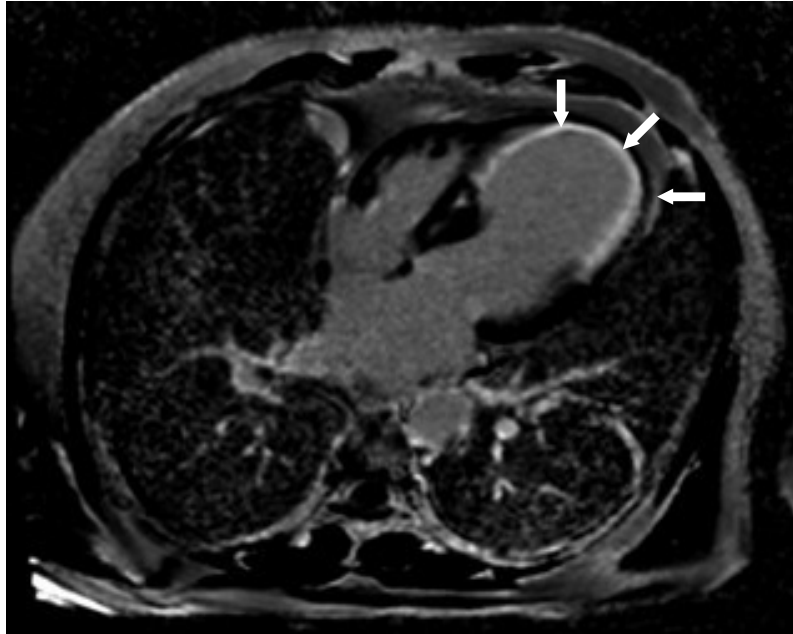


Abbildung 8-1: Transmurale Narbe im CMR

Deutliches LGE über der Vorderwand bzw. apikal – konservatives Vorgehen

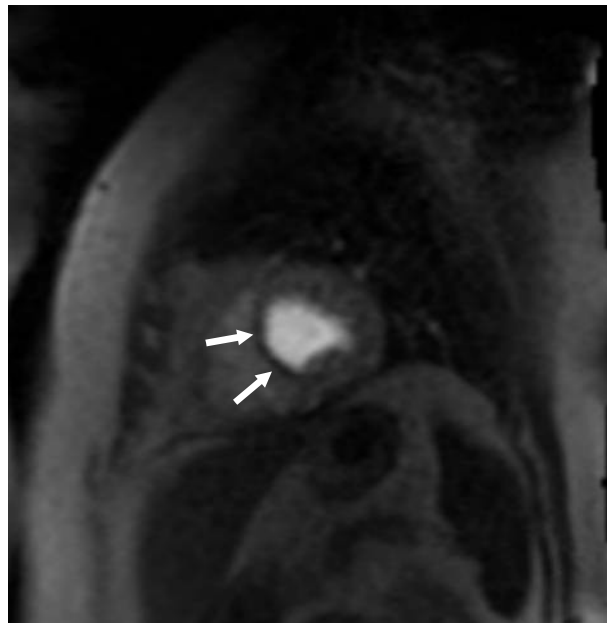


Abbildung 8-2: Septale Ischämie im CMR

Invasive Abklärung und Exploration einer hämodynamisch wirksamen Koronarstenose

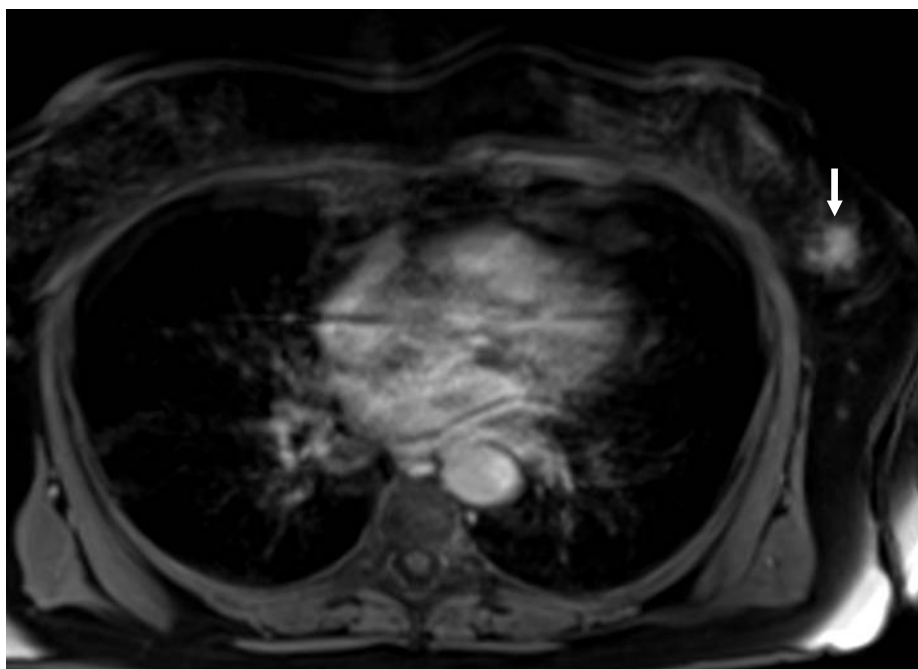


Abbildung 8-3: Mamma-Karzinom als neue Komorbidität im CMR

Duktales Carcinoma in situ als Zufallsbefund im CMR – Chirurgische Entfernung in sano

8.3 Follow-Up

Von den 258 Patienten wurden 228 im Follow-Up für MACEs erfasst. 30 CMR-Untersuchungen wurden aus folgenden Gründen nicht mit erfasst: Bei 6 Patienten erfolgten im Beobachtungszeitraum zwei Untersuchungen. Im Follow-Up wurde die jeweils frühere Untersuchung herangezogen, daher reduziert sich die Zahl der Patienten auf 252. 24 Patienten wurden aufgrund fehlender Erreichbarkeit oder falscher Telefonnummer aus dem Follow-up ausgeschlossen (22 Patienten mit bekannter KHK und 2 Patienten mit Verdacht auf hämodynamisch wirksame KHK).

Bei den 228 Patienten im Follow-Up lag der mittlere Beobachtungszeitraum bei 566 Tagen (84 bis 1091 Tage), das Durchschnittsalter bei 65 Jahren (30 bis 83 Jahre). 64 von 228 (28 %) Patienten waren weiblich. Alle MACEs ereigneten sich in der Gruppe der Patienten mit bekannter KHK. Insgesamt traten bei 30 (13,2 %) Patienten MACEs auf: 9 (4 %) Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes oder erlitten einen Myokardinfarkt. 16 (7 %) Patienten wurden aufgrund kardialer Probleme im Krankenhaus behandelt, hatten aber keinen Myokardinfarkt erlitten. 5 (2,2 %) Patienten wurden ungeplanten

Revaskularisierungen unterzogen (CABG oder PTCA). 121 (53,1 %) der 228 Patienten im Follow-Up hatten ein LGE im CMR, 60 (26,8 %) wiesen einen PD auf. 75 (32,9 %) Patienten hatten weder ein LGE noch einen PD im CMR. Tabelle 8-4 gibt einen Überblick über die Basisdaten und Abbildungen 8-4 und 8-5 stellen das Auftreten von MACEs bzw. des kombinierten Endpunktes Tod/Myokardinfarkt graphisch anhand einer Kaplan Meier Kurve dar. Es ist zu beachten, dass der steile Abfall der Kurve am Ende mit nur einem Ereignis bei nur zwei Patienten nach einem sehr langen Beobachtungszeitraum zusammenhängt.

	Alle (n = 228)		LGE (n = 121)		PD (n = 60)		Kein LGE/PD (n = 75)	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent
Follow-Up ^o	566 (84 - 1091)		533 (141 - 1091)		603 (84 - 976)		566 (105 - 1036)	
Alter*	65 (30 - 83)		65 (35 - 83)		66 (43 - 83)		64 (30 - 80)	
Geschlecht (weibl.)	64	28,07	19	15,70	22	36,67	29	38,67
KHK	196	85,96	118	97,52	57	95,00	48	64,00
Verdacht auf KHK	32	14,04	3	2,48	3	5,00	27	36,00
Alle Ereignisse	30	13,16	17	14,05	12	20,00	5	6,67
Verstorben/MCI	9	3,95	9	7,44	4	6,67	0	0,00
Hospitalisierung [§]	16	7,02	6	4,96	8	13,33	3	4,00
PTCA/CABG [#]	5	2,19	2	1,65	0	0,00	2	2,67
Kein Ereignis	198	86,84	104	85,95	48	80,00	70	93,33

Tabelle 8-4: Basisdaten der Patienten im klinischen Follow-Up für MACEs

* Mittleres Alter und Schwankungsbreite in Jahren

^o Mittlere Dauer des Beobachtungszeitraumes und Schwankungsbreite in Tagen

[§] Nur kardial bedingte Hospitalisierungen

[#] Nur ungeplante Revaskularisierungen

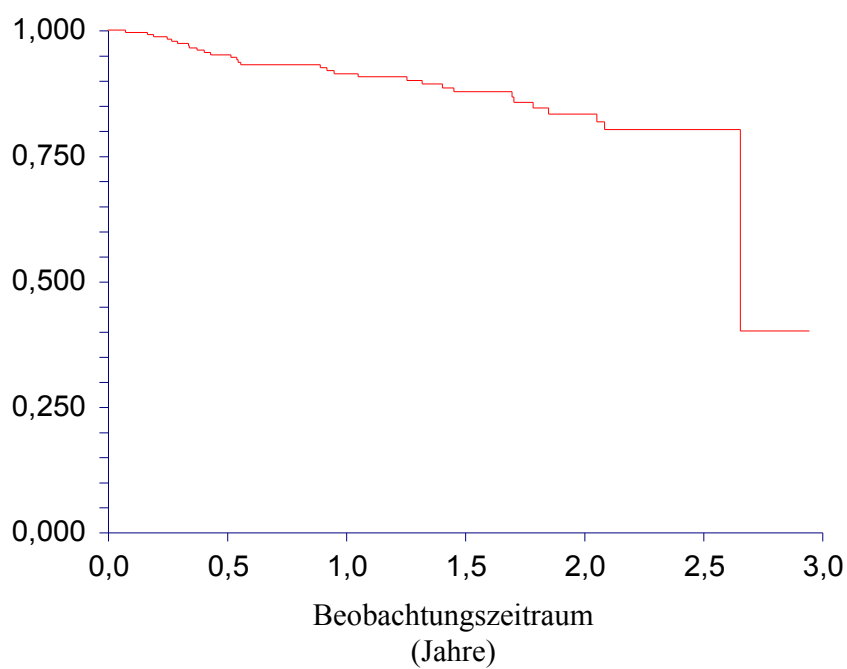


Abbildung 8-4: Kaplan Meier Kurve für alle Ereignisse im Follow-Up

Anmerkung: Der steile Abfall am Ende der Kurve hängt mit einem Ereignis bei nur zwei Patienten nach sehr langer Beobachtung zusammen.

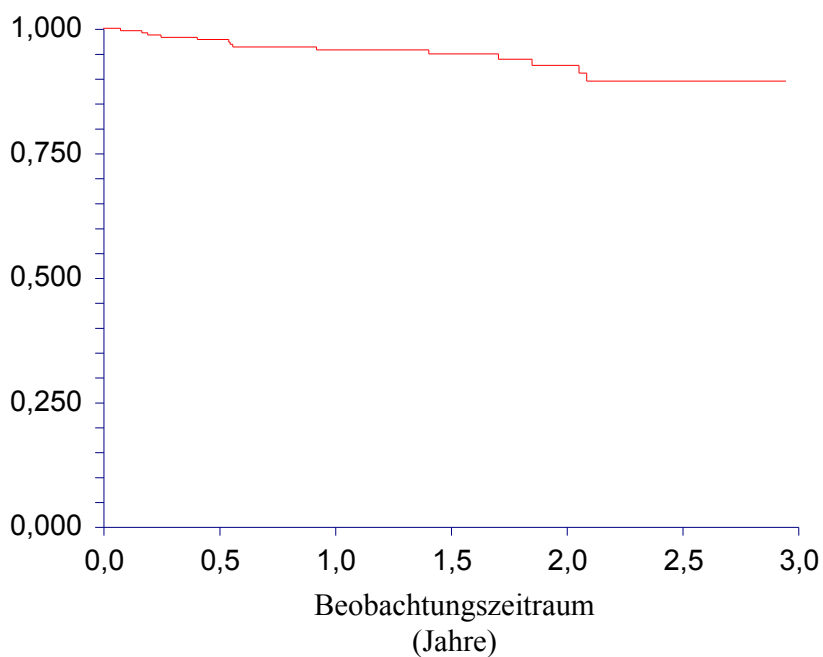


Abbildung 8-5: Kaplan Meier Kurve für Tod oder Myokardinfarkt im Follow-Up

8.3.1 Patienten mit LGE

121 (53,1 %) der Patienten wiesen ein LGE auf, 107 (46,9 %) hatten kein LGE im CMR. Insgesamt traten bei 17 (14,05 %) der Patienten mit LGE MACEs auf: 9 (7,44 %) Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes oder erlitten einen Myokardinfarkt. 6 (5 %) Patienten wurden aufgrund kardialer Probleme im Krankenhaus behandelt, hatten aber keinen Myokardinfarkt erlitten und 2 (1,65 %) Patienten wurden ungeplanten Revaskularisierungen unterzogen (CABG oder PTCA). In der Gruppe ohne LGE ereigneten sich 12 Ereignisse (11,2 %): Kein Patient verstarb oder erlitt einen Myokardinfarkt, 10 (9,3 %) Patienten wurden hospitalisiert, 2 (1,9 %) Patienten erhielten ungeplante Revaskularisierungen. Die hazard ratio der LGE Gruppe verglichen mit den Patienten ohne LGE lag bei 1,4 und war statistisch nicht signifikant ($p = 0,36$). Für die Endpunkte Tod oder Myokardinfarkt (ohne kardiale Hospitalisierungen) war das Vorhandensein eines LGE allerdings mit einem deutlich höheren Risiko verbunden (hazard ratio 5,72; $p = 0,0097$). Tabelle 8-5 gibt einen Überblick über die Basisdaten, Abbildung 8-6 und Abbildung 8-7 zeigen die Kaplan Meier Kurven für das Auftreten von MACEs und dem Endpunkt Tod/Myokardinfarkt bei Patienten mit LGE und ohne LGE.

	LGE (n = 121)		LGE > 75 % (n = 54)		LGE < 75 % (n = 67)		Kein LGE (n = 107)	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent
Follow-Up ^o	533	(141 - 1091)	570	(181 - 1091)	540	(141 - 976)	575	(84 - 1036)
Alter*	65	(35 - 83)	65	(35 - 82)	66	(45 - 83)	65	30 - 80)
Geschlecht (weibl.)	19	15,70	10	18,52	9	13,43	45	42,06
KHK	118	97,52	53	98,15	65	97,01	78	72,90
Verdacht auf KHK	3	2,48	1	1,85	2	2,99	29	27,10
Alle Ereignisse	17	14,05	13	24,07	5	7,46	12	11,21
Verstorben/MCI	9	7,44	7	12,96	2	2,99	0	0,00
Hospitalisierung [§]	6	4,96	3	5,56	3	4,48	10	9,35
PTCA/CABG [#]	2	1,65	3	5,56	0	0,00	2	1,87
Kein Ereignis	104	85,95	41	75,93	62	92,54	95	88,79

Tabelle 8-5: Basisdaten der Patientengruppen mit und ohne LGE

* Mittleres Alter und Schwankungsbreite in Jahren

^o Mittlere Dauer des Beobachtungszeitraumes und Schwankungsbreite in Tagen

[§] Nur kardial bedingte Hospitalisierungen

[#] Nur ungeplante Revaskularisierungen

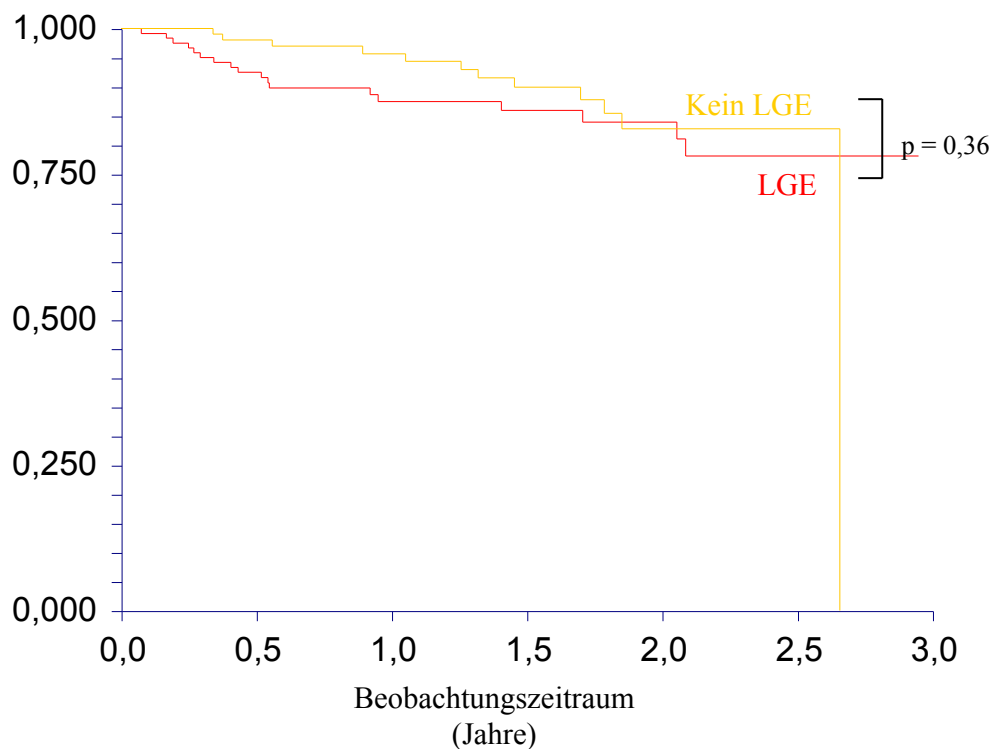


Abbildung 8-6: Kaplan Meier Kurve LGE vs. kein LGE für MACEs

Anmerkung: Kein statistisch signifikanter U

!; $p = 0,36$

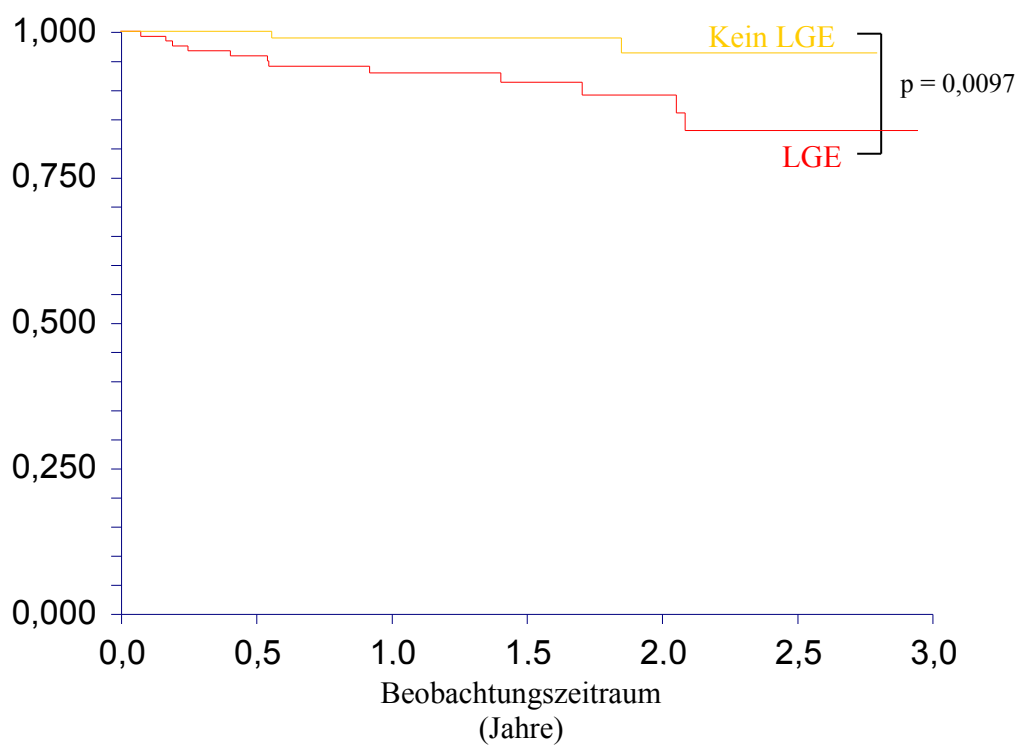


Abbildung 8-7: Kaplan Meier Kurve LGE vs. kein LGE für Tod/MCI

8.3.1.1 Patienten mit LGE < 75 % und LGE > 75 %

Die Basisdaten der beiden Gruppen mit LGE < 75 % und LGE > 75 % können der Tabelle 8-5 entnommen werden. Abbildung 8-8 zeigt die Kaplan Meier Kurven dieser beiden Gruppen, sowie die der Gruppe ohne LGE für MACEs, Abbildung 8-9 zeigt die Kaplan Meier Kurven derselben Gruppen für Tod und Myokardinfarkt.

In der Gruppe mit LGE < 75 % ereigneten sich im Beobachtungszeitraum 5 MACEs (7,5 %). 2 Patienten erlitten einen Myokardinfarkt, kein Patient in dieser Gruppe verstarb im Beobachtungszeitraum. 3 (4,5 %) wurden aufgrund kardialer Beschwerden hospitalisiert, kein Patient wurde einer ungeplanten Revaskularisierung unterzogen. Im Vergleich zur Gruppe ohne LGE zeigte sich kein Unterschied im Auftreten von MACEs ($p = 0,61$) oder im Auftreten des kombinierten Endpunktes Tod/Myokardinfarkt ($p = 0,58$).

Bei den Patienten mit LGE > 75 % traten im Beobachtungszeitraum 13 (24,1 %) Ereignisse auf. 7 (13 %) Patienten erlitten einen Myokardinfarkt oder verstarben, 3 (5,6 %) wurden aufgrund kardialer Diagnosen hospitalisiert, 3 (5,6 %) Patienten erhielten ungeplante Revaskularisierungen. Sowohl im Vergleich zur Gruppe mit < 75 % LGE als auch im Vergleich zur Gruppe ohne LGE zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Auftreten von MACEs ($p = 0,014$ bzw. $p = 0,037$). Für das Auftreten des kombinierten Endpunktes Tod/Myokardinfarkt zeigte sich bei der Gruppe mit > 75 % LGE im Vergleich zu den beiden genannten Gruppen ein hochsignifikanter Unterschied ($p = 0,007$ bzw. $p = 0,001$).

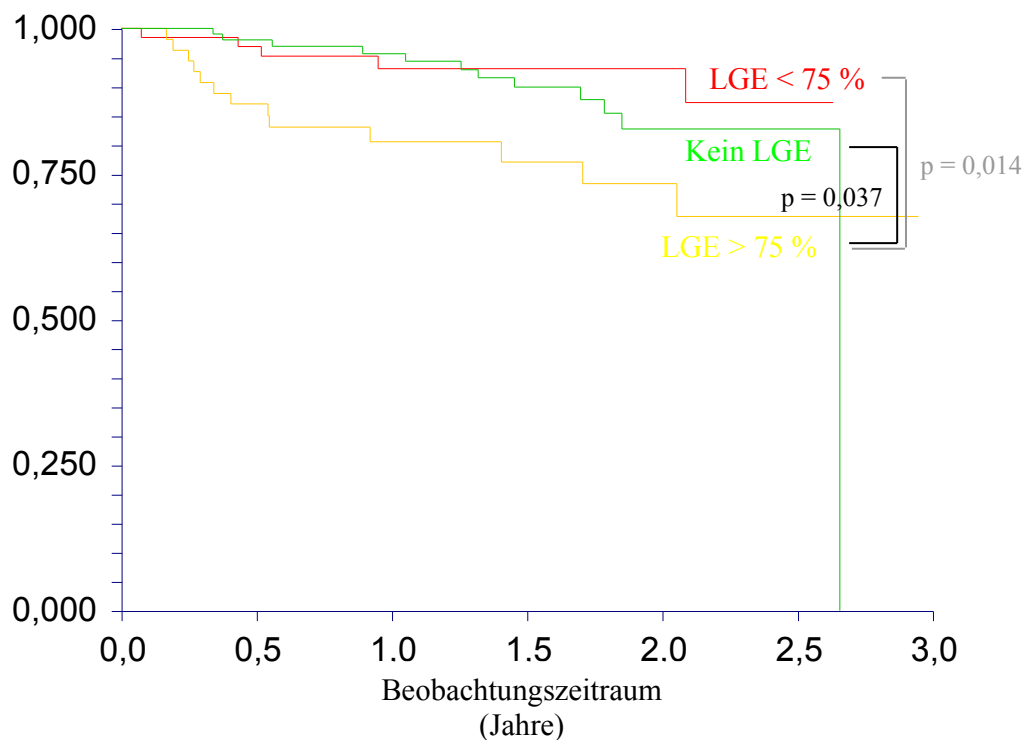


Abbildung 8-8: Kaplan Meier Kurven für MACEs der Patientengruppen ohne LGE, LGE < 75 % und LGE > 75 %

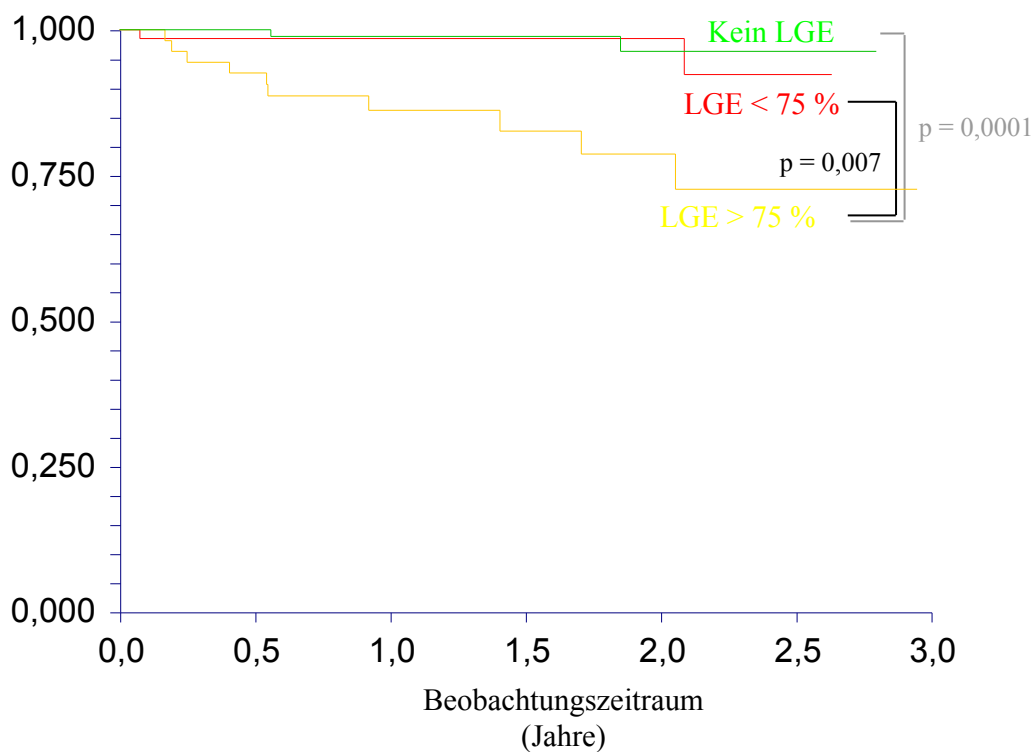


Abbildung 8-9: Kaplan Meier Kurven für Tod/MCI der Patientengruppen ohne LGE, LGE < 75 % und LGE > 75 %

8.3.2 Patienten mit PD

Bei 60 (26,3 %) Patienten konnte ein PD im CMR nachgewiesen werden, 168 (73,7 %) hatten einen unauffälligen Stresstest. Das mittlere Alter der Patienten mit PD lag bei 66 Jahren (43 bis 83), 22 (36,7 %) waren weiblich. Insgesamt ereigneten sich 12 MACEs im Beobachtungszeitraum, die Ereignisrate lag somit bei 20 %: 4 (6,7 %) Patienten verstarben oder erlitten einen Myokardinfarkt, 8 (13,3 %) wurden ungeplant aufgrund kardialer Probleme hospitalisiert. Bei keinem Patienten in der Gruppe mit PD war eine ungeplante Revaskularisation notwendig. Die hazard ratio der PD Gruppe verglichen mit den Patienten ohne PD lag bei 1,95 und war statistisch nicht signifikant ($p = 0,068$). Tabelle 8-6 gibt einen Überblick über die Basisdaten, Abbildung 8-10 zeigt die Kaplan Meier Kurve für das Auftreten von MACEs bei Patienten mit PD und ohne PD. Im Vergleich mit der Gruppe ohne PD oder LGE zeigte sich für die Patientengruppe mit PD (dargestellt in Abbildung 8-11) allerdings ein signifikanter Unterschied mit einer hazard ratio von 3,59 ($p = 0,019$).

	PD (n = 60)		Kein PD (n = 168)	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent
Follow-Up [°]	603 (84 - 976)		570 (105 - 1091)	
Alter*	66 (43 - 83)		65 (30 - 82)	
Geschlecht (weibl.)	22	36,67	42	25,00
KHK	57	95,00	139	82,74
Verdacht auf KHK	3	5,00	29	17,26
Alle Ereignisse	12	20,00	18	10,71
Verstorben/MCI	4	6,67	5	2,98
Hospitalisierung [§]	8	13,33	8	4,76
PTCA/CABG [#]	0	0,00	5	2,98
Kein Ereignis	48	80,00	150	89,29

Tabelle 8-6: Basisdaten der Patienten mit PD und ohne PD

* Mittleres Alter und Schwankungsbreite in Jahren

° Mittlere Dauer des Beobachtungszeitraumes und Schwankungsbreite in Tagen

§ Nur kardial bedingte Hospitalisierungen

Nur ungeplante Revaskularisierungen

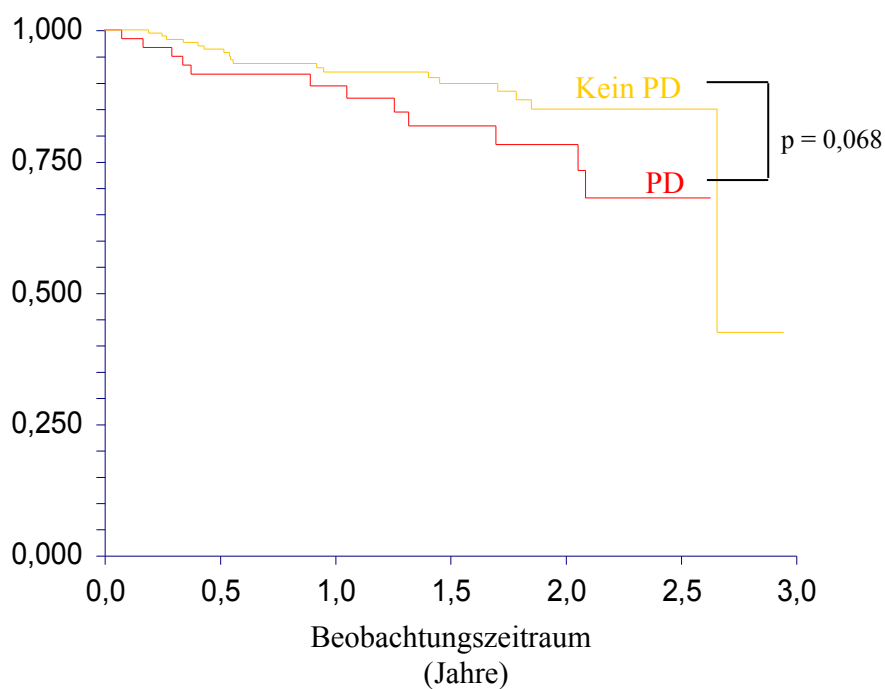


Abbildung 8-10: Kaplan Meier Kurve der Patientengruppe PD vs kein PD für MACEs

Anmerkung: Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant

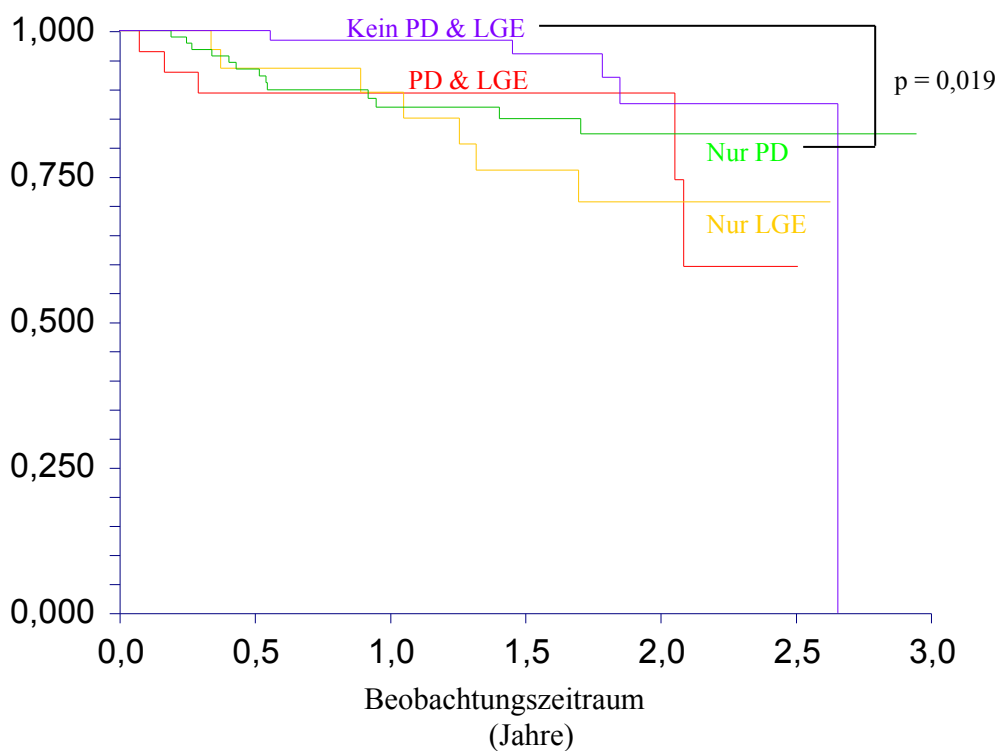


Abbildung 8-11: Kaplan Meier Kurven für MACEs der Patientengruppen ohne PD oder LGE, PD und LGE, nur PD und nur LGE

Anmerkung: Außer dem angeführten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen

	MACEs		Tod/MCI	
	hazard ratio	p-value	hazard ratio	p-value
LGE	1,4	0,36	5,72	0,0069
LGE > 75 %	2,25	0,0370	10,64	0,0001
LGE < 75 %	0,77	0,61	1,71	0,68
PD	1,95	0,0680	1,01	0,99

Tabelle 8-7: Univariate Analyse für das Auftreten von Endpunkten

Anmerkung: Statistisch signifikante Werte sind fett hervorgehoben

8.3.3 Negativer Vorhersagewert des CMR

Patienten mit unauffälligem CMR (weder ein PD noch ein LGE) hatten einen negativen Vorhersagewert für Tod und/oder Myokardinfarkt von 100 % und einen negativen Vorhersagewert von 93,3 % für das Auftreten von MACEs in einem Beobachtungszeitraum von 566 Tagen (105 bis 1036 Tage). Patienten mit klinischem Verdacht auf KHK hatten kein Ereignis in einem Beobachtungszeitraum von 460 Tagen (105 bis 976 Tage), lediglich 3 Patienten (9,4 %) hatten ein PD, wobei sich bei 2 Patienten eine bisher nicht bekannte KHK in der Koronarangiographie zeigte. 3 Patienten (9,4 %) hatten ein LGE im CMR, bei zwei Patienten war das Ausmaß der Narbe < 75 % der Wandstärke, bei einem Patienten zeigte sich ein LGE > 75 %.

8.3.4 Interpretation, Diskussion und Limitierungen

Im Wesentlichen lassen die Ergebnisse unserer Arbeit folgende Erkenntnisse zu:

- Patienten mit einer ausgedehnten Narbe in Form eines LGE > 75 % im CMR haben eine schlechtere Prognose als Patienten ohne LGE bzw. mit einem LGE < 75 %.
- Ein unauffälliges CMR geht mit einem negativen Vorhersagewert von 100 % für Tod und/oder Myokardinfarkt, bzw. von 93,3 % für MACEs einher.

Die Grenze bei 75 % der Wandstärke orientierte sich an einer Arbeit von Kim et al.(43), wonach eine funktionelle Verbesserung nach Revaskularisierung nur bei Infarkt Narben von

< 75 % der Wandstärke zu erwarten ist, bei einer Ausdehnung auf > 75 % der Wandstärke hingegen kommt es nur in 1,7 % der Fälle zu einer Verbesserung der Pumpfunktion. Da es bis dato keinerlei Arbeiten bezüglich der Prognose von Infarkt Narben unterschiedlichen Ausmaßes gibt, erschien diese Einteilung nach dem derzeitigen Wissensstand am vernünftigsten. Bei unserer Arbeit handelt es sich um ein retrospektives Follow-Up, daher werden in Bezug auf die von uns gestellte Hypothese weitere Ergebnisse in Form von randomisierten, kontrollierten Studien benötigt.

Patienten mit LGE im CMR hatten im Vergleich mit Patienten ohne LGE kein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten von MACEs, allerdings ein höheres Risiko für das Auftreten des kombinierten Endpunktes Tod/Myokardinfarkt. Ein Grund für den deutlichen Unterschied zwischen MACEs bzw. Tod und Myokardinfarkt als Outcome könnte sein, dass es sich bei diesem Patientenkollektiv um Patienten mit einer komplexen KHK und teilweise schweren Begleiterkrankungen handelte: Unser Patientenkollektiv bestand zu einem wesentlichen Teil (72,8 %) aus Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen oder mit Zustand nach Myokardinfarkt. Eine verlässliche Vorhersage einer Hospitalisierung lässt sich daher bei diesem Patientengut nicht treffen.

Patienten mit PD zeigten im Vergleich mit der Patientengruppe ohne PD keinen Unterschied im Auftreten von MACEs bzw. im kombinierten Endpunkt Tod und Myokardinfarkt. Ursächlich hierfür dürfte sein, dass das CMR bei allen Patienten als Hilfestellung in der weiteren Behandlung herangezogen wurde und Patienten mit einem PD daher zu einem sehr großen Teil revaskularisiert wurden. Da Patienten mit hämodynamisch signifikanten Koronarstenosen von einer Revaskularisierung hinsichtlich der funktionellen Verbesserung und der Prognose profitieren(43, 47-51), erklärt sich der Unterschied am ehesten durch diesen Umstand.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Beziehung zwischen Blutfluss, Gefäßwiderstand und Blutdruck.....	21
Abbildung 4-1 Interpretationsalgorithmus für die Diagnose einer KHK mittels p-CMR und ce-CMR nach Klem et al.(12).....	29
Abbildung 8-1: Transmurale Narbe im CMR.....	50
Abbildung 8-2: Septale Ischämie im CMR.....	50
Abbildung 8-3: Mamma-Karzinom als neue Komorbidität im CMR	51
Abbildung 8-4: Kaplan Meier Kurve für alle Ereignisse im Follow-Up	53
Abbildung 8-5: Kaplan Meier Kurve für Tod oder Myokardinfarkt im Follow-Up.....	53
Abbildung 8-6: Kaplan Meier Kurve LGE vs. kein LGE für MACEs	55
Abbildung 8-7: Kaplan Meier Kurve LGE vs. kein LGE für Tod/MCI.....	55
Abbildung 8-8: Kaplan Meier Kurven für MACEs der Patientengruppen ohne LGE, LGE < 75 % und LGE > 75 %.....	57
Abbildung 8-9: Kaplan Meier Kurven für Tod/MCI der Patientengruppen ohne LGE, LGE < 75 % und LGE > 75 %.....	57
Abbildung 8-10: Kaplan Meier Kurve der Patientengruppe PD vs kein PD für MACEs.....	59
Abbildung 8-11: Kaplan Meier Kurven für MACEs der Patientengruppen ohne PD oder LGE, PD und LGE, nur PD und nur LGE.....	59

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-1: Sensitivität und Spezifität des p-CMR verglichen mit anderen Methoden mit Adenosin-Stress	30
Tabelle 5-1: Prognostische Wertigkeit des CMR bei Patienten mit KHK oder Verdacht auf KHK.....	35
Tabelle 7-1: Erfasste Daten als Grundlage der retrospektiven Auswertung.....	37
Tabelle 8-1: Basisdaten aller Patienten	43

Tabelle 8-2: Konsequenz der CMR-Untersuchungsergebnisse im klinischen Management....	44
Tabelle 8-3: Behandlungskonsequenz der einzelnen LGE-Gruppen.....	47
Tabelle 8-4: Basisdaten der Patienten im klinischen Follow-Up für MACEs	52
Tabelle 8-5: Basisdaten der Patientengruppen mit und ohne LGE	54
Tabelle 8-6: Basisdaten der Patienten mit PD und ohne PD	58
Tabelle 8-7: Univariate Analyse für das Auftreten von Endpunkten	59

11 Abkürzungen

AKE	Aortenklappenersatz
CABG	Coronary artery bypass graft
CAD	Coronary artery disease
ce-CMR	Contrast enhancement cardiac magnetic resonance
CI	Confidence intervall
CMR	Cardiac magnetic resonance
DSE	Dobutamin Stress Echokardiographie
DSMR	Dobutamin Stress Magnetresonanz
EPI	Echo planar imaging
FFR	Fractional flow reserve
FGRE	Fast gradient echo
FISP	Fast imaging with steady state free precession
FLASH	Fast low angle shot
GE	Gradient echo
HASTE	Half Fourier acquired single shot turbo spin echo
HF	High frequency
HR	Hazard ratio
ICD	Implantable cardioverter defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LGE	Late gadolinium enhancement
LVOT	Left ventricular outflow tract
MACE	Major adverse cardiac event

MRT	Magnetresonanz Tomographie
NSTEMI	Non ST-elevation myocardial infarction
OR	Odds ratio
p-CMR	Perfusion cardiac magnetic resonance
PD	Perfusionsdefizit
PET	Positron emission tomography
PTCA	Percutane transluminal coronary angioplasty
RVOT	Right ventricular outflow tract
SE	Spin echo
SPECT	Single-photon emission computed tomography
SSFP	Steady-state free precession
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
TE	Time of echo
TR	Time of repetition
TSE	Turbo spin echo
VSD	Ventrikelseptum Defekt
WMA	Wall motion abnormalities

12 Literaturverzeichnis

1. Varghese P. Cardiovascular magnetic resonance made easy: Elsevier Health Sciences; 2007.
2. Reiser K, Debus. Radiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004.
3. Eichstaedt HW, Felix R, Dougherty FC, Langer M, Rutsch W, Schmutzler H. Magnetic resonance imaging (MRI) in different stages of myocardial infarction using the contrast agent gadolinium-DTPA. *Clinical Cardiology*. 1986 Nov;9(11):527-35.
4. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2001 Jan;218(1):215-23.
5. Wesbey G, Higgins CB, Lanzer P, Botvinick E, Lipton MJ. Imaging and characterization of acute myocardial infarction in vivo by gated nuclear magnetic resonance. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1984 Jan;69(1):125-30.
6. Tandri H, Macedo R, Calkins H, Marcus F, Cannom D, Scheinman M, et al. Role of magnetic resonance imaging in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: insights from the North American arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD/C) study.[see comment][erratum appears in *Am Heart J*. 2008 Feb;155(2):289]. *American Heart Journal*. [Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural]. 2008 Jan;155(1):147-53.
7. Schwitter D, von Schulthess. Normal myocardial perfusion assessed with multi-shot echo-planar imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1997;37(1):140-7.
8. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial.[see comment]. *European Heart Journal*. [Clinical Trial, Phase II Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Feb;29(4):480-9.
9. Nagel B, Sechtem, Schulz-Menger, Silber, Voigtländer Klinische Indikationen für die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR). *Clinical Research in Cardiology Supplements*. 2007;2:77-96.
10. Mahrholdt H, Klem I, Sechtem U. Cardiovascular MRI for detection of myocardial

viability and ischaemia. *Heart*. [Review]. 2007 Jan;93(1):122-9.

11. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, Elliott MD, Bonow RO, Kim RJ, et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation*. [Clinical Trial Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Oct 29;106(18):2322-7.
12. Klem H, Dipan. Improved Detection of Coronary Artery Disease by Stress Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance With the Use of Delayed Enhancement Infarction Imaging. *Journal of American College of Cardiology*. 2006 Apr;47(8):1630-8.
13. Danti M, Sbarbati S, Alsadi N, Di Filippo A, Gangitano G, Giglio L, et al. Cardiac magnetic resonance imaging: diagnostic value and utility in the follow-up of patients with acute myocarditis mimicking myocardial infarction. *Radiologia Medica*. 2009 Mar;114(2):229-38.
14. Laraudogoitia Zaldumbide E, Perez-David E, Larena JA, Velasco del Castillo S, Rumoroso Cuevas JR, Onaindia JJ, et al. The value of cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome and normal coronary arteries. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2009 Sep;62(9):976-83.
15. Laissy JP, Hyafil F, Feldman LJ, Juliard JM, Schouman-Claeys E, Steg PG, et al. Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: diagnostic value of early- and delayed-perfusion cardiac MR imaging. *Radiology*. 2005 Oct;237(1):75-82.
16. Hosch W, Kristen AV, Libicher M, Dengler TJ, Aulmann S, Heye T, et al. Late enhancement in cardiac amyloidosis: correlation of MRI enhancement pattern with histopathological findings. *Amyloid*. 2008 Sep;15(3):196-204.
17. Wagner A, Mahrholdt H, Sechtem U, Kim RJ, Judd RM, Wagner A, et al. MR imaging of myocardial perfusion and viability. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2003 Feb;11(1):49-66.
18. Jennings RB, Steenbergen C, Jr., Kinney RB, Hill ML, Reimer KA. Comparison of the effect of ischaemia and anoxia on the sarcolemma of the dog heart. *European Heart Journal*. [Comparative Study In Vitro Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1983 Dec;4 Suppl H:123-37.
19. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1999 Nov 9;100(19):1992-2002.

20. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *Journal of Clinical Investigation*. 1974 Dec;54(6):1496-508.
21. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1989 Dec;80(6):1846-61.
22. Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, Kondo T, Croisille P, Lima JA, et al. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1995 Oct 1;92(7):1902-10.
23. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996 Jan 15;93(2):223-8.
24. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1998 Sep 8;98(10):1006-14.
25. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1998 Mar 3;97(8):765-72.
26. Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Hoher M, Kochs M, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *European Heart Journal*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Mar;26(6):549-57.
27. Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation*. [Clinical Trial Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1995 Sep 1;92(5):1117-25.
28. Rogers WJ, Jr., Kramer CM, Geskin G, Hu YL, Theobald TM, Vido DA, et al. Early contrast-enhanced MRI predicts late functional recovery after reperfused myocardial infarction. *Circulation*. 1999 Feb 16;99(6):744-50.

29. Berman DS, Kiat H, Friedman JD, Wang FP, van Train K, Matzer L, et al. Separate acquisition rest thallium-201/stress technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: a clinical validation study. *Journal of the American College of Cardiology*. [Clinical Trial Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1993 Nov 1;22(5):1455-64.
30. Cuocolo A, Pace L, Ricciardelli B, Chiariello M, Trimarco B, Salvatore M. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease: comparison of thallium-201 scintigraphy with reinjection and technetium-99m-methoxyisobutyl isonitrile. *Journal of Nuclear Medicine*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1992 Apr;33(4):505-11.
31. Bax JJ, Valkema R, Visser FC, Poldermans D, Cornel JH, van Lingen A, et al. Detection of myocardial viability with F-18-fluorodeoxyglucose and single photon emission computed tomography. *Giornale Italiano di Cardiologia*. [Editorial Review]. 1997 Nov;27(11):1181-6.
32. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation*. [Clinical Trial Comparative Study Controlled Clinical Trial]. 1991 Jan;83(1):26-37.
33. Shtern F. Positron emission tomography as a diagnostic tool. A reassessment based on literature review. *Investigative Radiology*. [Review]. 1992 Feb;27(2):165-8.
34. de Silva R, Yamamoto Y, Rhodes CG, Iida H, Nihoyannopoulos P, Davies GJ, et al. Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1992 Dec;86(6):1738-42.
35. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *Journal of the American College of Cardiology*. [Comparative Study Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1997 Nov 15;30(6):1451-60.
36. Mauro VM, Cianciulli TF, Prezioso HA, Dethinne SD, Leguizamon JH, Charask AA, et al. Dobutamine stress echocardiography can predict reversible ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Clinical Cardiology*. [Comparative Study].

2005 Nov;28(11):523-8.

37. Monin JL, Garot J, Scherrer-Crosbie M, Rosso J, Duval-Moulin AM, Dupouy P, et al. Prediction of functional recovery of viable myocardium after delayed revascularization in postinfarction patients: accuracy of dobutamine stress echocardiography and influence of long-term vessel patency. *Journal of the American College of Cardiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Oct;34(4):1012-9.

38. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines).[erratum appears in *J Am Coll Cardiol*. 2006 Oct 17;48(8):1731]. *Journal of the American College of Cardiology*. [Guideline Practice Guideline]. 2002 Oct 16;40(8):1531-40.

39. Baer FM, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem U. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation*. [Comparative Study]. 1995 Feb 15;91(4):1006-15.

40. Dendale PA, Franken PR, Waldman GJ, De Moor DG, Tombeur DA, Block PF, et al. Low-dosage dobutamine magnetic resonance imaging as an alternative to echocardiography in the detection of viable myocardium after acute infarction. *American Heart Journal*. [Comparative Study]. 1995 Jul;130(1):134-40.

41. van Dijkman PR, Kuijpers DA, Blom BM, van Herpen G, van Dijkman PRM, Kuijpers DA, et al. Dobutamine stress magnetic resonance imaging: a valuable method in the noninvasive diagnosis of ischemic heart disease. *Journal of Electrocardiology*. 2002;35 Suppl:57-9.

42. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study.[see comment]. *Lancet*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Validation Studies]. 2003 Feb 1;361(9355):374-9.

43. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction.[see comment]. *New England Journal of Medicine*. [Evaluation Studies

Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2000 Nov 16;343(20):1445-53.

44. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation*. [Clinical Trial Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Jan 15;105(2):162-7.

45. Kuhl HP, Beek AM, van der Weerd AP, Hofman MB, Visser CA, Lammertsma AA, et al. Myocardial viability in chronic ischemic heart disease: comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Apr 16;41(8):1341-8.

46. Baer FM, Theissen P, Schneider CA, Voth E, Sechtem U, Schicha H, et al. Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998 Apr;31(5):1040-8.

47. Detre K, Peduzzi P, Murphy M, Hultgren H, Thomsen J, Oberman A, et al. Effect of bypass surgery on survival in patients in low- and high-risk subgroups delineated by the use of simple clinical variables. *Circulation*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1981 Jun;63(6):1329-38.

48. Nardi P, Pellegrino A, Scafuri A, Colella D, Bassano C, Polisca P, et al. Long-term outcome of coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. [see comment]. *Annals of Thoracic Surgery*. 2009 May;87(5):1401-7.

49. Bonow RO, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC, Bacharach SL, Green MV, et al. Improved left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1982 Dec;66(6):1159-67.

50. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose.[see comment]. *Circulation*. [Clinical Trial Comparative Study Controlled Clinical Trial]. 1991 Jan;83(1):26-37.

51. Al-Housni H, Dalby Does myocardial perfusion scintigraphy predict improvement in symptoms and exercise capacity following successful elective percutaneous coronary intervention? *Journal of Nuclear Cardiology*. 2009.

52. Doesch S, Doering Risk stratification by adenosine stress cardiac magnetic resonance in patients with coronary artery stenoses of intermediate angiographic severity. *Journal of American College of Cardiology*. 2009;2:424-33.
53. Rieber J, Huber A, Erhard I, Mueller S, Schweyer M, Koenig A, et al. Cardiac magnetic resonance perfusion imaging for the functional assessment of coronary artery disease: a comparison with coronary angiography and fractional flow reserve. *European Heart Journal*. [Comparative Study Evaluation Studies]. 2006 Jun;27(12):1465-71.
54. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study.[see comment]. *Journal of the American College of Cardiology*. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 May 29;49(21):2105-11.
55. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease.[see comment]. *New England Journal of Medicine*. [Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2007 Apr 12;356(15):1503-16.
56. King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. [Practice Guideline]. 2008 Jan 15;51(2):172-209.
57. Gehi AK, Ali S, Na B, Schiller NB, Whooley MA, Gehi AK, et al. Inducible ischemia and the risk of recurrent cardiovascular events in outpatients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Archives of Internal Medicine*. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2008 Jul 14;168(13):1423-8.
58. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease.[Erratum appears in *Circulation*. 2006 Aug 22;114(8):e365]. *Circulation*. 2006 Jun 13;113(23):2733-43.
59. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce

- ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. [Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2008 Mar 11;117(10):1283-91.
60. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation*. [Comparative Study]. 1976 Apr;53(4):627-32.
61. DeRouen TA, Murray JA, Owen W. Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1977 Feb;55(2):324-8.
62. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Oct 13;120(15):1505-12.
63. Klein LW, Schaer GL. If invasive functional testing is so great, why aren't we doing it routinely?[comment]. *Catheterization & Cardiovascular Interventions*. [Comment Editorial]. 2001 May;53(1):39.
64. Hodgson JM. FFR for all.[comment]. *Catheterization & Cardiovascular Interventions*. [Comment Editorial]. 2001 Dec;54(4):435-6.
65. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, Bates ER, Muller DW, Schork NJ, et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base.[see comment]. *Circulation*. 1993 May;87(5):1489-97.
66. Costa MA, Shoemaker S, Futamatsu H, Klassen C, Angiolillo DJ, Nguyen M, et al. Quantitative magnetic resonance perfusion imaging detects anatomic and physiologic coronary artery disease as measured by coronary angiography and fractional flow reserve. *Journal of the American College of Cardiology*. [Evaluation Studies]. 2007 Aug 7;50(6):514-22.
67. Kuhl HP, Katoh M, Buhr C, Krombach GA, Hoffmann R, Rassaf T, et al. Comparison of magnetic resonance perfusion imaging versus invasive fractional flow reserve for assessment of the hemodynamic significance of epicardial coronary artery stenosis. *American Journal of Cardiology*. [Comparative Study]. 2007 Apr 15;99(8):1090-5.
68. Aude YW, Garza L. How to prevent unnecessary coronary interventions: identifying lesions responsible for ischemia in the cath lab. *Current Opinion in Cardiology*.

2003 Sep;18(5):394-9.

69. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*. 2001 Jul 10;104(2):157-62.

70. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses.[see comment]. *New England Journal of Medicine*. 1996 Jun 27;334(26):1703-8.

71. De Bruyne B, Sarma J. Fractional flow reserve: a review: invasive imaging. *Heart*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2008 Jul;94(7):949-59.

72. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993 Apr;87(4):1354-67.

73. Pijls NH, Pijls NHJ. Is it time to measure fractional flow reserve in all patients? [comment]. *Journal of the American College of Cardiology*. [Comment Editorial]. 2003 Apr 2;41(7):1122-4.

74. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve.[see comment]. *Circulation*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1996 Oct 15;94(8):1842-9.

75. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow.[see comment]. *Circulation*. [Comparative Study]. 1995 Dec 1;92(11):3183-93.

76. Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, Doba N. Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary artery stenoses: comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve. *Circulation*. 2000 Nov 7;102(19):2365-70.

77. Hamperl H. *Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie*. Berlin: Springer Verlag; 1950.

78. Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure measurement and fractional flow

reserve.[see comment]. *Heart*. [Review]. 1998 Dec;80(6):539-42.

79. Pijls NH, Klauss V, Siebert U, Powers E, Takazawa K, Fearon WF, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation*. [Clinical Trial Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Jun 25;105(25):2950-4.

80. Leesar MA, Abdul-Baki T, Akkus NI, Sharma A, Kannan T, Bolli R, et al. Use of fractional flow reserve versus stress perfusion scintigraphy after unstable angina. Effect on duration of hospitalization, cost, procedural characteristics, and clinical outcome.[see comment]. *Journal of the American College of Cardiology*. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial]. 2003 Apr 2;41(7):1115-21.

81. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention.[see comment]. *New England Journal of Medicine*. [Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Jan 15;360(3):213-24.

82. Lauerma K, Virtanen KS, Sipila LM, Hekali P, Aronen HJ. Multislice MRI in assessment of myocardial perfusion in patients with single-vessel proximal left anterior descending coronary artery disease before and after revascularization. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1997 Nov 4;96(9):2859-67.

83. Akinboboye OO, Idris O, Chou RL, Sciacca RR, Cannon PJ, Bergmann SR. Absolute quantitation of coronary steal induced by intravenous dipyridamole. *Journal of the American College of Cardiology*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2001 Jan;37(1):109-16.

84. Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation*. [Clinical Trial Comparative Study Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 May 8;103(18):2230-5.

85. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM, Salido TB, Kitzman DW, et al. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography.[see comment]. *Circulation*. [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Oct 19;100(16):1697-702.

86. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, Hamilton CA, Rerkpattanapipat P, Link

- KM, et al. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Oct 29;106(18):2328-33.
87. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. [see comment]. *Circulation*. [Clinical Trial Comparative Study]. 1999 Feb 16;99(6):763-70.
88. Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation*. [Clinical Trial Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Jul 29;108(4):432-7.
89. Barkhausen J, Ruehm SG, Goyen M, Buck T, Laub G, Debatin JF. MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot cine MR imaging: feasibility study. *Radiology*. 2001 Apr;219(1):264-9.
90. Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, Huang Y, Christensen BV, Stillman AE, et al. Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging. *Radiology*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1997 Aug;204(2):373-84.
91. Wu K. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with coronary disease. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2008 Feb;10(1):83-92.
92. Fam WM, McGregor M. EFFECT OF CORONARY VASODILATOR DRUGS ON RETROGRADE FLOW IN AREAS OF CHRONIC MYOCARDIAL ISCHEMIA. *Circulation Research*. 1964 Oct;15:355-64.
93. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation.[see comment]. *Circulation*. [Clinical Trial Comparative Study Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1990 Nov;82(5):1595-606.
94. Gould KL. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. I. Physiologic basis and experimental validation. *American Journal of Cardiology*. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1978 Feb;41(2):267-78.
95. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, et al. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients.

The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *American Journal of Cardiology*. [Comparative Study Multicenter Study]. 2000 Jul 1;86(1):1-7.

96. Pavin D, Delonca J, Siegenthaler M, Doat M, Rutishauser W, Righetti A. Long-term (10 years) prognostic value of a normal thallium-201 myocardial exercise scintigraphy in patients with coronary artery disease documented by angiography. *European Heart Journal*. 1997 Jan;18(1):69-77.

97. McKinnon GC. Ultrafast interleaved gradient-echo-planar imaging on a standard scanner. *Magnetic Resonance in Medicine*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1993 Nov;30(5):609-16.

98. Higgins CB, De Roos A. *MRI and CT of the cardiovascular system*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

99. Barmeyer AA, Stork A, Muellerleile K, Tiburtius C, Schofer AK, Heitzer TA, et al. Contrast-enhanced cardiac MR imaging in the detection of reduced coronary flow velocity reserve. *Radiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 May;243(2):377-85.

100. Heden B, Persson E, Carlsson M, Pahlm O, Arheden H, Heden B, et al. Disappearance of myocardial perfusion defects on prone SPECT imaging: comparison with cardiac magnetic resonance imaging in patients without established coronary artery disease. *BMC Medical Imaging*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009;9:16.

101. Ragosta M, Bishop AH, Lipson LC, Watson DD, Gimple LW, Sarembock IJ, et al. Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. *American Journal of Cardiology*. [Comparative Study]. 2007 Apr 1;99(7):896-902.

102. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, De Winter O, Wyffels E, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *Jacc: Cardiovascular Interventions*. Mar;3(3):307-14.

103. Watkins S, McGeoch R, Lyne J, Steedman T, Good R, McLaughlin MJ, et al. Validation of magnetic resonance myocardial perfusion imaging with fractional flow reserve for the detection of significant coronary heart disease. *Circulation*. [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Validation Studies]. 2009 Dec 1;120(22):2207-13.

104. Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, Gebker R, Neuss M, Fleck E, et al. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation*. [Clinical Trial Comparative

Study Controlled Clinical Trial]. 2004 Aug 17;110(7):835-42.

105. Plein S, Radjenovic A, Ridgway JP, Barmby D, Greenwood JP, Ball SG, et al. Coronary artery disease: myocardial perfusion MR imaging with sensitivity encoding versus conventional angiography. *Radiology*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 May;235(2):423-30.

106. Steel K, Broderick R, Gandla V, Larose E, Resnic F, Jerosch-Herold M, et al. Complementary prognostic values of stress myocardial perfusion and late gadolinium enhancement imaging by cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease.[see comment]. *Circulation*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Oct 6;120(14):1390-400.

107. Ishida N, Sakuma H, Motoyasu M, Okinaka T, Isaka N, Nakano T, et al. Noninfarcted myocardium: correlation between dynamic first-pass contrast-enhanced myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography. *Radiology*. [Comparative Study]. 2003 Oct;229(1):209-16.

108. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2000 Mar 28;101(12):1379-83.

109. Kwong R. *Cardiovascular magnetic resonance imaging*: Humana Press; 2008.

110. Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, et al. Prognostic value of a comprehensive cardiac magnetic resonance assessment soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction. *Jacc: Cardiovascular Imaging*. [Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Jul;2(7):835-42.

111. Bruder O, Breuckmann F, Jensen C, Jochims M, Naber CK, Barkhausen J, et al. Prognostic impact of contrast-enhanced CMR early after acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) in a regional STEMI network: results of the "Herzinfarktverbund Essen". *Herz*. [Evaluation Studies]. 2008 Mar;33(2):136-42.

112. Cochet AA, Lorgis L, Lalande A, Zeller M, Beer JC, Walker PM, et al. Major prognostic impact of persistent microvascular obstruction as assessed by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in reperfused acute myocardial infarction. *European Radiology*. [Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Sep;19(9):2117-26.

113. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance

imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Jul 4;114(1):32-9.

114. Wallace EL, Morgan TM, Walsh TF, Dall'Armellina E, Ntim W, Hamilton CA, et al. Dobutamine cardiac magnetic resonance results predict cardiac prognosis in women with known or suspected ischemic heart disease. *Jacc: Cardiovascular Imaging*. [Evaluation Studies Research Support, N.I.H., Extramural]. 2009 Mar;2(3):299-307.

115. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. [Clinical Trial]. 2007 Apr 3;115(13):1769-76.

116. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, et al. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *Journal of the American College of Cardiology*. [Evaluation Studies Research Support, N.I.H., Extramural]. 2006 Apr 4;47(7):1427-32.

117. Kelle S, Egnell C, Vierecke J, Chiribiri A, Vogel S, Fleck E, et al. Prognostic value of negative dobutamine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *Medical Science Monitor*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Oct;15(10):MT131-6.

118. Pilz G, Jeske A, Klos M, Ali E, Hoefling B, Scheck R, et al. Prognostic value of normal adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *American Journal of Cardiology*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 May 15;101(10):1408-12.

13 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Maximilian Kübeck
Geburtsdatum: 26.10.1983
Geburtsort: Graz

Schulbildung

1990 – 1994 Volksschule Elisabethstraße Graz
1994 – 2002 BG/BRG Lichtenfelsgasse Graz

Universitäre Laufbahn

10/2003 – 06/2010 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen
Universität Graz

Zusatzqualifikationen

07/2002 – 02/2003 Grundwehrdienst in der Belgierkaserne Graz, Ausbildung
zum Rettungssanitäter

Seit 12/2002 Ehrenamtliche Tätigkeit beim Roten Kreuz (Graz-
Stadt), Ausbildungen zum:

- Notfallsanitäter mit Erwerb der zusätzlichen Kompetenzen für Arzneimittel (NKA), Venenpunktion (NKV) und Intubation und Beatmung (NKI)
- Rettungsmediziner (Mediziner corps Graz)

Famulaturen

4 Wochen	Univ.-Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin LKH Graz
4 Wochen	Medizinische Abteilung LKH Feldbach
4 Wochen	Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin LKH Leoben
3 Wochen	Univ.-Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin LKH Graz, Abteilung für Kinderanästhesie
4 Wochen	Department für Kardiologie und Intensivmedizin LKH Graz- West
4 Wochen	Department of Family Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand